**T.C.**

**AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ**

**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**MİKROBİYOLOJİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

**KRONİK RİNOSİNÜZİTTE IL33, IL21 ve IL21 RESEPTÖR ROLÜNÜN ARAŞTIRILMASI**

**EZGİ BENGÜL**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Prof. Dr. Neriman AYDIN**

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 2017/1220 proje numarası ile desteklenmiştir

**AYDIN–2019**

**KABUL VE ONAY SAYFASI**

T.C. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü …………………. Anabilim Dalı ………………………….….Programı çerçevesinde ………………………. tarafından hazırlanan “………………….…..” başlıklı tez, aşağıdaki jüri tarafından Doktora/Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: ……/……/……

Üye (T.D.) :………………………. ……………………….. ....……….

\*(Ünvanı, Adı Soyadı)(Üniversite)(İmza)

Üye : ……………………… ………………………… ….……….

\*(Ünvanı, Adı Soyadı)(Üniversite)(İmza)

Üye : ……………………… ………………………… ….……….

\*(Ünvanı, Adı Soyadı)(Üniversite)(İmza)

Üye : ……………………… ………………………… …..……….

\*(Ünvanı, Adı Soyadı)(Üniversite)(İmza)

Üye : ……………………… ………………………… ….……….

\*(Ünvanı, Adı Soyadı)(Üniversite)(İmza)

ONAY:

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsünün ……………..……..…tarih ve …………………………sayılı oturumunda alınan ……………………nolu Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

(Ünvanı, Adı Soyadı)

Enstitü Müdürü

**TEŞEKKÜR**

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde, değerli bilgilerini benimle paylaşan, kendisine ne zaman danışsam bana kıymetli zamanını ayıran ve bana faydalı olabilmek için elinden gelenin fazlasını sunan, her sorun yaşadığımda kendisine çekinmeden gidebildiğim, güler yüzünü ve samimiyetini benden esirgemeyen ve gelecekteki mesleki hayatımda da bana verdiği değerli bilgilerinden faydalanacağımı düşündüğüm kıymetli danışmanım Prof.Dr. Neriman AYDIN’a teşekkürü borç biliyor ve şükranlarımı sunuyorum.

Çalışmamda konu, kaynak ve yöntem açısından bana sürekli yardımda bulunarak yol gösteren Prof.Dr. Mete EYİGÖR ve Dr.Mehmet SOYLU, yardımlarını esirgemeyen Prof.Dr. Sema BAŞAK’a teşekkürlerimi sunuyorum.

Çalışmalarım boyunca yardımını hiç esirgemeyen değerli arkadaşım Dr.Yağız Pat ve her zaman yanımda olan değerli arkadaşlarıma, Adnan Menderes Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı tüm çalışanlarına ve çalışmalarım boyunca maddi manevi destekleriyle beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan aileme de sonsuz teşekkür ederim.

**İÇİNDEKİLER**

KABUL VE ONAY i

TEŞEKKÜR ii

İÇİNDEKİLER iii

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ v

ŞEKİLLER DİZİNİ ix

RESİMLER DİZİNİ x

TABLOLAR DİZİNİ xi

ÖZET xii

ABSTRACT xiii

1.GİRİŞ 1

2.GENEL BİLGİLER 4

2.1. Kronik Rinosinüzit 4

2.1.1. Erişkinlerde kronik rinosinüzitin klinik tanısı 5

2.1.2. Çocuklarda kronik rinosinüzitin klinik tanısı 5

2.1.3*.* Kronik Rinosinüzit Tedavisi 6

2.1.4. KronikRinosinüzit Epidemiyolojisi 6

2.1.5. Kronik Rinosinüzit Patogenezi 6

2.2. İnterlökin 33 12

2.2.1. IL33 reseptör ve sinyal mekanizması 13

2.2.2. İnterlökin 33’ün Alerjik Hastalıklardaki Rolü 14

2.3. İnterlökin 21 16

2.3.1. İnterlökin 21’in Reseptör ve Sinyal Mekanizması 17

2.3.2. İnterlökin 21’in Alerjik Hastalıklardaki Rolü 18

3. GEREÇ YÖNTEM 20

3.1. GEREÇ 20

3.1.1. Çalışma Grubu 20

3.1.2. Örneklerin Toplanması ve Taşınması 21

3.1.2.1. Kan Örnekleri 21

3.1.2.2. Doku Örnekleri 22

3.1.2.3. Örneklerin Saklanması 22

3.2. YÖNTEM 24

3.2.1 IL33,IL21 ve IL21R Ölçülmesi 24

3.2.2. PBS (*Phosphate Buffered Saline*)’in Hazırlanması 24

3.2.3. IL-33 test prosedürü 25

3.2.3.1. Reaktiflerin Hazırlanması 26

3.2.3.2 Yıkama tamponu (1x) 26

3.2.3.3. Test Tamponu 26

3.2.3.4. Biotin-Konjugat 26

3.2.3.5. Streptavidin HRP 26

3.2.3.6. IL-33 Standardının hazırlanması 27

3.2.3.7. IL-33’de ELISA Sonuçlarının Hesaplanması 28

3.2.4. IL-21 Test Prosedürü 28

3.2.4.1. IL-21’de ELISA yöntemi İçin Reaktiflerin Hazırlanması 29

3.2.4.2. IL-21’de ELISA Sonuçların Hesaplanması 29

3.2.5. IL-21R Test Prosedürü 30

3.2.5.1. IL-21R ’de ELISA yöntemi İçin Reaktiflerin Hazırlanması 30

3.2.5.2. IL-21R’de ELISA Sonuçların Hesaplanması 31

3.3. İstatistiksel Analizler 31

4. BULGULAR 32

5. TARTIŞMA 36

6. SONUÇ VE ÖNERİLER 42

KAYNAKLAR 43

ÖZGEÇMİŞ 57

**SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ**

**AamΦ :**Alternatif olarak aktif makrofajlar

**AD**  :Atopik dermatit

**AR :**Allerjik rinit

**ASH :**Antijen sunan hücreler

**ASMC :**Hava yolu düz kas hücreleri

**BCR :**B hücre reseptörü

**BT :**Bilgisayarlı tomografi

**C/EBP :**CCAAT/enhancer binding proteins

**CD28** :Cluster of differentiation 28

**CD3 :**Cluster of differentiation 3

**CD34** :Cluster of differentiation 34

**CD4 :**Cluster of differentiation 4

**CD40 :**Cluster of differentiation 40

**CD40L :**Cluster of differentiation 40 ligand

**CD8 :**Cluster of differentiation 8

**cDNA :**Komplemanter DNA

**CIS :**Cytokine-inducible SH2 (Sitokin-İndüklenebilen SH2 proteini)

**CSF :**Koloni uyarıcı faktör

**CTMC** :Connective tissue- type mast cell (Bağ doku tipi mast hücresi)

**DC :**Dentritik hücre

**dH2O :**Distile su

**EAACI :**Avrupa Allerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi

**ECF-A** :Eozinofilik kemotaktik faktörü

**EIA**  *:*Enzym Immun Assay

**ELISA** :Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay

**EPO :**Eozinofil peroksidaz

**FcεRI** :Yüksek afiniteli IgE reseptörü

**FcεRII** :Düşük afiniteli IgE reseptörü

**FESS**  :Fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi

**GM-CSF :**Granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör

**ICAM-1** :Hücrelerarası adhezyon molekülü-1, CD54

**IFN** :İnterferon

**IFN-γ** :İnterferon gama

**IgA** :İmmünglobulin A

**IgE** :İmmünglobulin E

**IgG** :İmmünglobülin G

**IgM** :İmmünglobülin M

**IKs** intranazal kortikosteroid

**IL** :İnterlökin

**IL-1** :İnterlökin 1

**IL-10** :İnterlökin 10

**IL-13** :İnterlökin 13

**IL-15** :İnterlökin 15

**IL-15** :İnterlökin 15

**IL-18** :İnterlökin 18

**IL1-Ra** :IL-1 reseptör antagonist

**IL1RAP :**İnterlökin-1 reseptör aksesuar proteini

**IL-2** :İnterlökin 2

**IL-21** :İnterlökin 21

**IL-21R** :İnterlökin 21 reseptörü

**IL-3** :İnterlökin 3

**IL-33** :İnterlökin 33

**IL-33R** :İnterlökin-33 reseptörü

**IL-4** :İnterlökin 4

**IL-5** :İnterlökin 5

**Il-6** :İnterlökin 6

**IL-7** :İnterlökin 7

**IL8** :İnterlökin-8

**IL-8** :İnterlökin 8

**IL-9** :İnterlökin 9

**ILC :**Innate lenfosit cell (doğuştan lenfosit hücresi)

**iNKT** :İnvaryant naturel killer(Değişmeyen doğal öldürücü T hücresi)

**JAK** :Janus aktive kinazlar

**KH2PO4** :Potasyum dihidrojen fosfat

**KRS** **:**Kronik rinosinüzit

**KRSsNP :**Nazal polipi olmayan kronik rinosinusit

**KRSwNP :**Nazal polipli kronik rinosinusit

**LPS** :Lipopolisakkarit

**m** :Kütle

**M1** :Klasik aktive edilmiş makrofaj

**M2** :Alternatif aktive edilmiş makrofaj

**mA** :Moleküler ağırlık

**MBP** :Majör bazik protein

**MCs** :Mast hücreleri

**MHC :**Major Histocompatibility Complex

**mRNA :**Mesajcı ribonükleik asit

**MS :**multiple skleroz

**n** :Mol

**NaCl** :Sodyum klorür

**NaH2PO4** :Disodyum fosfat

**NF-HEV** :Yüksek endotel venüller nükleer faktörü

**NI :**Nazal irrigasyon

**NK** :Naturel killer hücreleri (Doğal öldürücü hücre)

**OD**  :Optik dansitite

**PBS**:Fosfat tamponlu tuzlu su *(Phosphate Buffered Saline)*

**PBMC**  :Periferik kan mononükleer hücreleri

**PDAC**  :Pankreas duktal adenokarsinomu

**PCR** :Polimer zincir reaksiyonu

**PGD2**  :Prostoglandin 2

**RA** :Romatoid artrit

**RANTES** :T hücrelerinden salınan aktivasyon düzenleyici

***RT-PCR*** :Reverse transkripsiyon-polimeraz zincir reaksiyonu

**SF** :Serum fizyolojik  
**AlHO3** :Alüminyum hidroksit

**SNPs** :Tek nükleotid polimorfizmleri

**SOCS** :Suppressor of cytokine signaling (sitokin sinyalizasyonunu baskılayıcı protein)

**SRS-A** :Slow reacting substance of anaflaxy (Anafilaksinin yavaş etkileyici maddesi)

**SSI :**STAT- induced STAT inhibitör (STAT kaynaklı STAT önleyici protein)

**sST2 :**IL-33’ün çözünebilen reseptörü

**ST2** :IL-33 reseptörü

**ST2L :**IL-33 reseptörünün membrana bağlı formu veya T1/ ST2

**STAT :** Sinyal ileticisi ve transkripsiyon aktivatörü

**STAT6 :**Sinyal ileticisi ve transkripsiyon aktivatörü 6

**TCR** :T-hücre reseptörü

**TGF :**Transforme edici büyüme faktörü

**Th – 17** :T helper 17

**TH1** :T helper 1 hücreleri (Yardımcı T hücreleri)

**TH2** :T helper 2 hücreleri (Yardımcı T hücreleri)

**TIR** :Toll-IL-1 reseptörü, IL1R

**TLR** :Toll-like reseptör (Toll benzeri reseptör)

**TNF :**Tümör nekroz faktör

**TNF-α** :Tümör nekrozus faktör alfa

**WSXWS**  :Trp-Ser-X-Trp-Ser motifi

**ŞEKİLLER DİZİNİ**

**Şekil 1.** Kronik Rinosinüzit Patogenezi 11

**Şekil 2.** IL-33’ün Hücreler Üzerine Etkileri 13

**Şekil 3.** Kronik Rinosinüzitte IL-33’ün Rolü 15

**Şekil 4.** IL-21’in Hücreler Üzerine Etkileri 18

**Şekil 5.** Kronik Rinosinüzitli Hastalarda IL-33 Kan ve Doku Düzeyleri 34

**Şekil 6.** Kronik Rinosinüzitli Hastalarda IL-21 Kan ve Doku Düzeyleri 34

**Şekil 7.** Kronik Rinosinüzitli Hastalarda IL-21R Kan ve Doku Düzeyleri 35

**RESİMLER DİZİNİ**

**Resim 1.** ELISA analizörü (BİOTEK)………………………………………24

**TABLOLAR DİZİNİ**

**Tablo 1**. Mast Hücreleri ve Ligandları 10

**Tablo 2.** Kronik Rinosinüzitli Hastalardan AlınanNazal Doku Örneklerinin Ağırlıkları 22

**Tablo 3.** IL-33 Biotin Konjugat Hazırlanması 26

**Tablo 4.** ELISA Yönteminde IL-33 İçin Kullanılacak Streptavidin-HRP Hazırlanması 26

**Tablo 5.** ELISA Yönteminde IL-33 İçin Kullanılan Standart Reaktiflerin Dilüsyonu 27

**Tablo 6.** Kronik Rinosinüzit Hastalarında IL-33,IL21 ve IL-21R’nin ELISA Sonuçları 32

**Tablo 7.** Tüm Doku ve Kan Örneklerinin Alt ve Üst Limit Standartalarının Ortalaması…..33

**ÖZET**

**KRONİK RİNOSİNÜZİTTE IL33, IL21 ve IL21 RESEPTÖR ROLÜNÜN ARAŞTIRILMASI**

**Bengül E. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Mikrobiyoloji Programı Yüksek Lisans Tezi, Aydın, 2019.**

Kronik rinosinüzit nazal mukozanın enflamatuar bir hastalığı olup alerjenlere karşı gelişen immünglobülin E (IgE) aracılığıyla ortaya çıkan, Tip I aşırı duyarlılık reaksiyonuna bağlı gelişen bir hastalıktır. Kronik rinosinüzit hastalarında burunda kaşıntı, kızarıklık, tıkanıklık, hapşırma isteği, burun akıntısı, genizde ve boğazda kaşıntı hissi gibi bazı semptomlar görülmektedir. Başka bir yönüyle bireylerin yaşam kalitesini düşürmekte ve sosyal ve psikolojik sorunlara da neden olabilmektedir.

Kronik rinosinüzit patogenezinde birçok sitokinin rol oynadığı gösterilmektedir. Sitokinler; doğal ve adaptif immün yanıt oluşumunda rol oynar. Bu sitokinlerden bazıları kronik rinosinüzit hastalarının nazal doku ve kanlarında araştırılmıştır. Bu çalışma Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalında kan ve nazal doku örneklerinde kronik rinosinüzit oluşumunda IL33, IL21 ve IL21 reseptörünün rolünün araştırılması amaçlanmıştır. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastenesi Kulak Burun Boğaz kliniğinde rutin olarak takip edilen hastalardan nazal polipli veya polipsiz kronik rinosinüzit nedeniyle ameliyat önerilen toplam 21 hastadan alınan kan örnekleri ve nazal dokular kullanılarak IL33, IL21 ve IL21 reseptörünün seviyeleri ölçülmüştür. IL-33, IL-21 ve IL-21R miktarları ELISA yöntemiyle belirlenmiştir. Test sonuçları istatistiksel yöntemlerle karşılaştırılarak IL-33, IL-21 ve IL-21R seviyeleri arasında anlamlı ilişki olup olmadığı belirlenmiştir. Kronik rinosünizitli hastalarda nazal dokuda IL-33 ve IL-21 istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Buna karşın nazal dokuda IL-21R’ü istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük bulunmuştur. Bu sonuçlara göre IL-33 ve IL-21’in KRS’de rol aldığını düşündürtmektedir. Diğer taraftan IL-21R’nün ise kanda yüksek nazal dokuda düşük olması iki olasılığı düşündürmektedir. IL-21R’nün nazal dokuda düşük olması IL-21’in etkisiz kalmasına yol açabilir ya da IL-21’in IL-21R’üne bağlanması nedeniyle düşük seviyelerde ölçülmesine yol açabilir.

**Anahtar kelimeler:** İnterlökin-21, İnterlökin-21 Reseptörü ve İnterlökin-33, Kronik Rinosinüzit

**ABSTRACT**

**INVESTIGATION OF IL-33, IL-21 AND IL-21 RECEPTOR ROLE IN CHRONIC RHINOSINUSITIS**

**Bengül E. Aydın Adnan Menderes University Master Of Science Thesis in Health Sciences Microbiology Program, Aydın, 2019**.

Chronic rhinosinusitis is an inflammatory disease of the nasal mucosa and is caused by Type I hypersensitivity reaction mediated by immunoglobulin E (IgE) to allergens. It is frequently seen in atopic individuals. Although it may decrease in severity, it may continue for life. Chronic rhinosinusitis patients have some symptoms such as nasal itching, redness, congestion, sneezing desire, runny nose, itching in the nasal and throat. In another aspect, it decreases the quality of life of individuals and may cause social and psychological problems.

Several cytokines have been implicated in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis. Cytokines; plays a role in the formation of natural and adaptive immune response. Some of these cytokines have been studied in the nasal tissues and blood of chronic rhinosinusitis patients. The aim of this study was to investigate the role of IL33, IL21 and IL21 receptors in the formation of chronic rhinosinusitis in blood and nasal tissue samples in the Department of Medical Microbiology, Aydın Adnan Menderes University. IL33, IL21 and IL21 receptor levels were measured by using blood samples and nasal tissues from 21 patients who had undergone surgery for nasal polyposis or non-polyp chronic rhinosinusitis. The amounts of IL-33, IL-21 and IL-21R were determined by ELISA method. Test results were compared with statistical methods to determine whether there was a significant relationship between IL-33, IL-21 and IL-21R levels. As a result of the study, we observed that IL-33 and IL-21 were statistically high in tissue, low in blood, IL-21R was low in tissue and high in blood. The fact that IL-33 and IL-21 are low in high blood in tissue suggests that CRS is involved. The fact that IL-21R is low in the high tissue in the blood suggests that it may be low in the tissue because it binds to IL-21 or that IL-21 may not be able to control and show the effect of IL-21R.

**Keywords**: Chronic Rhinosinusitis, İnterleukin-21, İnterleukin-21 Receptor, İnterleukin-33

1. **GİRİŞ**

Kronik rinosinüzit (KRS), nazal ve paranazal sinüs mukozasını tutan heterojen bir inflamatuar hastalıktır. Kronik rinosinüzit polipli veya polipsiz olmak üzere iki alt grupta değerlendirilir. Nazal polipli kronik rinosinüzitlerde görülen inflamasyon ve ödemin gelişmesindeki faktörler halen net olarak açığa çıkarılmamış olup, çok çeşitli kimyasal mediatörler üzerinde çalışmalar sürdürülmektedir. Bunlara örnek olarak TNFα, IL-3, IL-5, IL-8, IL-33 ve IL-21 gibi sitokinler gösterilebilir. Interlökin-33 hücre içi etkili bir sitokindir ve bir DNA bağlayıcı nükleer faktör olarak işlev görebilir. IL-33, IL-1 ailesinin bir parçasıdır. Endotel hücre çekirdeğinde eksprese olmakta ve yüksek endotel venüller nükleer faktörü (NF-HEV) olarak da adlandırılmaktadır. IL-1α / β ve IL-18 gibi bu ailenin üyeleri, konak savunmasının düzenlemesi, nöronal yaralanma ve inflamasyonda önemli rol oynadığı belirtilmektedir. IL-33 keratonositler, epitel hücreleri ve endotel hücreleriyle birlikte, proenflamatuar bir sitokin olarak çeşitli dokularda serbest halde bulunduğu bilinmektedir. IL-33 patojenik tehditlere karşı ilk savunma hattı olan epitel hücrelerinde oluşturulur ve çeşitli hücreleri aktive eder. Mast hücreleri yardımıyla proinflamatuar sitokin ve kemokinler için güçlü bir aktive edicidir. İnterlökin 33 ayrıca IL-4, IL-5 ve IL-13 üretimini de uyarmaktadır. Diğer taraftan IL-33, alerjene bağlı veya bağlı olmayan bir şekilde güçlü bir proinflamatuar sitokindir. İnterlökin 33 potansiyel olarak *in vitro* polarize Th2 hücreleri ve diğer reseptörünü taşıyan hücrelere etkisiyle IL-4, IL-5 ve IL-13’de dâhil olmak üzere proinflamatuar Th2 ilişkili sitokinlerin üretimini harekete geçirir (Schmitz ve ark, 2005). Ayrıca, IL-33 ile hematopoietik hücrelerin uyarılmasıyla, IL-6 ve IL-8’de dâhil olmak üzere diğer inflamatuar sitokinler ve kemokinler üretilmektedir (Cherry ve ark, 2008). Bu etkileriyle IL-33’ün ve Th2 bağışık yanıt için potansiyel rolü olacağını göstermektedir. Bu aktivasyonlar IL-33’ün Th-2 tip immün cevapta artırıcı rolünün olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca, IL-33 özellikle IL-1, IL-6, IL-13 ve TNF gibi proinflamatuar sitokin ve kemokinlerin, mast hücreleri üzerine indükleyici etkisini güçlendirmekte ve kemokinleri arttırmasında ve bazofillerin uyarılmasında da etkilidir. Mast hücrelerinin IgE tarafından degranülasyonunu, mast hücre olgunlaşmasını ve yaşam süresini artırdığı bilinmektedir (Smithgall ve ark, 2008). İnterlökin 33’ün, *in vivo* olarak eozinofili oluşturmada güçlü bir aktivatör olduğu gösterilmiştir. Eozinofilleri aktive ederek, IL-8 ve süperoksit üretimini, eozinofil adezyon molekülleri ekspresyonunu ve yaşam sürelerini arttırdığı belirlenmiştir (Cherry ve ark, 2008). Mast hücrelerinin, bazofillerin ve eozinofillerin alerjik yanıtlar için önemli rolleri dikkate alındığında, bu bulgular IL-33’ün alerji, astım ve septik şokta önemli bir rolünün olduğunu düşündürmektedir.

İnterlökin 21; IL-2, IL-4 ve IL-15 ile sekans homolojisi olan tip 1 sitokin ailesinin daha sonradan keşfedilen bir üyesidir (Gong ve ark, 2013). IL-21; 4 sarmal kangal oluşturan 131 amino asitten oluşmaktadır (Akdis ve ark,2011). Üretimi lenfoid hücrelerde sınırlandırılır, reseptörü olan IL-21R (IL21 reseptörü) ise bağışıklık hücrelerinde (örneğin, uyarılmamış ve aktive olmuş T hücreleri, B hücreleri, NK hücreleri, dendritik hücreler ve makrofajlar), nonimmün hücrelerde de (keratinositler ve endotelyal hücreler) olduğu gibi yüksek miktarda eksprese edilir (Sarra ve ark, 2010; Spolski ve Leonard, 2014).

İnterlökin-21 IgE üretimini düzenlemede görev alır. Bundan dolayı alerjik hastalıklarda önemli bir yeri olduğu düşünülmektedir (Tamagawa-Mineoka ve ark, 2011). İnterlökin 21, alerjik hastalarda CD40L ve IL-4 kombinasyonu ile indüklenmiş B hücrelerinin IgE salgılanmasını engellediği bildirilmiştir (Jen ve ark,2014). Bu B hücrelerinin IL-4 ile uyarıldıktan sonra, STAT6 bağımlı IgE üretimini inhibisyonu sonucu oluşmaktadır (Suto ve ark, 2002). IL-21, SOCS/CIS/SSI gibi sitokin salınımını inhibe eden regülatör proteinlerin oluşmasını indükleyerek, IL-4 aracılığıyla aktive olacak STAT6 sinyal yolağını inhibisyonuna yol açarak IgE oluşumunu azalttığı düşünülmektedir (Suto ve ark, 2002).

İnterlökin-21, doğal olarak  enfekte olmuş veya kanserli hücreleri yok edebilen doğal öldürücü (NK) hücreleri ve sitotoksik T hücreleri de dahil olmak üzere bağışıklık sisteminin hücreleri üzerinde güçlü düzenleyici etkilere sahip bir sitokindir. Bu sitokin, hedef hücrelerinde hücre bölünmesini indükler. CD4+ ve CD8+ T hücrelerinin aktivasyonu, çoğalmaları ve farklılaşmalarını arttırır, B lenfositlerin bellek hücrelerine ve plazma hücrelerine dönüşmesini sağlar (Strengell ve ark, 2002, Peluso ve ark, 2007). Diğer T-hücresi kökenli sitokinler ile birlikte IgM’nin IgG, IgA ve IgE’ye sınıf değişimini düzenler (Jen ve ark, 2014). Dendritik hücrelerin matürasyon aktivasyonunu inhibe eder ve NK hücrelerinin etkinliğini artırır (Parrish-Novak ve ark, 2000; Brandt ve ark, 2003). IL-10’u indükleyerek baskılayıcı etkilerine aracılık eder (Spolski ve ark, 2009).

İnterlökin-21 reseptörü tip 1 sitokin reseptör ailesine ait olup yapısında IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 ve IL-15’in reseptörlerinde de bulunan gama zincirini içermektedir. IL-21 ve IL-21R’nün çeşitli otoimmün ve alerjik hastalıklardaki rolü tam anlaşılamamış olsa da yapılan çalışmalarda IL-21’in serum IgE seviyelerini azalttığı düşünülmektedir (Jen Hsiao-Yu, 2015; Yao-Hsu Yang, 2014). Lupuslu hastalarda B lenfositlerdeki IL-21R seviyesinin azaldığı ve lupus nefriti ile ilişkisi gösterilmiştir (Mitoma ve ark, 2005). Romatoid artritli hastalarda ise IL-21R’ünün aktive olmuş fibroblastlar ile ilişkili olduğu saptanmıştır (Jungel ve ark, 2004). Alerjik rinosinüzitte kontrol grubuna kıyasla B lenfosit üzerindeki IL-21R’nin daha fazla olduğu bulunmuştur (Hsiao-Yu Jen, 2014; Yao-Hsu Yang, 2014).

Bu çalışmada kronik rinosinüzitli hastalarda IL-33, IL-21 ve IL-21 reseptörünün düzeylerinin saptanması ve kronik rinosinüzit patogenezindeki olası rolünün araştırılması amaçlanmıştır.

**2.GENEL BİLGİLER**

**2.1. Kronik Rinosinüzit**

Kronik Rinosinuzit alerjik rinite benzeyen ve toplumda büyük bir mali yük yaratan ciddi bir sağlık sorunudur (Fokkens ve ark, 2005). Pürülan burun akıntısı, burun tıkanıklığı, yüzde dolgunluk, basınç hissi gibi veya koku almada azalma gibi belirtileri vardır (Fokkens ve ark, 2007).

Rinosinüzit; nazal polipozis olan ve nazal polipozis olmayan kronik rinosinüzit olarak iki alt grupta incelenir. Nazal polipozis klinik olarak, nazal polipozis olmayan KR hastalarında belirgin bazı farklılıklar gösterebilir. Son yıllarda, rinosinüzit ve burun yolu poliplerin epidemiyoloji, tanı ve tedavisini çok sayıda konu alan makaleler, kılavuzlar vb. belgeler geliştirilmiştir (Fokkens ve ark, 2005; Desrosiers ve ark, 2011). Rinosinüzit ve nazal poliplerin üzerinde 2005’te bir makale yayınlanmıştır (Fokkens ark 2005; Lund, Bachert ve ark, 2005). Bu makale, Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi (EAACI) tarafından, rinosinüzit ve nazal polipler hakkında bilinenleri göz önünde bulundurmak, tanı ve tedavi konusunda kanıta dayalı öneriler sunmak ve bu alanda araştırmalar yapılması üzerinedir.

Kronik rinosinüzitte (KRS), temel patogenez, mukozaya gelen alerjenin immün sistem tarafından tanınmasıyla başlar. Alerjen immün sisteme girdikten sonra ona yanıt oluşturabilmek için çeşitli sitokinler, kemokinler, mediyatörler salınır ve iki fazlı reaksiyonlar oluşur. Bunlardan biri ‘duyarlaşma fazı’ diğeri ise ‘klinik fazdır’ (Bozoğlan, 2011). Klinik faz kendi içinde 2 aşamalı olarak gerçekleşmektedir. Bunlar mast hücrelerinin etkin olduğu erken faz ile mediyatörlerin salgılandığı geç faz aşamalarıdır (Karaşen, 2001). Erken faz tepkimelerinde klinik belirti ve bulgu olarak hapşırma, burun tıkanıklığı, seste bozulma ve burunda akıntı gözlemlenir (Karaşen, 2001). Mast hücresi aktivasyonundan sonra salınan histamin gibi mediyatörler damar geçirgenliği ve ödem oluşumunda hızlı bir artışa yol açmaktadır (Galli ve ark, 2005). Geç faz tepkimelerinde ise en önemli patolojik değişiklik burun mukozası içine eozinofiller gibi inflamatuar hücrelerin göçü olduğu bildirilmektedir (Skoner, 2001; Borish, 2003; Galli ve ark, 2008).

Kronik rinosinüzit (KRS), nazal ve paranazal sinüs mukozasını tutan heterojen bir inflamatuar hastalık grubudur. Nazal polipli kronik rinosinüzitlerde görülen inflamasyon ve ödemin gelişmesindeki faktörler halen net olarak açığa çıkarılmamış olup, çok çeşitli kimyasal mediatörler üzerinde çalışmalar sürdürülmektedir. Bunlara örnek olarak TNFα, IL-3, IL-5, IL-8 gibi sitokinler gösterilebilir. Doğuştan lenfosit hücreleri (ILC2) alerjide çeşitli roller oynamaktadır. Öncelikle, alerjik bağışıklık tepkisini düzenleyen tip 2 sitokinlerin bir kaynağını sağlarlar. Helmintik enfeksiyona yanıt olarak üretilenlere benzer pro-allerjenik sitokinler IL-25 ve IL-33'e yanıt olarak sinyaller üretirler. Ayrıca, kronik rinosinüzit bulunan hastaların burun polipleri ve atopik dermatitli hastaların derisi gibi ILC2'lerin alerjik semptomların bulunduğu dokularda daha yüksek konsantrasyonlarda bulunmuştur (Herbert ve ark, 2019)

Kronik rinosinüzit patogenezinde birçok sitokin rol oynar. Sitokin (Yunanca cyto-, hücre ve -kinos, hareket); immün cevabın oluşmasında bazı hücreler tarafından salınan hormon veya hücreler arasındaki sinyal ile ilgili olan protein veya glikoprotein yapıda olup hücrelerin aktivitelerini yöneten ve yönlendiren molekül grubuna denir. Sitokinler ayrıca hematopoez, embriyogenez gibi pek çok biyolojik mekanizmada otokrin, parakrin ve endokrin etkisi vardır. Bazı dokularda birbirleriyle aynı etkiye sahip olabilen sitokinler, başka dokularda zıt etki de gösterebilmekte ve birbirlerini inhibe edebilmektedirler. Sitokinler yapı ve işlevlerine göre; interferonlar (IFN), interlökinler (IL), koloni uyarıcı faktörler (CSF), kemokinler, tümör nekroz faktörler (TNF) ve transforme edici büyüme faktörü (TGF) olarak sınıflandırılırlar. İmmün sistemden salgılanan sitokinlerin önemli bir bölümü interlökinlerdir. İnterlökinlerin başlıca görevleri immün sistem hücrelerini uyarmaktır.

**2.1.1. Erişkinlerde Kronik Rinosinüzitin Klinik Tanısı**

İki veya daha fazla semptomla karakterize edilen burun ve paranazal sinüslerin iltihaplanmasına rinosinüzit denir. Semptomlarında burun tıkanması / kapama / sıkışıklık veya burun akıntısı olmalıdır. Yüz ağrısı, koku almada azalma gibi belirtilerle de kendini gösterebilir. Endoskopik belirtilerinde ise nazal polipler ve/veya özellikle orta kanaldan mukopürülan akıntı gözlemlenmektedir.

Nazal Polipli Kronik Rinosinuzit (KRSwNP): Kronik rinosinuzitin semptomlarına sahip ve meatus ortasında endoskopik olarak görüntülenmiş polipler var ise buna nazal polipli kronik rinosinüzit denir.

Nazal Polipsiz Kronik Rinosinusit (KRSsNP): Kronik rinosinuzit semptomlarına sahip fakat orta kanalında polip olmayan formuna ise nazal polipsiz kronik rinosinüzit denir.

**2.1.2. Çocuklarda Kronik Rinosinüzitin Klinik Tanısı**

Pediatrik rinosinüzit: iki veya daha fazla semptomla karakterize edilen burun ve paranazal sinüslerin iltihaplanması olarak tanımlanabilir. Semptomlardan biri burun tıkanması / kapama / sıkışıklık veya burun akıntısı olmalıdır (ön / arka nazal akıtma) veya yüz ağrısı, öksürme gibi belirtileri olabilir. Endoskopik belirtileri ise tıpkı yetişkinlerde olduğu gibi nazal polipler ve/veya orta kanaldan mukopürülan akıntı görülmektedir.

**2.1.3. Kronik Rinosinüzit Tedavisi**

Kronik rinosinüzitte tedavi başlangıcı hastalığın şiddetine göre değişir. Hafif şiddetteki hastalar, intranazal kortikosteroid (IKs) ve nazal irrigasyon (NI) ile tedavi edilirler. Üç aylık tedaviye cevap vermeyen olgularda kültür ve uzun dönem makrolid tedavisi önerilir. İkinci üç ayın sonunda tedavi başarısızsa radyolojik inceleme (paranazalsinüs BT) ve fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi (FESS) önerilir. İkinci üç ayın sonunda tedaviye yanıt alınan hastalar ise IKs ve NI ile takip edilirler. Makrolid tedavisi hastanın durumuna göre kesilebilir (Fokkens ve ark,2007).

**2.1.4. Kronik Rinosinüzit Epidemiyolojisi**

Kronik rinosinüzit, günümüzde birçok insanın günlük yaşam kalitesini etkileyen ve ölümcül olmayan bir hastalıktır. Bu hastalık çocukluk yaşlarda da görülmektedir ve geniş bir prevalansa sahiptir. Sıklığı ülke, bölge, şehir, kırsal kesime göre değişmekle birlikte genelde % 25-35 olarak bildirilmiştir (Kurt, 2012).

Günlük pratikte sıkça karşılaşılan bir hastalık olup aile hekimleri, dâhiliye uzmanları, çocuk sağlığı uzmanları ve kulak burun boğaz hastalıkları uzmanlarını ilgilendirir. Kronik rinosinüzit tüm hastalıklar içinde epidemiyolojik olarak en sık rastlanılan hastalıklardan biridir (Benniger MS ve ark, 2003). Günümüzde kronik rinosinüzit oranında gittikçe artış görülmektedir. Örneğin; ABD’de 18-22 milyon/yıl doktor ziyareti gerçekleşmektedir ve yetişkinlerin % 14’ünü etkilemekte aynı zamanda üretimi etkileyen ilk 10 hastalık arasında yer almaktadır. Yıllık tedavi gideri 3-4 milyar dolar olduğu söylenmektedir (Benniger MS ve ark, 2003).

**2.1.5. Kronik Rinosinüzit Patogenezi**

Kronik rinosinüzit (KRS), burun ve paranazal sinüslerin uzun süreli mukozal enflamasyonu ile birlikte özelleşmiş geniş bir klinik sendroma sahip olup, tipik olarak nazal poliplerin varlığına veya yokluğuna bağlı olarak iki alt tipe sahiptir. Her iki tipin de etiyolojisi ve patogenezi halen araştırma konusu olmaya devam etmektedir (Soyka ve ark, 2012).

Solunum mukozasında ilk savunma hattı epitel hücreleri tarafından oluşturulan epitelyal bariyerdir (Ganz, 2004). Kronik rinosinüzitte epitel bariyer işlevinin bozulmasıyla, patojenlere, partiküllere ve antijenlerin dokulara geçişi engellenememektedir. Bu durum sonucunda oluşan enflamasyonun patogenezde rol oynayabileceği düşünülmektedir ([Nyall R. London](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=London%20NR%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28988814) ve ark, 2017). Sinonazal mukoza insan bağışıklık sisteminin önemli bir bileşeni olarak bilinir. Çok çeşitli patojenlere karşı bir set görevi görür. Dendritik hücreler (DC'ler), antijenin yakalanması, sunumu ve çözünen iltihabın çözünür aracı maddelerin salgılanması sinonazal mukozanın hücresel bileşenleri olarak bilinir ve bunlar hem doğal hem de adaptif immüniteyi aktive eder (Andrew ve ark, 2007). Sağlıklı koşullarda, sinonazal mukozayı düzenleyen epitel hücreleri yalnızca patojenleri ve partiküllerinden korumak için fiziksel engeli oluşturmakla kalmaz, aynı zamanda mukosiliyer klirens ve konak savunmasında kritik rol oynar (Soyka ve ark, 2012).

Solunum yolu ile alınan birçok zararlı madde ve antijen, solunum yolu mukoza epiteli üzerinde bulunan patojen tanıyan reseptörler aracılığı ile tespit edilir. Bu reseptörler içinde en iyi bilineni TLR’lerdir (toll-like reseptör). Solunum yolu için zararlı bu maddelerin ve allerjenlerin tanınması ile doğal immün sistem ve onu takiben adaptif immün sistem devreye girer.

Kronik rinosinüzit patogenezinde solunum antijenlerinin rolü önemlidir. Polen, çiçek tozu, çim, ev akarı vb. etkenler solunum antijenleri olarak rol alabilmektedirler ve solunum mukozası bunun gibi birçok alerjene maruz kalabilmektedir Kronik rinosinüzitin patogenezi organizmanın alerjene karşı duyarlılaşması ile başlar ve antijen sunan hücrelerin (ASH) antijeni naif T lenfositlerine sunmasıyla antijenlere karsı immün yanıt oluşur. T lenfositlerine antijen sunan hücreler; dendritik hücreler, mononükleer fagositler, B lenfositler ve vasküler endotellerdir (Karabıcak, 2011). Solunum Mukozasında bulunan antijenler, antijen sunan hücreler (ASH) tarafından fagosite edilmesini takiben proteolizis yardımıyla 7–14 amino asit uzunluğunda peptitlere bölünürler (Bozoğlan, 2011). Proteolitik enzimleri bulunan bu hücrelerin aynı zamanda class(sınıf)II MHC (*Major Histocompatibility Complex )* molekülü taşımaktadırlar ( Karabıcak, 2011).

Dendritik hücreler antijen sunan hücrelerden biridir. Bu hücreler normalde lenf düğümlerinde T hücrece zengin alanlarda üretilen ve kemoatraktan özellikli sitokinler olan kemokinlere özgü yüzey reseptörleri de eksprese eder. Bu kemokinler lenfatik damar aracılığıyla dendritik hücreleri, uyarılmış epitelin olduğu lenf düğümlerine doğru yönlendirir. Bu yönlendirme sırasında dendritik hücreler antijen yakalayan hücrelerden T lenfositlerini uyarabilen antijen sunucu hücrelere dönüşür. Bu olgunlaşma T hücrelerine antijen sunan MHC moleküllerinin, T hücre yanıtı için gerekli olan eş-uyarıcı (costimulator) moleküllerin sentezinin ve kalıcı ekspresyonunun artışı ile gözlemlenir. Antijen sunan hücre içinde hazırlanmış olan peptitler, MHC moleküllerine bağlanır ve hücre yüzeyine taşınır (Akkan-Tetik, 2009). Alerjenler ASH tarafından yakalandıktan sonra naif T hücrelerine sunulur ve ardından T hücre aktivasyonu için birtakım sinyaller oluşturur. Bunlardan biri CD4+ T hücre reseptörü (TCR)  aracılığı ile oluşturulur.  T hücre reseptöründen oluşan kompleks ve T hücre yüzeyindeki CD3 (*Cluster of Differentiation*) MHC II ile bağlanır ve T hücre yüzeyinde hızla CD40 ligandı ortaya çıkar. B hücre yüzeyinde daha önceden bu ligand mevcut bulunur. Bu ligand CD40 ile birleşir. Böylece B hücresi epsilon ağır zincir sentezi (IgE izotip değişimi) için gerekli olan iki sinyali (IL-4 ve CD40-CD40 ligandı) almış olur. Bu sinyalden sonra IgE sentezi başlar. Bu birleşme CD 28 (T hücre) ve B 7 (B hücre) arasındaki bağlantı ile daha güçlü bir hal alır. CD 28 ile B 7 arasındaki bu bağlantı Th2 hücresinden IL-4 salınımını da artırır. T hücre aktivasyonunun kalıcılığı ASH’de eksprese olan T hücrelerindeki ICAM-1 adesyon molekülleriyle olur.

İmmün sistemin fonksiyonunda merkezi bir rol oynayan CD4 T hücreleri, B hücrelerinin antikor oluşturmasına, CD8 T hücrelerinin tepkilerini kontrol etmesine ve bu tepkilerini sürdürmesine, makrofajların düzenlenmesine ve çeşitli patojenik mikroorganizmalara karşı immün yanıtları oluşturmasına yardımcı olurlar.

Antijen sunulduktan sonra CD4 hücresi IL-2, IL-18 varlığında interferon gama (IFN-γ) ve IL-2 salgılayan Th1; IL-4 varlığında ise IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 ve IL-13 salan Th2 hücresine farklılaşma gösterir. Bu sitokinler Th2 hücreleri tarafından sentezlenir ve alerji için uygun ortamın sağlanması, immün yanıtların baskılanması ve B hücrelerinden IgE sentezinin uyarılması gibi üç temel fonksiyonu üstlenirler (Barnes, 1998). Diğer solunum sistemi allerjik hastalıkları gibi kronik rinosinüzitde de adaptif bağışıklığın ve özellikle Th2 yanıtının temel rolü oynadığı bilinmektedir. Kronik rinosinüzit patogenezinde Th2 yanıtıyla, mast hücreleri, bazofiller ve eozinofillerin göçü ile IgE ve IgA (S-IgA) antikor üretimi artmaktadır. (Kiyono ve ark, 2004). Tüm bu reaksiyonlar gerçekleşmesinde  IL-4, IL-10, IL-11 ve IL-13 gibi sitokinler de rol almaktadır. Antikor yanıtın oluşması ile sonuçlanan farklılaşmış Th2 hücre büyümesini teşvik eder. İnterlökin 10, Th2 hücreleri tarafından üretilir. IFN-γ’nın Th1 hücreleri tarafından üretimini inhibe eder, böylelikle bağışık yanıtı Th2 yönüne kaydırır. Aktive edilmiş makrofajlarda sitokin üretimini, sınıf II MHC ekspresyonunu ve makrofaj üzerindeki kostimulatör molekülleri inhibe etmeye yarar. IL-13; T yardımcı (Th2) hücreleri, CD4 hücreleri, doğal öldürücü T hücresi, bazofiller ve eosinofil hücreleri tarafından üretilen bir sitokindir. Tüm bu sitokinlerin kronik rinosinüzit ile bir ilgisi olduğu düşünüldüğü gibi IL-33 ve IL-21 ile ilgisi olduğu da düşünülmektedir.

IL-33, mast hücreleri, Th2 hücreleri, eozinofiller, bazofiller, dendritik hücreler ve alternatif olarak aktive edilmiş makrofajlar (AAM) da dahil, tip 2 bağışık yanıtta ve birçok immün hücre tipinde görev aldığından alerjik iltihapta yer aldığı düşünülmektedir (Cayrol C, Girard JP, 2009). IL-21’in ise CD4+ ,CD8+ , T hücreleri, NK hücrelerinin farklılaşmasında ve büyümesinde rol oynadığı bildirilmektedir. Bazı çalışmalar dendritik ve miyeloid hücrelerinin IL-21 tarafından uyarıldığını göstermiştir (Yi ve ark, 2010). Bu yapılan çalışmalar üzerine IL-21’in sadece normal lenfoid gelişimi ve fonksiyonu üzerinde etkili olmadığını, bunlarla birlikte alerjik hastalıklarda da önemli rol oynadığını düşündürmektedir (Strengell ve ark, 2002).

Kronik rinosinüzitte alerjik etkenlere karşı bölgesel olarak oluşan immün yanıt tip I aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Tip I aşırı duyarlılık reaksiyonu, IgE’nin aracılık ettiği bir tür aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Aynı zamanda alerji olarak da adlandırılmaktadır.Bu yanıtpolen, kepek, tozlar, besin bileşenleri vb. gibi alerjenler adı verilen belirli antijen türleri tarafından uyarılır. IgE antikorunun üretimi alerjenin konakçıya girmesi ve antikor üretimiyle başlar. Önce alerjen işlenir ve antijen sunan hücreler (APC'ler) tarafından CD4 T hücrelerine sunulur. Aktive edilmiş CD4 T hücreleri, bölünerek T yardımcı hücre ve bellek hücresini oluşturur. T yardımcı hücreler IL-4 üretir ve aynı zamanda B hücresi, APC ve IL-4 varlığında antijene bağlanıp aktive olur. Aktive olan B hücreleri bölünerek plazma hücrelerini ve hafıza hücrelerini oluşturur.

Kronik rinosinüzit patogenezinde rol alanmast hücreleri konak savunmasında ve doku onarımında önemli role sahip olduğu gibi alerjik enflamasyon mekanizmalarında da kilit rol oynar. Mast hücreleri alerjen, bakteri, parazit, UV gibi çeşitli uyaranlar ve farklı yollardan aktive olup granüllerinden birçok mediyatör salgılayarak patolojik sürece katılırlar (Maurer ve ark, 2003; Harvima ve ark, 2011). Uyarı sonrası oluşan mast hücreleri üzerinde bulunan özel reseptörleriyle birleşirler (Tablo 1) (Maurice ve ark, 2005; Gri ve ark, 2012). Antijenin mast hücrelerinde IgE ile reaksiyonu, trombosit aktive edici faktörün (PAF), [lökotrienlerin](https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/leukotriene) (B4, C4 ve D4) ve [prostaglandinlerin](https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/prostaglandin) (PGD2) sentezini ve salınımını uyarır (Tomasiak-Łozowska ve ark, 2018).

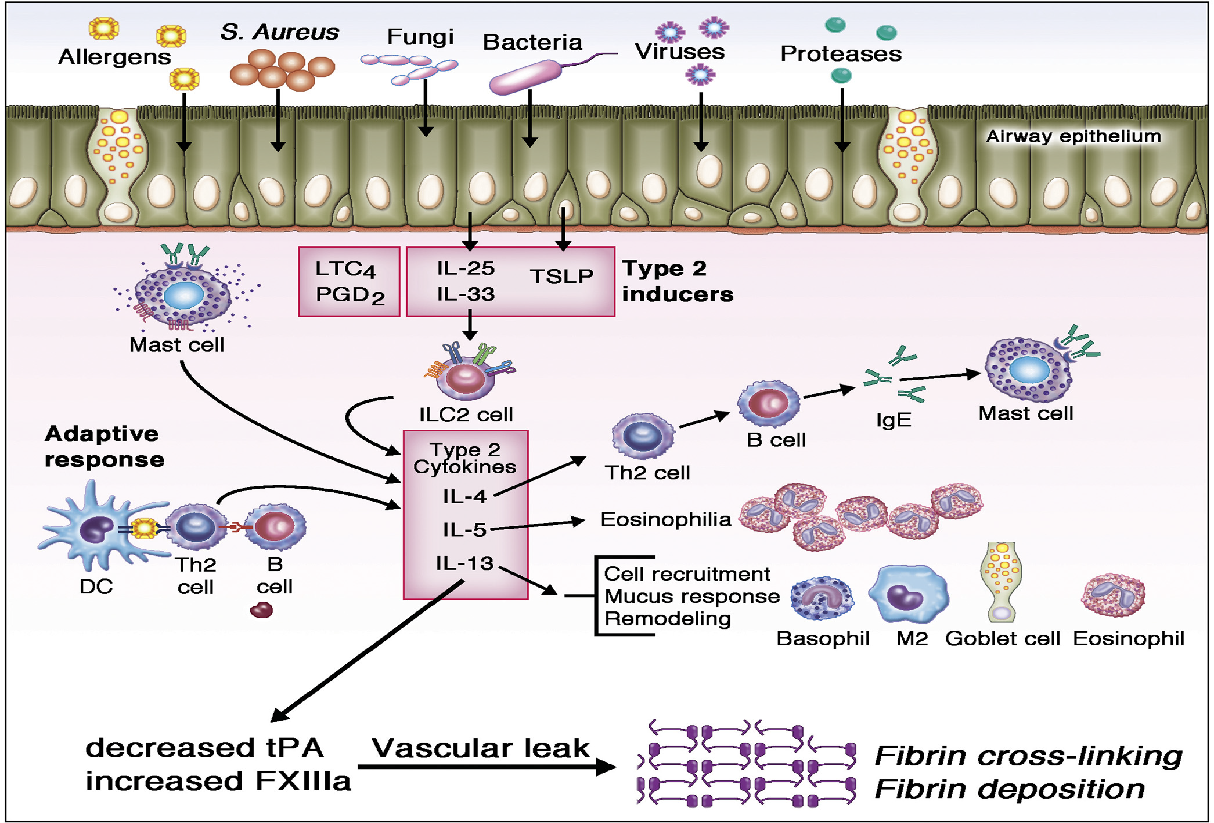
Mast hücrelerini ilk tanımlandıkları andan itibaren bağışıklık sisteminin diğer hücrelerinden ayıran en önemli özelliği sitoplazmalarında çok sayıda granül bulundurmalarıdır. Mast hücrelerinin membranlarında bağışıklık sisteminin farklı hücreleriyle etkileşime girmelerini sağlayan çok sayıda reseptör bulundurdukları gösterilmiştir (Maurice ve ark, 2005).

**Tablo 1.** Mast hücreleri ve ligandları.

|  |  |
| --- | --- |
| **Bazı mast hücreleri ve ligandları** | |
| Aktive olan reseptör | Ligand |
| FcεRI | IgE |
| FcγRI | IgG |
| C-Kit | SCF |
| Adenozin reseptörler | Adenozin |
| TLR / 2,4,6,8 | Bakteri komponentleri |
| PIR-A | ? |
| C3aR, C5Ar | C3a/C4a, C5a |
| PAR (Proteazla aktive olan reseptör) | Trombin, Faktör Xa, Tripsin |
| NK-1 (Nörokinin reseptörü 1) | Substance P |

Mast hücreleri, yüksek afiniteli IgE reseptörü olan FcyRI'yi eksprese eder. FcyRI'nin IgE-antijeni ile çapraz bağlanması üzerine mast hücreleri, histamin ve proteazlar dahil olmak üzere önceden depolanmış birçok aracı serbest bırakır ve prostaglandinler (PG'ler) (PGD2, PGI2, PGE2, PGF2α), sisteinil lökotrienler (CysLT’ler) (cysteinil LT, LT C4, LT D4, LT E4) ve tip 2 sitokinler, özellikle IL-5 ve IL-13 olmak üzere birçok sitokinin sentezinde rol alır

(Balzar ve ark, 2011). Mast hücre aktivasyonuna yol açan diğer önemli sitokinler; T hücre kökenli interlökin IL-3, IL-4, IL-6, IL-9 olarak bilinmektedir (Maurice ve ark,2005; Amin ve ark,2012). Bu mediyatörlerin farklı etkileri vardır. Histamin, önemli bir amindir. Kan damarlarında küçük çaplı genişlemeye, damar geçirgenliğinde artışa, düz kaslarda ise geçici kasılmalara sebep olduğu bilinmektedir. Proteazlar, dokularda kalıcı hasara sebebiyet verir. Prostaglandinler vasküler dilatasyona, lökotrienler ise uzun süreli düz kas kasılmalarına neden olurlar. Eozinofilik kemotaktik faktör (ECF-A), mast hücreleri ve bazofillerde önceden yapılmış olarak bulunur. Mediyatörler ile birlikte eozinofilleri reaksiyon alanına çeker (Ceylan,2005). Mast hücrelerden salınan bu mediyatörler Tip I aşırı duyarlılık reaksiyonunda, düz kas reaksiyonlarında ve enflamasyondan sorumludur. Buna bağlı olarak da burun tıkanıklığı, hapşırma ve burun kaşıntısı gibi semptomlar görülür ve hastalığın tanısı konulur.



**Şekil 1.** Kronik Rinosinüzit Patogenezi (Kato, A. 2015’den uyarlanmıştır).

**2.2. İnterlökin 33**

Interlökin-33 (IL-1F11) Baekkevold ve arkadaşları (Baekkevold ve ark, 2003) tarafından yüksek venüllerin endotel hücrelerinde bir nükleer faktör (*NF-HEV*) olarak bulunmuş olup IL-1 sitokin ailesinin 11. üyesidir. Bu sitokin insan kromozomunda *9p24.1*, fare kromozomunda *19qC1* de kodlanmıştır. İnsan ve fare IL-33’ ü %48 benzerlik göstermektedir (Akdis ve ark, 2011).

Interlökin-33 DNA bağlayıcı nükleer faktör olarak işlev görebildiği için hücre içi etkili bir sitokindir. β-trefoil (yonca) protein şeklinde olup molekül ağırlığı 30 kd’dir. Yüksek protein içeren *N-terminal* domainini bulundurmaktadır. IL-33 heterokromatin ve mitotik kromozoma lokalize olmuş çekirdekte bulunmaktadır. Bu yüzden bu sitokin özellikle çekirdek içinde lokalize olur. IL-33 moleküler özellikleri, IL-1α / β, IL1-Ra (IL-1 reseptör antagonisti) ve IL-18 sitokinlere benzerdir (Werman ve ark, 2004). İnterlökin-1 ailesinin birçok üyesi vardır. Bunlardan IL-1 β, IL-18 gibi sitokinler, ilk önce sitozol içinde, sinyal peptidlerinin amino grup asit sekanslarını eksikliği ve hücre aktivasyonunun etkisiyle fonksiyonu bulunmayan ön-madde biçimleri olarak sentezlenmektedir. Hücrelerdeki bu önemli ön-madde proteolitik süreçle bölünmekte ve biyolojik olarak aktif hale gelmektedir. Hücre dışına salgılanır ve salgılandıktan sonra inflamasyon yoluyla kaspaz 1 vasıtasıyla bölünür. Fakat inflamasyon aktivasyonu ile bağlantılı apoptoz sırasında kaspaz aracılı proteolitik bölünme aktivasyonu IL-33 salınması için gerekli değildir. Tam aksine, bir kaspaz ile bölünme olmaksızın nekrotik hücrelerden salınan IL-33 biyolojik aktiviteye sahiptir (Cayrol ve Girard, 2009; Ohno ve ark, 2009).

IL-33 keratonositler, epitel hücreleri ve endotel hücreleriyle birlikte, proenflamatuar bir sitokin olarak çeşitli dokularda serbest halde bulunduğu düşünülmektedir. IL-33 patojenik tehditlere karşı ilk savunma hattı olan epitel hücrelerinde oluşturularak çeşitli hücreleri aktive etmektedir.İmmün yanıtta da görev alan IL-33 T lenfositlerinin Th2 yönüne farklılaşmasını ve grup 2 ILC’lerin aktivasyonunu sağlamaktadır (Ashley M Miller, 2010) ([Stier MT](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Stier%20MT%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29222107) ve ark 2018). Th2 bağımlı sitokinler olan IL-5 ve IL-13’ün üretimi IL-33 ile artmaktadır (Kurowska-Stolarska M ve ark, 2008). Ayrıca, IL-33 ile hematopoietik hücrelerin uyarılmasıyla, IL-6 ve IL-8 de dâhil olmak üzere diğer inflamatuar sitokinler ve kemokinler üretildiği bilinmektedir (Cherry ve ark, 2008). IL-33’ün B1 lenfositlerinden IgM üretimini uyardığı ve B lenfositler için kemoatarktan bir molekül olduğu bilinmektedir (Komai-Koma M 2007, Komai-Koma M 2011). IL-33, ILC2'ler, mast hücreleri, Th2 hücreleri, eozinofiller, bazofiller, dendritik hücreler ve alternatif olarak aktive edilmiş makrofajlar (AAM) da dâhil tip 2 bağışıklık ve alerjik iltihapta yer alan birçok immün hücre tipinde görev alır (Cayrol C, Girard JP, 2009). Fareler üzerinde yapılan çalışmalarda IL-33‘ün eozinofiliye neden olduğu, eozinofillerin degranülasyonunu ve ömrünü arttırdığı belirlenmiştir (Cherry WB ve ark, 2008). IL-33'ün aynı zamanda mast hücrelerinin ve bazofillerin güçlü bir aktifleştirici etkisi olduğu ve bu hücrelerin pro-inflamatuvar sitokinlerin üretimini etkileyebileceği gösterilmiştir (Allakhverdi ve ark 2007; ve Schneider ve arkadaşları, 2009). Bununla birlikte IL-33, proinflamatuar olduğu gibi antiinflamatuar özelliklere de sahip bir sitokindir.

**

**Şekil 2.** IL-33’ün hücreler üzerine etkileri (Deniz, 2011’den uyarlanmıştır).

**2.2.1. IL33 Reseptör ve Sinyal Mekanizması**

İnterlökin 33, IL-1 sitokin ailesinin üyesi olan ve alerjik hastalıklarda Th2 baskın immün yanıtlarına karşı konakçı savunmasında önemli bir sitokindir (Schmitz ve ark, 2005).

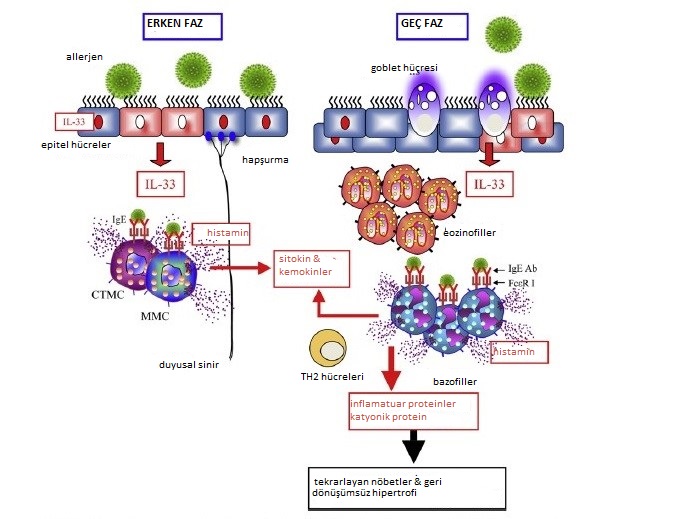
ST2’nin İnterlökin 33’ün reseptörü olduğu (Miller ve ark, 2008) bilinmektedir ve IL-33 reseptörü ilk önce murin fibroblastında salgılanan bir protein olarak tanımlanmış, şimdi ise transmembran formunda olup öncelikle mast hücrelerinde ve TH2 hücrelerinde eksprese edilir ve önemli TH2  efektör fonksiyonlarına bağlanır (Coyle ve ark,1999).

ST2, IL-33 reseptörünün ligand bağlayıcı bileşenidir (Schmitz ve ark, 2005). IL-33 / ST2'nin sinyal mekanizması baskın olarak Th2 ile ilişkilidir, fakat Thl’e yanıt vermez (Hardman ve ark,2013; Kamijo ve ark, 2013). Hava yolu hastalıklarında IL-33 / ST2 antijen kaynaklı Th2 ile ilişkili olduğu ve ayrıca kritik bir rol oynadığı öne sürülmektedir (Yasuda ve ark, 2012). Yapılan çalışmalar, IL-33'ün, alerjenlere karşı Th2 ile ilişkili tepkilerin indüklenmesinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir (Yasuda ve ark 2012; Hardman ve ark, 2013).

IL-33'ün, hava yolu epitelyal hücreleri tarafından ve ayrıca alerjenler tarafından aktive edilen alveolar ve makrofajlarda üretildiği ve cevap olarak nazal epitel hücrelerinden salındığı gösterilmiştir (Haenuki ve ark, 2012).

**2.2.2. İnterlökin 33’ün Alerjik Hastalıklardaki Rolü**

Hematopoietik hücreler; IL-33’ün uyarılmasıyla, IL-6 ve IL-8 de dâhil olmak üzere diğer enflamatuar sitokinleri ve kemokinleri üretmektedir (Cherry ve ark, 2008). Bu aktivasyonlar IL-33’ün Th-2 tip immün cevapta artırıcı rolünün olduğunu düşündürmektedir ve bu yüzden IL-33 allerjik inflamatuar hastalıklarla yakından ilişkili olduğu düşünülmektedir (Bonanno ve ark, 2014). Doğal immün sistemin güçlü bir aktivatörü olduğu bilinen IL-33 makrofajlar ve dendritik hücreler tarafından üretildiği, mast hücreleri, eozinofiller, bazofiller ve doğal yardımcı hücreler de dahil olmak üzere birçok hedefe etki ettiği düşünülmektedir (Dong-Kyu Kim ve ark, 2016).

**Şekil 3.** Kronik rinosinüzitte IL-33’ün rolü (Haenuki ve ark, 2012’den uyarlanmıştır).

İnterlökin 33, havadaki alerjenler, virüsler ve havadaki çeşitli kirleticiler de dâhil olmak üzere farklı çevresel uyaranlar tarafından epitel hücrelerinin hasar görmesi sonucu salınır (Rogala ve Glück, 2013). Bu nedenle IL-33’ün iltihaplı hastalıklar ile bağlantısnın güçlü olduğu düşünülmektedir. Astımlı hastalarda bronşiyal epitelinde (Kurowska ve ark, 2009; Prefontaine ve ark, 2010), atopik dermatitli hastaların deri lezyonlarında (Pushparaj ve ark, 2009), Japon sedir polinosiz hastalarında (Sakashita ve ark, 2008) IL-33 seviyesi sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında seviyelerinin yüksek olarak belirlendiği bildirilmiştir.

IL-33 geninde tek nükleotid polimorfizmleri (SNPs) astım eozinofili ve alerjik rinit ile ilişkisi olduğu diğer taraftan ST2 lokusundaki SNP ise çocukluk astımı, astım ve hava yolu fonksiyonlarıyla ilişkili olduğu bildirilmektedir (Sakashita ve ark, 2008; Gudbjartsson ve ark, 2009). Aynı zamanda kronik rinosinüzitin rinolojik olarak en sık rastlanılan hastalıklardan biri olduğu ve etkilenen insanların yaşam kalitesinin düşmesine neden olduğu bilinmektedir (Cho ve ark, 2008).

**2.3. İnterlökin 21**

İnterlökin 21 (IL-21), Th2 ve Th17 hücrelerinden IL-21 geni tarafından kodlanan bağışıklık sistemi hücreleri üzerinde düzenleyici etkileri olan bir sitokindir (Parrish-Novak ve ark, 2000).

İnterlökin 21; IL-2, IL-4 ve IL-15 ile yapısal olarak benzerlik gösteren tip 1 sitokin ailesinin ailesine ait bir sitokindir (Gong ve ark, 2013). Bu sitokin, 131 aminoasitten oluşan, yapısında 4 sarmal kangal bulunan bir proteindir (Akdis, 2011). İnterlökin 21, IL-15 ile aynı gen bölgesinde ve IL-2 ile yapışık bir şekilde 4q26-q27 kromozom lokusunda yer almaktadır. Bu 3 genin gen duplikasyonu ile oluştuğu düşünülmektedir (Akdis, 2011). IL-21, %57 oranında insan ile farenin benzerlik gösterdiği söylenmektedir (Akdis, 2011).

İnterlökin 21, T ve NKT hücrelerinden salgılanmakta olup asıl olarak Th 17 bağımlı immün yanıtta işlev gördüğü düşünülmektedir (Akdis ve ark, 2011). IL-21 reseptörü (IL-21R) T ve B lenfositler, makrofajlar, dendritik hücreler ve keratinositlerde bulunmaktadır (Akdis, 2011). IL-21R pre-B lenfosit döneminde düşük düzeylerde bulunmaktayken naif B lenfositlerde yüksek düzeyde bulunmaktadır (Akdis, 2011).

İnterlökin 21 çeşitli hücrelerin proliferasyonu, differensiyasyonu ve apoptozunu düzenlemekte ve B lenfositlerin antikor izotip değişimini sağlamaktadır (Akdis, 2011). Bu sitokin Bl lenfositlerin aktivasyonunda ve çoğalmasında görev almaktadır. Yapılan araştırmalarda B lenfositlerin TLR ye bağlı non-spesifik aktivasyonunu engellediği buna karşın antijenle uyarılan B lenfositlerin aktivasyonunu kolaylaştırdığı saptanmıştır (Akdis ve ark, 2011). IL-21 B lenfositlerin plazma hücresine dönüşümünü ve çoğalmasını düzenlemektedir (Jen ve ark, 2014). Yapılan *in vitro* çalışmalarda IL-21’in IgE izotip değişimini inhibe ettiği buna karşın vücutta başka düzenleyici mekanizmalarla bağlı olarak IgE izotip değişimini arttırdığı ya da azaltabildiği saptanmıştır (Akdis ve ark, 2011). Örneğin; Pene ve arkadaşları (2006) saflaştırılmış insan periferal kanında ve dalak B hücrelerinde IL-21'in IL-4 ile uyarılmış germline *Ce* transkripsiyonun etkili olamadığını fakat IL - 21R genotip bağımlı bir şekilde IFN-α indüksiyonu yoluyla IgE üretimini azalttığını bildirmişlerdir (Pene ve arkadaşları, 2006).

İnterlökin 21 dendritik hücrelerin aktivasyonunu engeller ve NK hücrelerinin aktivitesini arttırır (Parrish- Novak ve ark, 2000; Brandt ve ark, 2003). CD4+ ve CD8+ T hücrelerinin aktivasyonunu, çoğalmaları ve farklılaşmalarını ve hücrelerin hayatta kalmasını sağlar (Strengell ve ark, 2002; 2003; Peluso ve ark, 2007). IL-10’u indükleyerek baskılayıcı etkilerine yardımcı olur (Spolski ve ark, 2009).

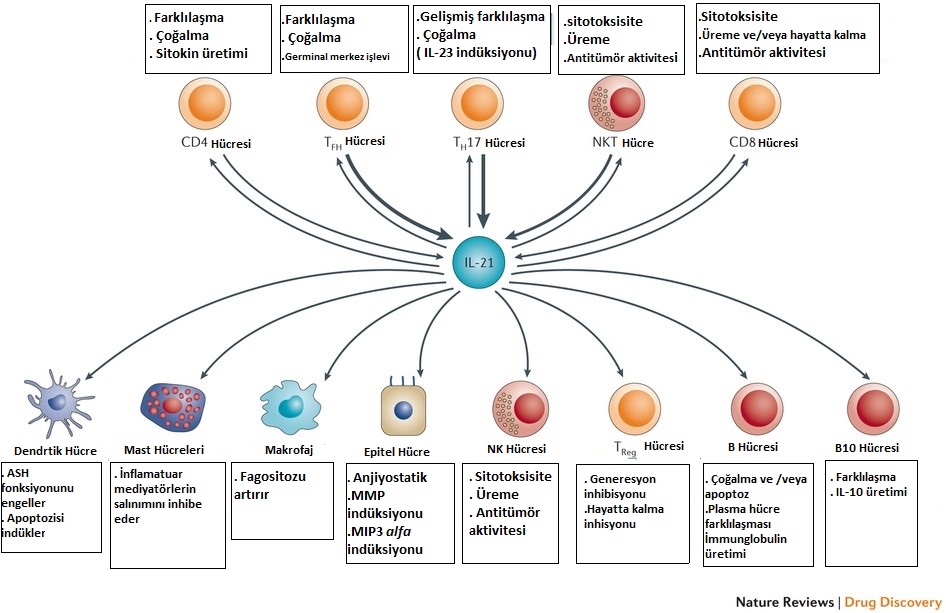
İnterlökin 21’in insan bağırsağında Thl hücreleri tarafından sentezlendiği düşünülmektedir (Sarra ve ark, 2010). IL-21 üretiminde rol oynayan faktörler tam olarak anlaşılmamıştır fakat IL-12’nin IL-21 sentezini destekleyebileceğine dair bulgular bulunmuştur. IL-21’i eksprese eden hücreler, normal intestinal lamina propria T hücrelerinin anti-CD3 ve IL-12 ile uyarılmasını arttırdığını söylemişlerdir. CH hastalarından izole edilen intestinal mononükleer hücrelerin kültürlerinde ise endojen IL-12'nin nötrleştirilmesi IL-21'i yok ettiği söylenmiştir (Monteleone ve ark, 2005, Sarra ve ark, 2010).

**2.3.1. İnterlökin 21’in Reseptör ve Sinyal Mekanizması**

İnterlökin 21’in ilk olarak reseptörleri bulunamamıştır (Parrish- Novak ve ark, 2000; Ozaki ve ark, 2000). Daha sonra IL-21’in reseptörü olduğu düşünülmüş ve IL-21R’nin temel olarak IL-2 reseptörünün β zinciriyle sekans gösterdiği ve γc sitokin ailesinde yer aldığı bulunmuştur. IL-21 reseptörü, IL-21R’nin γc zinciri IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 reseptör kompleksleri tarafından ortak paylaşılmaktadır (Parrish - Novak ve ark, 2000). Bu nedenle IL-21' in fonksiyonel reseptörü, γc ve IL-21R’den oluşmaktadır.

IL-21R geni, 19 aminoasitlik bir sinyal mekanizmasına sahip ve 538 aminoasitden oluşan bir proteindir. Herbiri yaklaşık olarak 100 amino asitten oluşan iki fibronektin tip-3 sitokini olan WSXWS (Trp-Ser-X-Trp-Ser) motifinin bir kopyasını içeren IL-21R’ü hücre dışı alana sahip bir tip 1 sitokindir (Parrish-Novak, 2000). IL-21R cDNA dizimizin genomik dizilim (AC002303) ile karşılaştırılması sonucunda genin dokuz ekzon halinde organize edildiğini ve yaklaşık 20 kb genomik DNA'yı kapsadığını ayrıca IL 4RA geninden 65 kb olduğunu ortaya koymaktadır (Parrish-Novak ve ark, 2002). IL-21R B, T ve NK lenfoid hücrelerinde ve aynı zamanda makrofaj ve dendritik hücrelerde bulunur (Ozaki ve ark, 2000).

Sinyaller uyarılan hücrede Jak (Janus aktive kinazlar), STAT (sinyal ileticisi ve transkripsiyon aktivatörü) yolu üzerinden iletildiği ve bunların IL-21’de Jak-1 ve Jak-3’ü içerdiği söylenmektedir (Habib ve ark, 2002). Bu sinyaller STAT1, STAT3 ve STAT5 aktivasyonuyla hücrelerde gen transkripsiyonunu sağlar. Sitoplazmik alanda 6 tirosin içeren IL-21’in reseptörü IL-21R’dir. Bunlardan biri Tyr510 olup STAT-1 ve STAT-3 için fosforlanarak yerleşim alanı olarak görev alır.



**Şekil 4.** IL-21’in hücreler üzerine etkileri (Spolski ve Leonard, 2014’den uyarlanmıştır).

**2.3.2. İnterlökin 21’in** **Alerjik Hastalıklardaki Rolü**

Alerjik rinit, atopik dermatit (AD), atopik astım ve kronik rinosinüzit gibi çeşitli alerjik hastalıkların patogenezinde IL- 21’ün bir rolü olduğu düşünülmektedir.

IL-21, B hücresi bağışıklığını düzenlemek için önemli enflamatuar bir sitokindir (Xiao ve ark, 2014). IL-21 aynı zamanda bağışıklık sisteminin birden fazla hücresi üzerinde etki etme yeteneğine de sahiptir.

Bazı çalışmalar, IL-21’in CD4+ , CD8+ , T hücreleri, NK hücrelerinin farklılaşmasında ve büyümesinde rol oynadığını söylemektedir. Aynı zamanda bazı çalışmalar ise dendritik ve miyeloid hücrelerinin de IL-21 tarafından uyarıldığını göstermiştir (Yi ve ark, 2010). Bu yapılan çalışmalar üzerine IL-21'in sadece normal lenfoid gelişimi ve fonksiyonu üzerinde etkili olmadığını bunlarla birlikte iltihaplı, alerjik, otoimmün ve tümör hastalıklarında da önemli rol oynadığı söylenmiştir (Strengell ve ark, 2002). Kronik rinosinüzitli hastalar ile yapılan bir araştırmada IL-21’in insan nazal polip dokularında CD4 + T hücreleri tarafından üretildiği ifade edilmektedir (Li Xiao ve ark, 2015).

IL 21’in; son zamanlarda yapılan atopik dermatitli hastaların birçok çalışmalarında doku düzeylerinin yüksek olduğu gözlemlenmiştir (Caruso ve ark, 2009; Jin ve ark, 2009). Ayrıca, atopik dermatit astıma yatkınlığı ile IL-21’deki polimorfizmi arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir (Gong ve ark, 2013). Sonuç olarak eksojen olarak IL-21 uygulanması Th2 aracılı alerjik hastalıkların engellenmesi ve tedavisinde IL-21’in kullanılması düşünülmektedir (Lin ve ark, 2014).

**3.GEREÇ YÖNTEM**

**3.1. GEREÇ**

Kronik rinosinüzitte IL-33, IL-21 ve IL-21 reseptör rolünün araştırılması konulu çalışma Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalında yapılmıştır.

Çalışma için örnekler Aydın ADÜ Tıp Fakültesi Hastanesi Kulak Burun Boğaz Kliniği ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Kliniği’ne başvuran hastalardan çalışma kriterlerine uygun olan 21 hastadan doku ve kan örneği alındı. İleriye dönük olarak planlanan bu çalışma için Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı alındı (2017/1220).

**3.1.1.Çalışma Grubu**

Bu araştırmadaçalışma gurubunu Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kulak Burun Boğaz ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Kliniği’ne başvuran, en az on iki haftadır burun tıkanıklığı, nazal ve post nazal akıntı, fasyal ağrı şikâyetleri olan, 18-60 yaş arası, endoskopik muayenede paranazal sinüs BT sonucu kronik rinosinüziti ve/veya nazal polipozisi araştırılan hastalar oluşturmuştur. Bu hastalar arasında nazal polipli kronik rinosinüziti olan 21 hasta çalışmaya alınmıştır. Çalışma için kullanılacak kan ve nazal doku örnekleri gönüllülere ait rutin işlemler sırasında elde edilen kan ve nazal doku örnekleri kullanılmıştır. Bu kan ve doku örneklerinde IL-33, IL-21 ve IL-21 reseptörünün seviyeleri araştırılmıştır.

**3.1.2. Örneklerin Toplanması ve Taşınması**

Çalışma grubunu oluşturan hastalardanilgili birimlerdenameliyathane ortamında cerrahi işlem başlamadan önce jelli biyokimya tüpüne 5-6 ml kan, cerrahi işlem sırasında burundan çıkarılan nazal doku steril taşıma kaplarına alındı. Aydın ADÜ Tıp Fakültesi Hastanesi Kulak Burun Boğaz Kliniği’nde jelli biyokimya tüpüne alınan kan ve steril kaplara konulan doku örnekleri bekletilmeden Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı laboratuvarına getirilmiştir.

Çalışma grubunu oluşturan Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Kliniği’ne başvuran hastalardan ise aynı şekilde alınan kan ve doku örnekleri direkt olarak alınıp örnekler bekletilmeden Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı laboratuvarına getirilip -20°C’de saklanmıştır.

**3.1.2.1. Kan Örnekleri**

* Kan örnkleri 4000 rpmde 5 dakika santrifüjlendi.
* Tüplerdeki serum örnekleri 2,5 ml’lik ependorflara konuldu.

**3.1.2.2. Doku Örnekleri**

* Burundan alınan nazal doku örnekleri önce tartıldı.
* Dokular neşter yardımıyla manuel çalışılarak steril petri kaplarında küçük parçalar haline getirilirdi.
* Steril petri kabındaki doku örneğine üzerine fosfat tamponu solüsyonu (PBS) eklendi ve bir dakika beklendi.
* Petri kabındaki örnekler enjektöre çekilerek petri kabındaki nazal dokular ependorflar içerisine konuldu.
* Ependorflar içerisindeki dokular çalkalanarak (Combi-Spin FVL-2400N BioSan) homojenize edildi.
* -80°C’de saklanan örnekler çıkartılıp oda sıcaklığında çözülene kadar bekletildi. Tekrar dondurulmak üzere -80°C’ye konuldu ve 3 saat bekletilip örnekler tekrar çözdürüldü. Aynı işlem 3 kere tekrar edildi ve çalışma yapılana kadar tekrar -80°C’de saklandı.

**3.1.2.3. Örneklerin Saklanması**

* Hazırlanan tüm örnekler çalışılıncaya kadar -80 derecede saklandı.

**Tablo 2.** Kronik rinosinüzitte hastalardan alınan örneklerden homojenize edilen nazal doku örneklerinin ağırlıkları

|  |  |
| --- | --- |
| **Hasta Adı Soyadı** | **Örnek Miktarı** |
| A.G | 60 mg |
| Y.Ö | 10 mg |
| M.A | 120 mg |
| H.Ç | 115gr  130gr |
| Ö.Ö | 150 gr |
| H.S | 0,50 gr |
| K.T | 0,10 mg |
| M.E | 100 mg |
| S.S.B | 0,80 gr |
| D.İ | 200 gr |
| N.A | 60 gr |
| O.Ö | 90 gr |
| Y.Ç | 60gr |
| S.N.İ | 60gr |
| Y.S.D | 90gr |
| N.A | 200gr |
| V.G | 60gr |
| B.P | 60gr |
| E.K | 90gr |
| H.E | 200gr |
| A.Ç | 60gr |

**3.2. YÖNTEM**

**3.2.1. IL-33, IL-21 VE IL-21R Ölçülmesi**

Kan ve doku örnekleri çift çalışılacak şekilde Cusabio IL-21, Thermo Fısher IL-33 ve Bioassay human IL-21R ELISA kitleri ile üretici önerilerine uyularak çalışıldı. BİOTEK otomatik ELISA analizörü kullanılarak IL-33, IL-21 ve IL-21R’nün seviyeleri belirlenmiştir.



**Resim 1.** ELISA analizörü **(** *BİOTEK* marka )

**3.2.2. PBS ( Phosphate Buffered Saline)’İn Hazırlanması**

Bu çalışmada elde edilen hasta dokularının homojenizasyonda kullanılmak üzere tampon çözelti olarak PBS hazırlanmıştır.

Bunun için formülü kullanılarak kimyasalların 0,01 molünde kaç gram NaH2PO4 *(Disodyum fosfat)* , KH2PO4 *(Potasyum dihidrojen fosfat)* ve NaCl *(Sodyum klorür)* çözeltiye eklenmesi hesaplandı. (NaH2PO4’in moleküler ağırlığı = 1,7799 g/mol; NaCl ’nin moleküler ağırlığı = 58,44 g/mol; KH2PO4’ün moleküler ağırlığı = 136, 09 g/mol).

Hesaplamalar sonucu göre NaH2PO4 =1,79 gram, NaCl = 0,59 gram, KH2PO4 = 1,37 gram olarak bulundu. Bulunan bu değerler 1 litre dH2O çözüldü. Hazırlanan PBS otoklavda steril edildi.

**3.2.3. IL-33 Test Prosedürü**

ELISA yöntemi uygulandı.

1. Gerekli olan kuyucuk sayısı belirlendi.
2. Kuyucuk şeritleri iki kez yıkama tamponu ile yıkandı.
3. Tüm kuyucuklara 50 µL örnek seyreltici eklendi.
4. Standart kuyucuklara hazırlanmış olan 50 µL standart dilüsyonu eklendi.
5. Talimatlara göre boş kuyucuklara 50 µL kalibratör seyreltici eklendi.
6. Kuyucuklara 50 µL numune ilave edildi.
7. Kuyucukların üstü yapışkan kapatıcı ile kapatıldı ve 2 saat oda sıcaklığında inkübe edildi.

(18oC – 25oC)

1. Kuyucuklar 6 defa yıkama tamponu ile yıkandı.
2. Biotin-konjugat hazırlandı.
3. Tüm kuyucuklara 100 µL biotin - konjugat eklendi.
4. Kuyucukların üstü yapışkan kapatıcı ile kapatıldı ve 1 saat oda sıcaklığında inkübe edildi.

(18oC – 25oC)

1. Kuyucuklar 6 defa yıkama tamponu ile yıkandı.
2. Streptavidin-HRP hazırlandı.
3. Tüm kuyucuklara 100 µL sulandırılmış Streptavidin-HRP eklendi.
4. Kuyucukların üstü yapışkan kapatıcı ile kapatıldı ve 1saat oda sıcaklığında inkübe edildi.

(18oC – 25oC)

1. Kuyucuklar 6 defa yıkama tamponu ile yıkandı.
2. Tüm kuyucuklara 100 µL TMB substrat solusyonu eklendi ve oda sıcaklığında yaklaşık 30 dakika inkübe edildi. (18oC-25oC)
3. Her kuyucuğa 100 µL durdurma solüsyonu eklendi.
4. Kontrol ve örnekler 15 dakika içinde, spektrofotometre ile 450 nm’de ölçüm yapıldı.

**3.2.3.1. Reaktiflerin Hazırlanması**

**3.2.3.2. Yıkama Tamponu (1x)**

1.Yıkama tampon konsantresinin (20x) tamamı (50 mL) temiz bir 1 lt’lik bir mezuraya döküldü. Üzerine 950 ml distile su konuldu.

**50ml yıkama tamponu konsantresi + 950 ml distile su**

2. Hazırlanan konsantrasyon temiz bir yıkama kabına aktarıldı ve 2-25 ° C'de saklandı.

**3.2.3.3. Test Tamponu (1x)**

1. Test tamponu konsantresinin (20x) hepsi (5 mL) temiz 100 mL'lik bir mezüreye döküldü. Üzerine 95 ml distile su konuldu.

**5 ml Test tamponu konsantresi + 95 ml distile su**

1. Hazırlanan konsantrasyon temiz bir yıkama kabına aktarıldı ve 2-8°C'de saklandı.

**3.2.3.4. Biotin-Konjugat**

Biotin-konjugat çözeltisi konjugat seyreltici ile temiz bir plastik tüp içinde 1: 100 oranında seyreltilmesi sağlandı (Tablo 3).

**Tablo 3**. IL-33 için biotin konjugat hazırlanması

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Şerit Sayısı** | **Biotin Konjugat (mL)** | **Konjugat seyreltici(mL)** |
| 1-6 | 0.06 | 5.94 |
| 1-12 | 0.12 | 11.88 |

**3.2.3.5. Streptavidin-HRP**

Konsantre Streptavidin-HRP çözeltisinin, aşağıdaki tabloya göre gerektiği gibi temiz bir plastik tüp içinde test tamponu (1x) ile 1: 100 oranında seyreltilmesi sağlandı.

**Tablo 4**. ELISA yönteminde IL-33 için kullanılacak Streptavidin –HRP hazırlanması

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Şerit Sayısı | Streptavidin-HRP(mL) | Tahlil tampon |
| 1-6 | 0.06 | 5.94 |
| 1-12 | 0.12 | 11.88 |

**3.2.3.6. IL-33 Standardının Hazırlanması**

1. IL-33 standardı **Calibrator Diluent Reconstitution** ile 10-30 dakika boyunca sulandırıldı. (sulandırılmış standardın konsantrasyonu = 500 pg / mL)

2. Her standart için bir tane olacak şekilde 6 tüp etiketlendi: S2, S3, S4, S5, S6, S7.

3. Standart eğri için 1: 2 oranında her tüpe 150 µL kalibratör seyreltici pipetlendi ve 150 µL aktararak seyreltme işlemi yapıldı.

**Tablo 5.** ELISA yönteminde IL-33 için kullanılan standart reaktiflerin dilüsyonu

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **1** | **2** | **3** | **4** |
| **A** | Standart 1  500.0 pg/mL | Standart 1  500.0 pg/Ml | Örnek 1 | Örnek 1 |
| **B** | Standart 2  250.0 pg/mL | Standart 2  250.0 pg/mL | Örnek 2 | Örnek 2 |
| **C** | Standart 3  125.0 pg/mL | Standart 3  125.0 pg/mL | Örnek 3 | Örnek 3 |
| **D** | Standart 4  62.5 pg/mL | Standart 4  62.5 pg/mL | Örnek 4 | Örnek 4 |
| **E** | Standart 5  31.3 pg/mL | Standart 5  31.3 pg/mL | Örnek 5 | Örnek 5 |
| **F** | Standart 6  15.6 pg/mL | Standart 5  15.6 pg/mL | Örnek 6 | Örnek 6 |
| **G** | Standart 7  7.8 pg/mL | Standart 7  7.8 pg/mL | Örnek 7 | Örnek 7 |
| **H** | Boş | Boş | Örnek 8 | Örnek 8 |

**3.2.3.7. IL-33’de ELISA Sonuçlarının Hesaplanması**

Her bir yinelenen standart ve örnek küme için ortalama absorbans değerleri hesaplandı.

* Ordinattaki her standart konsantrasyon için ortalama absorbansı, apsiste insan IL-33 konsantrasyonuna karşı çizilerek standart bir eğri oluşturuldu. Grafiğin noktalarına en uygun eğri çizildi.
* Her numune için dolaşımdaki insan IL-33 konsantrasyonunu belirlemek için önce ordinattaki ortalama absorbans değeri bulundu ve yatay bir çizgiyle standart eğriye uzatıldı. Kavşak noktasından apsise dikey bir çizgi uzatıldı ve ona karşılık gelen insan IL-33 konsantrasyonu okundu.
* Test edilen her bir mikro bant şeridi grubu için standart bir eğri hazırlandı.

**3.2.4. IL-21 Test Prosedürü**

ELISA yöntemi uygulandı.

1. Tüm reaktifler ve çalışma standartları hazırlandı.
2. Her kuyucuğa 100 μl standart ve örnek eklendi.
3. Kuyucukların üstü yapışkan kapatıcı ile kapatıldı. 37°C'de 2 saat oda sıcaklığında inkübe edildi.
4. Her kuyucuğun sıvısı çıkarıldı ve yıkama işlemi gerçekleştirildi.
5. Her bir kuyucuğa 100μl biotin antikoru (1x) eklendi. Yeni bir yapışkan şerit ile örtüldü ve 37°C'de 1 saat inkübe edildi.
6. Çok kanallı pipet kullanılarak her kuyucuk yıkama tamponuyla (200μl) yıkandı ve 2 dakika bekletildi.
7. ELISA plaklarındaki yapışkan kapatıcı açıldı ve otomatik pipet yardımıyla plaktaki sıvılar boşaltılıp plak ters çevrilip kurutma kâğıdıyla kurutuldu.
8. Her bir kuyucuğa 100 μl HRP-avidin (1x) eklendi. Plaka yeni bir yapışkan şerit ile kapatıldı ve 37°C'de 1 saat inkübe edildi.
9. Yıkama işlemi 6. adımda olduğu gibi beş kez tekrarlandı.
10. Her kuyucuğa 90 μl TMB substrat eklendi ve 37°C'de 15-30 dakika inkübe edildi. Işıktan korundu.
11. Her kuyucuğa 50 μl durdurma solüsyonu eklendi.
12. 450 nm'ye ayarlanmış bir mikroplaka okuyucu kullanılarak her kuyucuğun optik yoğunluğu 5 dk içinde belirlendi.

**3.2.4.1. IL-21 ELISA Yöntemi İçin Reaktiflerin Hazırlanması**

**1.** Biotin antikor (1x) şişesi önce santrifüjlendi.

Önerilen 100 kat dilüsyon için;

**10 µl Biotin antikor + 990 µl Biotin antikor sulandırıcısı**

**2.** HRP avidin (1x) şişesi önce santrifüjlendi.

Önerilen 100 kat dilüsyon için;

**10 µl HRP avidin + 990 µl HRP avidin sulandırıcısı**

**3.** Yıkama tamponu (1x) konsantre içinde kristaller oluştu, oda sıcaklığına getirildi ve kristaller tamamen çözülene kadar çalkalandı. Yıkama tamponu (1x) hazırlandı.

**20 ml yıkama tampon konsantresi (25x) + 480 ml distile su.**

**4.** Standart

Standart flakonunu 30 saniye boyunca 6000-10000 rpm'de santrifüjlendi. Standardı **1.0 ml sample sulandırıcı** ile sulandırıldı. Bu seyreltme işlemi ile birlikte, 200 pg / ml'lik bir stok çözeltisi elde edildi. Tamamen sulandırılma sağlandı ve standart hafifçe çalkalanarak minimum 15 dakika bekletildi.

Her tüpe (S0-S6) **250 µl** sample sulandırıcı konuldu (**7 tüp**).

**3.2.4.2. IL-21’de ELISA Sonuçlarının Hesaplanması**

Her bir standart ve numune için çift okumaları ortalandı ve ortalama sıfır standart optik yoğunluğundan çıkarıldı. Dört parametreli lojistik (4-PL) eğri uyması oluşturabilen bilgisayar yazılımı kullanarak verileri azaltarak standart bir eğri oluşturuldu. Alternatif olarak, x-ekseni üzerindeki her bir standart için ortalama absorbansı y eksenindeki konsantrasyona karşı çizerek standart bir eğri oluşturuldu ve grafikteki noktalara en uygun eğri çizildi.

Örnekler seyreltildi ve standart eğride okunan konsantrasyon, dilüsyon faktörü ile çarpıldı.

**3.2.5. IL-21R Test Prosedürü**

ELISA yöntemi uygulandı.

1. Tüm reaktifler, standart çözeltiler ve numuneler talimatlara uygun şekilde hazırlandı.

2. Test için gerekli olan kuyucuk sayısı belirlendi.

3. Standart olarak belirlenen kuyucuğa 50 μl standart eklendi.

4. Numune kuyucuklarına 40 μl numune eklendi ve daha sonra 10 antil anti-IL21-R antikoru eklendi. Sonra numune ve standart olarak belirlenen kuyucuklara 50μl streptavidin-HRP eklendi. Kuyucukların üstü yapışkan kapatıcı ile kapatıldı ve 37 ° C'de 1 saat inkübe edildi.

5. Yapışkan kapatıcı çıkarıldı, plaka 5 kez yıkama tamponu yıkandı ve otomatik plak ters çevrilip kurutma kâğıdıyla kurutuldu

6. Her kuyucuğa 50 μl substrat A çözeltisi ve sonra yine her kuyucuğa 50 μl substrat B çözeltisi eklendi. Yeni yapışkan kapatıcı ile kapatıldı ve karanlıkta 37 ° C'de 10 dakika inkübe edildi.

7. Her kuyucuğa 50 μl stop solüsyonu eklendi.

8. Durdurma çözeltisini ekledikten sonra 10 dakika içinde 450 nm'ye ayarlanmış bir mikroplaka okuyucu kullanarak kuyucuğun optik yoğunluğu (OD değeri) belirlendi.

**3.2.5.1. IL-21R ELISA Yöntemi İçin Reaktiflerin Hazırlanması**

Tüm reaktifler kullanılmadan önce oda sıcaklığına getirildi

**Standart**:

2000 ng / L stok çözeltisi için 120 μl standart (4000 ng / L) standart seyreltici ile yeniden hazırlandı. Standart stok çözeltisini (2000ng / L) 1: 2'yi 1000 ng / L, 500ng / L, 250 ng / L ve 125ng / L çözeltileri üretmek için standart seyreltici ile seri olarak seyreltildi ve çift standart noktaları hazırlandı.

**Yıkama Tamponu:**  20 ml yıkama tamponu konsantresi 25x distile su ile seyreltildi ve 1x 500 ml yıkama tamponu elde edildi.

**3.2.5.2. IL 21R’de ELISA Sonuçlarının Hesaplanması**

Dikey (Y) eksenindeki her bir standart için ortalama OD'yi yatay (X) eksenindeki konsantrasyona göre çizerek standart bir eğri oluşturuldu ve grafikteki noktalara en uygun eğri çizildi.

**3.3. İstatistiksel Analizler**

Elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS ( IBM SPSS Statistics Version 22 ) hazır paket programı kullanılarak yapıldı. İki ya da daha fazla bağımsız grubun ortalamalarını karşılaştırmak için tek yönlü varyans analizi yapılarak önem testi yapıldı. Bu analizler için *Student T Testi* ve *Mann Whitney U Testleri* uygulanmıştır.

Çalışma sonucunda elde edilen bulgular istatistiksel yöntemlerle karşılaştırılarak sonuca varılmıştır. Ayrıca [www.elysaanalysis.com](http://www.elysaanalysis.com) adresinden de bulguların değerlendirilmesinde analizlerden faydalanılmıştır.

**4. BULGULAR**

Kronik rinosinüzit hastalığı olan kişilerden kan ve nazal doku örneklerinde IL-33 IL-21 ve IL-21R’de seviyelerinin araştırıldığı bu çalışmada toplam 21 hastanın örneklerinde çalışılmıştır ve değerler tablo 6’da gösterilmiştir. Kronik Rinosinüzitte Nazal Doku ve Kan Örneklerinin Alt üst limit ve standart sapma ortalamaları ise tablo 7’de gösterilmiştir.

**Tablo 6.** Kronik rinosinüzit hastalarında IL-33, IL-21 ve IL-21R’nin ELISA değerleri

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **IL-33 Değerleri** | | **IL-21 Değerleri** | | | **IL-21R Değerleri** | |
| **Hasta** | **Kan** | **Doku** | | **Kan** | **Doku** | **Kan** | **Doku** |
| Ag | 696 | - | | 0 | - | 200 | - |
| Na | 472 | 0 | | 48,29 | 0 | 207 | 223 |
| He | 606 | 0 | | 0 | 0 | 255 | 864 |
| Kt | 51 | 0.19 | | 0 | 0 | 172 | 84 |
| Sb | 717 | 0 | | 0 | 0 | 183 | 284 |
| Me | 700 | 0 | | 0 | 0 | 547 | 3969 |
| Öö | 700 | 0 | | 0 | 0 | 192 | 4069 |
| Oö | 700 | 0 | | 0 | 0 | 389 | 4049 |
| Di | 0,5 | - | | 0 | - | 146 | - |
| Yö | 292 | - | | 0 | - | 227 | - |
| Yç | 73 | 0 | | 1,86 | 0 | 4 | 127 |
| Hg | 700 | 0 | | 0 | 0 | 147 | 113 |
| Ma | 700 | 0 | | 0 | 0 | 155 | 130 |
| Sni | 553 | 0 | | 140,16 | 0 | 519 | 4087 |
| Ysd | 703 | 0 | | 12,73 | 0 | 180 | 134 |
| Na | 700 | 0,19 | | 54,67 | 0 | 308 | 172 |
| Vg | 705 | 0 | | 35,48 | 0 | 208 | 283 |
| Bp | 700 | 0 | | 21,64 | 0 | 204 | 121 |
| Ek | 712 | 0 | | 63,66 | 0 | 193 | 81 |
| He | 460 | 0 | | 14,64 | 0 | 187 | 146 |
| Aç | 679 | 0 | | 36,4 | 0 | 189 | 139 |
| **Ortalama** | **553,309** | 0.021 | | **20,453** | 0 | **229,142** | 1059,722 |
| **standart sapma** | **240,745** |  | | **34,398** |  | **123,216** | 1650,538 |

**Tablo 7.** Kronik Rinosinüzitte Nazal Doku ve Kan Örneklerinin Alt ve Üst Limit ve Standart Sapma Ortalamaları

|  |
| --- |
| **Doku Kan** |
| **IL-33 IL-21 IL-21R IL-33 IL-21 IL-21R** |
| Alt ve üst limit 0.5-700 0-140 4-547 0-0,19 0 81-4087  Ortalama 553 20 229 0,021 0 1059  Std. Sapma 240 34 13 0,016 0 1650 |

Kronik rinosinüzit hastalarının IL-33’ün nazal dokudaki düzeyleri incelendiğinde; ortalaması 553,3095, standart sapması 240,7454 bulunmuştur. Bu hastaların IL-33’ün serum düzeyleri incelendiğinde; ortalaması0,021111, standart sapması 0 bulunmuştur. Kronik rinosinüzitli hastalardan, IL-33 nazal doku değerleri kan değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,01). IL-33’ün kan ve nazal doku düzeyleri şekil 6’da gösterilmiştir.

**Şekil 5.** Kronik Rinosinüzitli Hastalarda IL-33 Kan ve Nazal Doku Düzeyleri

Kronik rinosinüzit hastalarının IL-21’in dokudaki düzeyleri incelendiğinde; ortalaması 20,45381, standart sapması 34,39808 bulunmuştur. Kronik rinosinüzit hastalarının IL-21’in serum düzeyleri incelendiğinde; ortalaması0, standart sapması 0 bulunmuştur. Kronik rinosinüzitli hastalardan, IL-21’in nazal doku değerleri kan değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,05). IL-21’in kan ve nazal doku düzeyleri şekil 7’de gösterilmiştir.

**Şekil 6.** Kronik Rinosinüzitli Hastalarda IL-21 Kan ve Nazal Doku Düzeyleri

Kronik rinosinüzit hastalarının IL-21R’nün dokudaki düzeyleri incelendiğinde; ortalaması 229,1429, standart sapması 123,2162 bulunmuştur. Kronik rinosinüzit hastalarının IL-21R’nün serum düzeyleri incelendiğinde; ortalaması1059,722, standart sapması 1650,538 bulunmuştur. Kronik rinosinüzitli hastalardan, IL-21R’nün kan değerleri nazal doku değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,02). IL-33’ün kan ve nazal doku düzeyleri şekil 8’de gösterilmiştir.

**Şekil 7**. Kronik Rinosinüzitli Hastalarda IL-21R Kan ve Nazal Doku Düzeyleri

**5. TARTIŞMA**

Kronik rinosinüzit toplumda sık karşılaşılan hastalıklardan biridir. Hastalığa sık rastlanılmasına rağmen ölümcül olmadığı için hastalar tarafından çok önemsenmemektedir. Ancak bu hastalık hastanın yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemekte ve dolaylı olarak tedavi giderleri, işgücü ve okul günü kayıplarıyla birleşince sosyoekonomik sorunlar oluşturmaktadır (Yaz, 2008; Bozoğlan,2011).

Bu çalışmada kronik rinosinüzitli toplam 21 hastada IL-33, IL-21 ve IL-21 reseptör değerleri belirlenmiştir. Bu sitokinlerden IL-33 ve IL-21 doku değerleri kan değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Buna karşın IL-21R ise kanda doku örneklerine göre daha yüksektir.

Bu çalışma polipli ve polipsiz rinosinüzitli hasta olmak üzere iki grup olarak planlanmasına karşın polipsiz sadece iki hasta olması sebebiyle gruplar arasında karşılaştırma yapılamamıştır. Bu çalışmada IL-33 nazal dokuda yüksek bulunmuştur. Kronik rinosinüzitte IL-33’ün rolünü araştıran bazı çalışmalarda da benzer olarak yüksek oranda bulunduğu bildirilmektedir. Doğan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bazı sitokinlerin ve IL-33’ün nazal polipli kronik rinosinüzit grubunda sağlıklı nazal dokulara göre istatistiksel olarak anlamlı farklar bulmuşlardır. (IL-33 (p <0.01). IL-19 (p <0.001), IL-21 (p <0.001), IL-25 (p <0.001)). Bu bulgu, bu sitokinlerin nazal polipli kronik rinosinüzit gelişiminde rol oynayabileceğini ve bu hastaların yönetiminde kullanılabileceğini göstermektedir. Kronik rinosinüzitin immünolojik mekanizması henüz tam olarak anlaşılmamıştır. Her ne kadar literatürde nazal polip etiyopatogenezi için literatürde birçok teori sunulsa da, tüm bu çalışmalar nazal mukozanın ödemini polip oluşumuna yol açan primer patoloji olarak kabul etmiştir (Xiao ve ark, 2014).

Kim DK ve arkadaşları IL-33'ün nazal polipli kronik rinosinüzit patofizyolojisindeki rolünü araştırmışlardır. Bunun için insan deneklerinin burun poliplerinde (NP) IL-33 ekspresyonu ve hücresel kökenlerini immünohistokimya (IHC), kantitatif ters transkripsiyon PCR (qRT-PCR) ve multipleks sitokin analizleriyle çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada kontrol grubu (19), nazal polipi olmayan (61), nazal polipli (69) nazal doku örneği kullanılmıştır. Kontrollere kıyasla KRSwNP'li hastalarda IL-33 anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Nazal polipli kronik rinosinüzitli hastalarda kontrol grubuna göre artan IL-33 mRNA ve protein ekspresyonu gözlemlenmiştir. Aynı çalışma hayvan çalışmalarında da yapılmış ve kontrollere kıyasla KRSwNP grubunda IL-33 ekspresyonu arttırılmıştır. Anti-IL-33 tedavisi, ödemli mukozanın kalınlığını, subepitelyal kollajen birikiminin ve nötrofillerin infiltrasyonunu azaltmıştır, ancak eozinofillerin infiltrasyonu azaltılmamıştır. Veriler IL-33'ün CRSwNP'nin nötrofil alımı yoluyla patogenezinde rol oynadığını göstermektedir. Ayrıca anti-IL-33 antikoru, KRS modelinde nötrofillerin alımını azaltarak kronik sinonazal inflamasyon üzerinde inhibitör bir etki uygulamıştır (Kim ve ark, 2016). Bu bulgular, IL-33'ün KRS'li hastalarda nötrofilik inflamasyonun patogenezinde önemli bir rol oynadığını ve IL-33 inhibisyonunun, özellikle eozinofilik olmayan NP'lerde KRS için yeni bir tedavi stratejisi sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Song W ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada IL-33'ün nazal polipli eozinofilik KRS'de (EKRSwNP) ve nazal polipli eozinofilik olmayan (nECRSwNP) KRS'de IL-33'ün rolünü araştırmak ve klinik şiddeti ile ilişkisini analiz etmekti. Çalışma, EKRSwNP'li 25 hasta, nEKRSwNP'li 27 hasta ve immünohistokimyasal boyamaya dayanan 12 kontrol hastası ile yapılmıştır. Sinüs mukozal örneklerinde IL-33'ün protein ve mRNA ifadeleri immünohistokimya ve gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu ile belirlenmiştir. Sonuç olarak KRSwNP grubundaki IL-33 ekspresyon seviyeleri, kontrol grubundakilerden (p <0.01), özellikle EKRSwNP grubundan (p <0.05) anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir.

Ozturan ve ark yaptığı bir çalışmada ise nazal polipli hasta grubundaki ortalama doku IL-33 seviyesinin, nazal polipi olmayan hastalarda kontrol gruplarına göre anlamlı derecede düşük olduğunu ortaya koymuştur. Aynı çalışmada nazal polipli kronik rinosinüzit,  nazal polipi olmayan kronik rinosinüzit ve kontrol grupları arasında doku IL-25 düzeylerinde ise ( p =0.698) istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadıklarını belirtmişlerdir. Kronik rinosinüzit şiddeti ile IL-25 ve IL-33 düzeyleri arasında negatif bir ilişki olduğunu belirtmişlerdir. Bu hücrelerin hedefi olan farklı enflamatuar hücreler ve yapışma molekülleri negatif korelasyona neden olabileceğini düşünmüşlerdir.  Etiyopatogenezinde IL-25 ve IL-33 düzeylerinin rollerini ve nazal polipli kronik rinosinüzit ciddiyeti ile ilişkilerini araştırmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Bu çalışmada poliplerde yüksek sitokin düzeylerinin eozinofillere dayanan inflamatuar bir cevap olduğu tahmin edilmektedir.

Haenuki ve arkadaşlarının oluşturduğu bir çalışmada ise kronik rinosinüzit hastalarında IL-33’ün alerjik belirtilerdeki rolüne önemli bir bakış açısı kazandırmıştır (Haenuki ve ark, 2012). IL-4 Th2 hücre farklılaşması, IgE sentezi ve seviyesinin artması için mukus salgılanmasını teşvik etmektedir. IL-5 eozinofilik enflamasyonu ve havayolu infiltrasyonu arttırmaktadır. IL-13, B hücreleri ve IgE izotip değişimi farklılaşmasını indüklemektedir. Bu eylemlerin önlenmesi sayesinde, anti-IL-33 antikoru, alerjik iltihaplanma ve kronik rinosinüzit üzerinde tedavi edici etkiler yaratmaktadır. Liu ve arkadaşlarının (2009) yaptıkları çalışmada da anti-IL- 33 antikorları, eozinofil, Th2 sitokin üretimi ve mukus üretimini iyileştirdiği bildirilmiştir.

Joanne L. ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada doğal lenfoid hücreler (ILC), KRSwNP IL-33'ün önemli bir kaynak olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmanın amacında, KRS patofizyolojisinde epitel hücre kaynaklı sitokin IL-33 ve IL-33'e duyarlı doğal lenfoid hücrelerin rolünü araştırmışlardır. Bu çalışmada KRSsNP ve KRSwNP hastalarından gelen iltihaplı etmoid sinüs mukozasındaki ILC, akış sitometrisi kullanılarak karakterize edilmiş ve KRS'li hastaların iltihaplı mukozasından izole edilen lenfoid hücrelerden sitokin üretimi ELISA ve hücre içi sitokin boyaması kullanılarak incelenmiştir. Yapılan bu çalışmada KRSwNP'nin patofizyolojisinde IL-33 ve IL-33'e cevap veren bir ILC popülasyonu için bir rol olduğunu ve T hücrelerinin veya mast hücrelerinin yerine, ILC'nin, IL-33'ün tutarlı ve potansiyel olarak önemli bir kaynağı olduğunu gösterir. IL-33 stimülasyonuna cevap, bu hücrelerin insanlarda Th2 aracılı enflamatuar hastalıkta fonksiyonel önemini göstermektedir. Burada KRSwNP hastalarının enflamasyonlu mukozalarında bulunan ST2 + ILC'nin, rekombinant IL-2 ve IL-33 ile stimülasyona yanıt olarak IL-13 ürettiğini göstermişlerdir. KRSwNP'den CD45 + hücrelerinden artan IL-13 üretimi, eşzamanlı IL-2 uyarımını gerektiriyordu; bu, yayınlanmış veriler doğrudan IL-33 uyarımına yanıt verdiklerini gösterdiği için mast hücrelerinin IL-13'ün kaynağı olmadığını ileri sürmüşlerdir (Joanne L. ve ark). Ayrıca IL-33, CD45 üretimini arttırmadığı gözlemlenmiştir. IL-33 stimülasyonuna cevap, bu hücrelerin insanlarda Th2 aracılı enflamatuar hastalıkta fonksiyonel önemini göstermektedir. KRSwNP'li hastalardan sinonazal epitel hücrelerinde IL-33 ekspresyonunda, *Aspergillus fumigatus, Cladosporium herbarum ve  Alternaria alternata*  dahil olmak üzere yaygın olarak KRS ile ilişkili birkaç mantar antijenine yanıt olarak önemli bir artış olduğunu göstermişlerdir. Bununla birlikte, sadece *Aspergillus fumigatus* özü, KRSsNP ile karşılaştırıldığında, KRSwNP’den epitel hücrelerde IL-33'ün artmış endüksiyonunu arttırdığını; KRSsNP'li hastalardan ve KRSwNP'li hastalardan, *A. Fumigatus* yanıtında farklılıklar olduğunu ortaya koymuştur. Bu veriler, ortak çevresel mantarlara cevap olarak sinonazal epitelyal hücreler tarafından üretilen IL-33'ün, KRSwNP’de ILC’den IL-13 üretimini tetikleyebileceğini, bu da tipik olarak bu hastalarda gözlenen mukoza üretimini ve doku eozinofilisini teşvik edebileceğini göstermektedir. Bu, KRSwNP'nin patofizyolojisinde IL-33 ve ILC için kilit bir rolü olduğunu destekler niteliktedir.

Lam ve ark. epitel endotiplerini ve KRS'nin klinik şiddetini araştırmış ve IL-25 düzeyleri ile bilgisayarlı tomografi (BT) skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir negatif korelasyon tespit etmişlerdir, ancak BT skorları ile IL-33 seviyeleri arasında korelasyon olmadığını göstermişlerdir. Negatif korelasyonun altında yatan neden, dokuya sızan farklı immün hücrelerinin neden olabileceğini düşünmüşlerdir. Bağışıklık hücrelerinin dokulara sızması, yapışma molekülleri gerektirdiğinden, polip dokusu üzerindeki yapışma moleküllerinin, polip oluşumu olmayan kronik sinüzit dokusundan farklı olabileceğini düşündürtmektedir. Literatür verileri arasındaki farklılıklar, polipli ve polipsiz KRS'deki sitokin profillerinin henüz tam olarak netleştirilmediği iddiasını desteklemektedir. Daha önce önerildiği gibi KRSwNP'de hem IL-25 hem de IL-33'ün patofizyolojik rolünün anlaşılması, bu yaygın sağlık probleminin tedavisinde IL-25 ve 33 antagonistlerinin gelişimi için bir temel oluşturacaktır. Çalışma için uygun hastalardan bu sitokinlerin anlamlı olarak daha yüksek seviyelerini tespit edememişlerdir fakat bu konuda yapılan çalışmaların sayıca azlığına katkıda bulunmuşlardır. Diğer çalışmalar, IL-25 ve IL-33'ün nazal poliplerin patogenezindeki rolünü daha iyi açıklayacaktır. Dokudaki değerlerinin serum seviyelerine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunması IL-33’ün dokuda alerjenden dolayı epitel hasarını takiben salgılanan Th2 sitokin aracılı eozinofil yanıtında rol oynadığının bir göstergesi olduğunu düşündürmektedir. Yaptığımız çalışmada IL-33’ün dokudaki seviyesinin kandan daha yüksek olduğu gözlemlenmiş olup IL-33’ün KRS patofizyolojisinde rol alabileceği düşünülmektedir.

Yaptığımız çalışmada IL-21 doku değerleri kan değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Kronik rinosinüzitte IL-21’in rolünü araştıran bazı çalışmalarda da benzer olarak yüksek oranda bulunduğu bildirilmektedir. Xiao ve ark. KRSwNP'li hastaların doku örneklerinin normal mukozaya göre anlamlı şekilde daha yüksek IL-21 seviyelerine sahip olduğunu bulmuş ve IL-21 ekspresyonunun seviyesi arttıkça hastalığın ciddiyetinin arttığını göstermiştir. Çalışmalarında IL-21 düzeyleri polip boyutu ve cerrahi nüks oranı ile pozitif korelasyon göstermiştir. Bulguları, IL-21'in, KRSwNP hastalarında hastalık aktivitesi için bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini ve terapötik bir hedef olarak düşünülebileceğini öne sürmüştür.

İnterlökin 21, Ig üreten B hücrelerinin çoğalması, farklılaşmasında önemli bir rol oynar. IL-21, B ve Th2 hücrelerinin fonksiyonları üzerinde inhibitör etkileride bulunmaktadır (Hiromura ve ark, 2007; Lin ve ark, 2014). Kronik rinosinüzitte LPS (lipopolisakkarit) veya CpG DNA tarafından uyarılan B hücresi proliferasyonu, IL-21 tarafından inhibe edilebilir olsada IL-21, potansiyel olarak, CD40 ya da B hücre reseptörüne (BCR) bağlanmasından sonra B hücrelerinin çoğalmasını kolaylaştırdığı bildirilmiştir (Hiromura ve ark; 2007).

Calus L, Derycke L ve ark yaptığı bir çalışmada ise nazal polipli kronik rinosinüzit (KRSwNP) ve*Staphylococcus aureus* enterotoksinlere bağlı lokal IgE üretimi ile ilişkili enflamatuar bir hastalık olduğu öne sürülmüştür. T-foliküler yardımcı hücreler ve bunların efektör sitokin interlökin (IL) -21, germinal merkez proliferasyonunda önemli bir rol oynadığını söylemişlerdir. Calus ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada;IL-21, 3 hasta grubunun nazal dokusunda qPCR ile mRNA düzeyleri belirlenmiş ve kontrol grubunda n = 17, nazal polipoz olmadan kronik rinosinüzit (KRSsNP)  n = 23 ve KRSwNP n = 35 sonuçlarına ulaşılmıştır. IL-21'in CD4 + T hücreleri tarafından ekspresyonu, başlangıçta dokuda ve 24 saat boyunca*S. aureus* ile doku fragmanlarının uyarılmasından sonra analiz edilmiş ve sonuçlar için akış sitometrisi kullanılmıştır. Sonuçta IL-21 mRNA ekspresyonu, KRSwNP grubunda kontrol grubuna göre arttığını (*p* <0.05) ve B hücreli lenfoma-6 ve B-lenfosit kaynaklı olgunlaşma proteini-1, KRSwNP'ye göre KRSsNP'ye göre yükseldiğini göstermişlerdir. Ayrıca, IL-21 mRNA ifadesini önemli ölçüde arttırabilmiştir (*p*Nazal poliplerde<0.01). Akış sitometrisi, IL-21 kaynağının baskın olarak CD4 + T hücreleri olduğunu ve IL-21 + CD4 + T hücrelerinin polip dokusunda önemli ölçüde arttığını göstermiştir. Sonuçta  IL-21 ve IL-21 üreten CD4 + T hücreleri, KRSwNP'de arttırılmıştır. Ek olarak, IL-21 ve CD4 + T hücrelerinde bir artışa neden olarak, *S. aureus’un, Tfh* hücrelerinin burun poliplerinde fonksiyonunu modüle edebileceğini düşündürmüştür. T-foliküler yardımcı hücrelerin ve IL-21'in KRSwNP patofizyolojisinde önemli olduğu düşünülmektedir.

[Chao PZ](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Chao%20PZ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25590304) ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada KRS hastalarının aktif periferik kan mononükleer hücreleri (PBMC) güçlü bir IL-21 salgılanması artışı tespit edildiğini göstermiştir. Hastalardaki serum IL-21 düzeyi yükselmiş ve KRS şiddeti ile pozitif korelasyon göstermiştir.  Bu sonuç IL-21, KRS'nin teşhis ve tedavisi için güçlü bir hedef olabileceğini düşündürtmektedir. Yapılan bu çalışmada, KRSwNP'nin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı halde, KRSsNP'den biraz daha yüksek derecede eozinofil olduğunu gözlemlemişlerdir. Bu da ileriki çalışmalara ışık tutabileceğini göstermektedir. Yaptığımız bu çalışmada IL-21’in dokudaki seviyesi kandaki seviyesine göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur bu da IL-21’in KRS patofizyolojisinde rol alabileceğini düşündürtmektedir.

IL-21, Th17 yardımcı hücreler tarafından salgılanan bir sitokin olduğundan, pankreas duktal adenokarsinomu (PDAC) yaygın olan, IL-21 + bağışıklık hücrelerinin sızması ve ilgili reseptörün pankreas tümör dokusunda ifadesi analiz edilmiştir. Yoğun intratümör IL-21 + sızıntıları immün hücreler, PDAC'da yoğun Th17 infiltratlarını hastalık progresyonu ile bağdaştıran veriler doğrultusunda prognoz ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Pankreas duktal adenokarsinomu hastalarından alınan dokuların çoğunda, IL-21R, IL-21 sızıntılarında olduğu gibi, değişen derecelerde tümör hücrelerinde bulunmuştur. Yoğun IL-21 olan hastaların daha kısa süre hayatta kalması gözlemlenmiştir.  Pankreas tümör hücreleri ile yapılan in vitro veriler, pankreas tümör hatları üzerindeki IL-21R ekspresyonunu doğruladı. Özet olarak, pankreatik tümör hücrelerinde yüksek sayıda intratümör IL-21 sızıntısı, IL-21R'nin anormal ifadesi ve aşağı akış hedefi Blimp-1, PDAC'ın hastalığın ilerlemesi ile ilişkilidir. Moleküler düzeyde, metastaz için gerekli bir anahtar faktör olan tümör hücrelerinin istilacılığı IL-21'den etkilenmiştir.

Kronik rinosinüzitte IL-21-R ile ilgili literatürde herhangi bir çalışma bulunamamıştır. Diğer taraftan Alzheimer hastalarında yapılan bir çalışmada serum IL-6 ve IL-6R seviyeleri araştırılmış ve IL-6R’nün serum değerlerinin hastalarda düşük seviyede bulunduğu bildirilmiştır (Angelis ve ark, 1998). Bizim yaptığımız çalışmada KRS hastalarında IL-21R’nün nazal dokudaki değerleri kan değerlerine göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Bu sonuç iki nedenden kaynaklanabileceğini düşündürtmektedir. Ya IL-21R’nün nazal dokuda düşük olduğu için IL-21 etkisini gösteremeyebilir ya da IL-21 reseptörüne bağlandığı için ölçümlerde düşük olarak bulunmaktadır. Bu konuda yapılacak çalışmalarla olası nedenler aydınlatılabilir.

Kronik rinosinüzit IL-33, IL-21, IL-21R’ün doku ve serum seviyeleri saptanması için ELISA yöntemi kullanılmıştır (Hiromura ve ark, 2007; Tamagawa- Mineoka, 2011; Glück ve ark, 2012; Kamekura ve ark, 2012; Kim ve ark, 2012; Kishida ve ark, 2007) . ELISA yöntemi güvenilir ve kantitatif bir yöntem olup, kolay uygulanabilir ve ekonomik olması nedeniyle tercih edilen bir testtir (Altınöz ve ark, 1998). Sakashita ve arkadaşlarının Japon sedir polinosisli hastalarında yaptıkları çalışmada serum IL-33 ELISA hassasiyet alt sınırı 30 pg/ ml olduğu bildirilmiştir. (Sakashita ve ark, 2008).

Kronik rinosünizitli hastalarda nazal dokuda IL-33 ve IL-21 istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Buna karşın nazal dokuda IL-21R’ü istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük bulunmuştur. Bu sonuçlara göre IL-33 ve IL-21’in KRS’de rol aldığını düşündürtmektedir. Diğer taraftan IL-21R’nün ise kanda yüksek nazal dokuda düşük olması iki olasılığı düşündürmektedir. IL-21R’nün nazal dokuda düşük olması IL-21’in nazal dokuda etkisiz kalmasına yol açabileceği ya da IL-21’in IL-21R’üne bağlanmış olması nedeniyle düşük seviyelerde ölçülmesine yol açabileceğini düşündürmektedir.

**6. SONUÇ ve ÖNERİLER**

Kronik rinosinüzit patogenezinde IL-33, IL-21 ve IL-21R rolünün araştırıldığı bu çalışmada; nazal polipli kronik rinosinüzit, nazal polipi olmayan kronik rinosinüzitli hastaların doku ve serumlarında IL-33, IL-21 ve IL-21R seviyeleri Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalında çalışılmıştır. Çalışmanın sonucunda IL-33 ve IL-21’in istatistiksel olarak dokuda yüksek, kanda düşük olduğunu, IL-21R’nün ise dokuda düşük, kanda yüksek olduğu bulunmuştur.

Bu sonuçlara göre IL-33 ve IL-21’in KRS’de rol aldığını düşündürtmektedir. Diğer taraftan IL-21R’nün kanda yüksek nazal dokuda düşük olması iki olasılığı düşündürmektedir. IL-21R’nün nazal dokuda düşük olması IL-21’in etkisiz kalmasına yol açabilir ya da IL-21’in IL-21R’üne bağlanması nedeniyle düşük seviyelerde ölçülmesine yol açabilir. Yeni çalışmalarla konunun aydınlatılabileceği düşünülmektedir.

**KAYNAKLAR**

**Akdis M, MD, Burgler S, Crameri R, Eiwegger T, MD, Fujita H, MD, Gomez E, Klunker S, Meyer N, O’Mahony L, Palomares O, Rhyner C, Quaked N, Schaffartzik A, Veen WVD, Zeller S, Zimmermann M, Akdis CA.** Interleukins, from 1 to 37, and interferon-g: Receptors, functions, and roles in diseaseS *Journal of* *Allergy Clin Immunol* 2011.127.701-21.

**Akkan-Tetik N.** Alerjik Rinitli Hastalarda Kan Homosistein Düzeyi, Uzmanlık Tezi, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Düzce 2009, 95.

**Allakhverdi Z , Smith, DE , Comeau MR , Delespesse G**. Kesme kenarı: ST2 ligand IL ‐ 33, insan mast hücrelerinin olgunlaşmasını kuvvetle aktifleştirir ve tahrik eder. *Journal of Immunol*2007; 179: 2051- 4.

**Allakhverdi Z, Comeau MR, Smith DE, Toy D, Endam LM, Desrosiers** M CD34+ hemopoietic progenitor cells are potent effectors of allergic inflammation. *Journal Allergy Clinical Immunol* 2009;123:472–478.

**Altınöz S, Arıkan Z, Ersoy B, Çelik SS, Aydoğan A.** Alerjik Hastalıkların Tanısında Spesifik IgE Tayininin Önemi, Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi 5(2,3);154:157, 1998.

**Amin K**. The role of mast cells in allergic inflammation. Respiratory medicine. 2012;106:9-14.

**Angelis, P. Scharf, S. Mander, A. Vajda, F. & Christophidis, N.** (1998). Serum interleukin-6 and interleukin-6 soluble receptor in Alzheimer’s disease. *Neuroscience Letters, 244(2), 106–108.* doi:10.1016/s0304-3940(98)00136-0.

[**Atsushi Kato**](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kato%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25838086)[Allergol Int](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4675657/). Author manuscript; available in PMC 2015 Dec 10.Published in final edited form as: [Allergol Int. 2015 Apr; 64(2): 121–130.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&retmode=ref&cmd=prlinks&id=25838086) Published online 2015 Feb 9.

**Bachert C, Gevaert P, Holtappels G**, et al.Mediators in nasal polyposis. Curr Allergy Asthma Rep 2002;2(6):481–7.

**Bachert C, van Cauwenberge P, Olbrecht J, van Schoor J.** Prevalence, classification and perception of allergic and nonallergic rhinitis in Belgium. Allergy. 2006 Jun;61(6):693–698. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01054.x.

**Bachert C, Watelet JB, Gevaert P, Van Cauwenberge P**. Pharmacological management of nasal polyposis. Drugs 2005;65:1537–52.

**Baekkevold ES, Roussigne M, Yamanaka T, Johansen FE, Jahnsen FL, Amalric F**. Molecular characterization of NF-HEV, a nuclear factor preferentially expressed in human high endothelial venules. *The* *American Journal Pathology* 2003;163: 69-79.

**Balzar S, Fajt ML, Comhair SA, Erzurum SC, Bleecker E, Busse WW,** Mast cell phenotype, location, and activation in severe asthma. Data from the Severe Asthma Research Program. *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine* 2011;183:299–309.

**BARNES PJ,** Pathophysiology of allergic inflammation. In; Allergy. e mıddleton, ef ellısı jw yungıner, ce reed, nf adkınson, ww buse (eds), 5th. Ed, Mosby-Year Book Inc. Missouri 1. volume, 356, (1998).

**Benninger MS, Ferguson BJ, Hadley JA**, et al. Adult chronic rhinosinusitis: definitions, diagnosis, epidemiology, and pathophysiology. Otolaryngol Head Neck Surg 2003;129(3 Suppl):S1–s32.

**Benninger MS, Ferguson BJ, Hadley JA.** Adult chronic rhinosinusitis: definitions, diagnosis, epidemiology, and pathophysiology. Otolaryngol Head Neck Surg 2003; 129 (3 Suppl):S1–32.

**Bieber T.** Atopic dermatitis. N Engl J Med. 2008;358:1483–1494.

**Bonanno , A. , S. Gangemi , S. LaGrutta , V. Malizia , L. Riccobono , P. Colombo , F. Cibella ve M. Profita**. 2014 .25-Hidroksivitamin D, IL-31 ve IL-33, hava yollarında alerjik hastalığı olan çocuklarda iltihabı. 2014: 520241. doi: 10.1155 / 2014/520241.

**Borish L.** Allergic rhinitis: systemic inflammation and implications for management. *Journal of Allergy Clinical Immunol* 2003;112:1021-31.

**Bot A, Smith KA, von Herrath M.** Molecular and cellular control of T1/T2 immunity at the interface between antimicrobial defense and immune pathology. DNA Cell Biol 2004;23(6): 341–50

**Bozoğlan H.** Alerjik Rinitli Hastalarda Astım, Atopik Dermatit ve Gıda Alerjisi Semptomlarının Sıklığı, Uzmanlık Tezi, Celal Bayar Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Manisa 2011, 61.

**Brandt K, Bulfone-Paus S, Foster DC, Ruckert R.** 2003. Interleukin-21 inhibits dendritic cell activation and maturation. Blood 102 (12):4090–4098.

**Bulut, V, Severn, A. and Liew, F. Y**. (1993). Nitric oxide production by murine macrophages is inhibited by prolonged elevation of cyclic AMP. Biochemical and Biophysical Research Communications, 195(2), 1134–1138.

**Caruso R,Botti E, Sarra M, Esposito M, Stolfi C, Diluvio L, Giustizieri M.L, Pacciani V, Mazzotta A, Campione E, Macdonald T. Chimenti S, Pallone F, Costanzo A, Monteleone G.** Involvement of interleukin-21 in the epidermal hyperplasia of psoriasis. Nat. Med. 2009, 15(9), 1013-1015.

**Cayrol C, Girard JP**. The IL-1-like cytokine IL-33 is inactivated after maturation by caspase-1. Proc Natl Acad Sci U S A 2009;106:9021–9026.

**Ceylan S.** Behçet Hastalığında Eozinofil Aktivitesi Ve Atopi, Uzmanlık Tezi, Sağlık Bakanlığı Haseki Hastanesi Deri Ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, İstanbul 2005, 60.

**Chao, P.Z, Hsieh, M.-S, Lee, F.-P, Chen, S.-Y, Cheng, C.-W, Chang, H.-W, Chen, C.-H.** (2015). Serum Level of Interleukin-21 is Elevated in Chronic Rhinosinusitis*. American Journal of Rhinology & Allergy,* 29 (1), e1–e6. doi:10.2500/ajra.2015.29.4117.

**Chatterjee R, Batra J, Ghosh B. A** common exonic variant of interleukin 21 confers susceptibility to atopic asthma. *International Archives Allergy and Immunology* 2009;148:137–146.

**Cherry W.B, Yoon J, Bartemes K, Iijima K and Kita H.** A novel IL-1 family cytokine, IL-33, potently activates human eosinophils, *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2008 vol.121, no. 6, pp. 1484–1490.

**Cho YS, Choi SH, Park KH,** et al. Prevalence of otolaryngologic diseases in South Korea: data from the Korea national health and nutrition examination survey 2008. *Clinical Experimental Otorhinolaryngology* 2010;3:183–93.

**Coyle AJ, Lloyd C, Tian J, Nguyen T, Erikkson C, Wang L** et al. Crucial role of the interleukin 1 receptor family member T1/ST2 in T helper cell type 2-mediated lung mucosal immune responses. J Exp Med 1999;190:895–902.

**Deniz F.** Behçet Hastalığında Serum Il-33 Düzeyi ve Il-33 Gen Polimorfizmleri, Uzmanlık Tezi, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ 2011, 66.

**Derycke L, Eyerich S, Van Crombruggen K, Perez-Novo C, Holtappels G, Deruyck N,** et al. Mixed T helper cell signatures in chronic rhinosinusitis with and without polyps. PLoS One. 2014;9:e97581.

**Desrosiers M, Evans GA, Keith PK, Wright ED, Kaplan A, Bouchard J,** et al. Canadian clinical practice guidelines for acute and chronic rhinosinusitis. Journal of otolaryngology - head & neck surgery = Le Journal d’otorhino- laryngologie et de chirurgie cervicofaciale. 2011 May;40 Suppl 2:S99-193.

**Dong-Kyu Kim, Hong Ryul Jin, Kyoung Mi Eun, Ji-Hun Mo, Seong H Cho,6 Sohee Oh, David Cho, Dae Woo Kim Dykewicz MS, Hamilos DL**. Rhinitis and sinusitis. *Journal of Allergy Clinical Immunology* 2010;125:S103-15.

**Fiyat, AE, Liang, B.M Sullivan, RL Reinhardt, CJ Eisley, DJ Erle ve RM Locksley** Tipik bağışıklıkta sistemik olarak dağılmış doğal IL-13 eksprese edici hücreler. Proc. Natl. Acad. Sci. Amerika Birleşik Devletleri. 107: 11489 - 11494 sayılı belgeler ( 2010 ).

**Fokkens W, Lund V, Bachert C, Clement P, Helllings P, Holmstrom M,** et al. EAACI position paper on rhinosinusitis and nasal polyps executive summary. Allergy. 2005 May;60(5):583 601.

**Fokkens W, Lund V, Bachert C, Clement P, Helllings P, Holmstrom M**, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps. Rhinology Suppl. 2005 (18):1-87.

**Fokkens W, Lund V, Mullol J** European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps Group. EP3OS 2007: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. A summary for otorhinolaryngologists. Rhinology. 2007 Jun;45 (2):97–101.

Fokkens W, Lund V, Mullol J. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. Rhinol Suppl. 2007(20):1-136.

**Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, Cohen N, Cervin A, Douglas R, Gevaert P, Georgalas C, Goossens H, Harvey R, Hellings P, Hopkins C, Jones N, Joos G, Kalogjera L, Kern B, Kowalski M, Fiyat D, Riechelmann H, Schlosser R, Kıdemli B, Thomas M, Toskala E, Voegels R, Wang de Y, Wormald PJ**. EPOS 2012: position report on 2012 position report on European rhinosinusitis and nasal polyps. A summary for Ear Nose Throat Specialists. Rhinology. 2012 Mar; 50 (1): 1-12. doi: 10.4193 Rhino50E2.

**Frohlich A, Marsland BJ, Sonderegger I, Kurrer M, Hodge MR, Harris NL, Kopf M.** IL-21 recep­tor signaling is integral to the development of Th2 effector responses in vivo. Blood 2007; 109: 2023-2031.

**Galli SJ, Nakae S, Tsai M.** Mast cells in the development of adaptive immune responses. Nat Immunol, 2005, 6:135–42.

**Galli SJ, Tsai M, Piliponsky AM.**The development of allergic inflammation. Nature 2008;454:445-54.

**Gong F, Su Q, Pan Y. H, Huang X And Shen W.H**. The emerging role of interleukin‑21 in allergic diseases (Review), DOI: 10.3892/br.2013.166, 2013.

**Goto E, Kohrogi H, Hirata N,** et al. Human bronchial intraepithelial T lymphocytes as a distinct T-cell subset: their long-term survival in SCID-Hu chimeras. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* 2000;22:405–411.

**Gri G, Frossi B, D'Inca F, Danelli L, Betto E, Mion** F, et al. Mast cell: an emerging partner in immune interaction. Frontiers in Immunology 2012;3:120.

**Gudbjartsson DF, Bjornsdottir US, Halapi E, Helgadottir A,Sulem P, Jonsdottir GM**, Thorleifsson G, Helgadottir H,Steinthorsdottir V, Stefansson H, Williams C et al. Sequence variants affecting eosinophil numbers associate with asthma and myocardial infarction. Nat Genet 2009, 41:342-347.

**Ha KR, Psaltis AJ, Tan L, Wormald PJ.** A sheep model for the study of biofilms in rhi- nosinusitis. *American Journal Rhinology* 2007;21(3):339-45.

**Habib T, Senadheera S, Weinberg K, Kaushansky K**. The common gamma chain (gamma c) is a required signaling component of the IL-21 receptor and supports IL-21-induced cell proliferation via JAK3. Biochemistry 2002;41: 8725-31.

**Haenuki Y, Matsushita K, Futatsugi-Yumikura S, Ishii KJ, Tatsukata K, Yoshimasa I, Shigeharu F, Yasuda M,** et al. A critical role of IL-33 in experimental allergic rhinitis. *Journal Allergy Clinical Immunology.* 2012;130:184–94.

**Hardman CS, Panova V, McKenzie AN**. IL-33 citrine reporter mice reveal the temporal and spatial expression of IL-33 during allergic lung inflammation. *European Journal Immunology* 2013;43:488–98.

**Hardman CS, V. Panova veANJ McKenzie**  2013 . IL-33 sitrin muhabiri fareler, alerjik akciğer iltihabı sırasında IL-33'ün zamansal ve uzaysal ifadesini ortaya koymaktadır . Avro. *Journal Immunology* 43 : 488 - 498 . doi: 10.1002 / eji.201242863.

**Harvima IT, Nilsson G.** Mast cells as regulators of skin inflammation and immunity. Acta Dermato-venereologica 2011;91:644-50.

**Hayashida S, Uchi H, Moroi Y, Furue M.** Decrease in circulating Th17 cells correlates with increased levels of CCL17, IgE and eosinophils in atopic dermatitis. J Dermatol Sci. 2011;61:180–186 head & neck surgery = Le Journal d’otorhino- laryngologie et de chirurgie cervicofaciale. 2011 May;40 Suppl 2:S99-193.

**Herbert, D. R., Douglas, B., & Zullo,** Group 2 Innate Lymphoid Cells (ILC2): Type 2 Immunity and Helminth Immunity (2019). *International Journal of Molecular Sciences,* 20(9), 2276. doi:10.3390/ijms20092276.

**Hiromura Y, Kishida T, Nakano H, Hama T**, **Imanishi J, Hisa Y and Mazda O**. IL‑21 administration into the nostril alleviates murine allergic rhinitis. *Journal Immunology* 179: 7157‑7165, 2007

**Huang X, Yang Q, Chen Y, Li P, Zhang G, Li Y**. Expressıons of IL-17, IL-21 And IL-23 In The Serum of Allergıc Rhınıtıs Patıents , J Med Biochem 2011; 30 (4).

**Humphreys NE, Xu D, Hepworth MR, Liew FY, Grencis RK.** IL-33, a potent inducer of adaptive immunity to intestinal nematodes. *Journal Immunology* 2008;180:2443–2449.

**Jen Hsiao-Yu, Yao-Hsu Yang, Bor-Luen Chiang and Ya-Hui Chuang.** Upregulated Interleukin-21 Receptor on B Cells Associated with the Downregulation of IgE in Patients with Allergic Rhinitis Journal Of Interferon & Cytokıne Research Volume 35, Number 1, 2015 ª Mary Ann Liebert, Inc. DOI: 10.1089/Jir.2014.003 .

**Jin H, Oyoshi MK, Le Y,** et al. IL-21R is essential for epicutaneous sensitization and allergic skin inflammation in humans and mice. *The Journal of Clinical Investigation* 2009;119:47–60

**Joanne L, Shaw, Fakhri, S, Citardi, M. J, Porter, P. C, Corry, D. B, Kheradmand, F, Luong, A.** IL-33–Responsive Innate Lymphoid Cells Are an Important Source of IL-13 in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 188(4), 432–439. doi:10.1164/rccm.201212-2227 october (2013).

**Jones LA, Roberts F, Nickdel MB, Brombacher F, McKenzie AN, Henriquez FL, Alexander J, Roberts CW**. IL-33 receptor (T1/ST2) signalling is necessary to prevent the development of encephalitis in mice infected with Toxoplasma gondii. *Europen Journal Immunology* 2010;40:426–436. doi: 10.1002/eji.200939705.

**Jungel A, Distler JH, Kowal-Bielecka O, Michel BA, Gay RE, Sprott H, Matucci-Cerinic M, Chilla M, Reich K, Kalden JR, Muller-Ladner U, Lorenz HM, Gay S, Distler O. 2005.** Expression of interleukin-21 receptor in epidermis from patients with systemic sclerosis. Arthritis Rheum 52(3):856–864

**Kamekura R, Kojima T, Takano K, Go M, Sawada N, Himi T**. The role of IL-33 and its receptor ST2 in human nasal epithelium with allergic rhinitis. *Clinical Experımental Allergy* 2012;42:218–28.

**Kamijo S, Takeda H, Tokura T** et al. IL-33-mediated innate response and adaptive immune cells contribute to the maximum response of protease allergen-induced allergic airway inflammation. *Journal Immunology* 2013;190:4489–99.

**Karabıçak H.** Alerjik Rinitli Hastalarda Flutikazon Propiyonatın Tek Başına, Levosetrizin veya Montelukast İle Birlikte Kullanımlarının Tedavi Üzerine Etkinliklerinin Karşılaştırılması, Uzmanlık Tezi, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Kırıkkale 2011, 146.

**Karaşen M**. Alerjik rinit fizyopatolojisi In: Doğru H, Topuz B. Kulak Burun Boğazda Alerjik Hastalıklar. Birinci baskı, İstanbul 3-8;2001.

**Kim, D.K, Jin, H. R, Eun, K. M, Mo, J.-H, Cho, S. H, Oh, S, Kim, D. W.** The role of interleukin-33 in chronic rhinosinusitis. Thorax, 72(7), 635–645. doi:10.1136/thoraxjnl-2016-208772 (2016).

**Kishida T, Hiromura Y, Shin-Ya M et al. (2007**) IL-21 induces inhibitor of differentiation 2 and leads to complete abrogation of anaphylaxis in mice. *Journal Immunology* 179:8554–61

**Kiyono H, Fukuyama S. NALT**- versus Peyer’s-patch-mediated mucosal immunity. Nat Rev Immunol 2004;4(9):699–710

**Komai-Koma M, Xu D, Li Y, McKenzie AN, McInnes IB, Liew FY** (2007);IL-33, is a chemoattractant for human TH2 cells. *Europen Journel Immunology* 37 (10): 2779–2786

**Kropf P, Bickle Q, Herath S, Klemenz R, Muller I**. Organ-specific distribution of CD4+ T1/ST2+ Th2 cells in Leishmania major infection. *Europen Journal Immunology* 2002;32:2450–2459.doi:10.1002/1521-4141(200209)32:9<2450::AID-IMMU2450>3.0.CO;2-O.

**Kurowska ‐ Stolarska M , Kewin P , Murphy G**. IL ‐ 33 antijene spesifik IL ‐ 5 + T hücrelerini indükler ve IL ‐4'ten bağımsız olarak alerjik ed indüklenmiş hava yolu inflamasyonunu destekler . *Journal Immunology*2008 ; 181 : 4780 - 90 .

**Kurowska-Stolarska M, Stolarski B, Kewin P** et al. IL-33 amplifies the polarization of alternatively activated macrophages that contribute to airway inflammation. *Journal Immunology* 2009;183:6469–77.

**Kurt Y.** Alerjik Rinitli Ratların Burun Mukazalarındaki AQP5 Düzeyleri Üzerine Spesifik Protein Kinaz A İnhibitörü Olan H89’un Etkileri, Uzmanlık Tezi, Süleyman Demirel Tıp Fakültesi, Isparta 2012, 88.

**Lam, M, Hull, L, Imrie, A, Snidvongs, K, Chin, D, Pratt, E, Harvey R. J.** Interleukin-25 and Interleukin-33 as Mediators of Eosinophilic Inflammation in Chronic Rhinosinusitis. *American Journal of Rhinology & Allergy* 29(3), 175–181. doi:10.2500/ajra.2015.29.4176; (2015).

**Lamkanfi M, Dixit VM**. IL-33 raises alarm. Immunity 2009;31:5-7.

**Lin Pin-Yi, Hsiao-Yu Jen,Bor-Luen Chiang, Fuu Sheu and Ya-Hui Chuang**. Interleukin-21 suppresses the differentiation and functions of T helper 2 cells doi:10.1111/imm.12419, 2014.

**Lin SC, Chuang YH, Yang YH, Chiang BL**. 2011. Decrease in interleukin-21 in children suffering with severe atopic dermatitis. Pediatr Allergy Immunol 22(8):869–875.

**Lund VJ, Stammberger H, Fokkens WJ, Beale T, Bernal-Sprekelsen M, Eloy P, Georgalas C, Gerstenberger C, Hellings P, Herman P, Hosemann WG, Jankowski R, Jones N, Jorissen M, Leunig A, Onerci M, Rimmer J, Rombaux P, Simmen D, Tomazic PV, Tschabitscherr M, Welge-Luessen A**. European position paper on the anatomical terminology of the internal nose and paranasal sinuses. *Rhinol Suppl*. 2014 Mar;(24):1–34.

**Maurer M, Theoharides T, Granstein RD, Bischoff SC, Bienenstock J, Henz B,** et al. What is the physiological function of mast cells? Experimental Dermatology 2003;12:886-910.

**Maurice W. van der Heijden, Hanneke P.M. van der Kleij, Martin Röcken, Redegeld. FA.**Mast cells.Skin immune system (SIS) : cutaneous immunology and clinical immunodermatology. In: Bos JD, editor. 3rd ed. Boca Raton, CRC Press 2005;237-63

**Miller AM, Liew FY.** IL ‐ 33 / ST2 yolu - kardiyovasküler hastalıklarda yeni bir terapötik hedef. *Pharmacol Ther*2011; 131: 179 - 86.

**Miller AM, Xu D, Asquith DL, Denby L, Li Y,** et al. (2008) IL-33 reduces the development of atherosclerosis. *Journel of Experimental Medicine* 205: 339–346.

**Miller, AM 2011.** İltihaplanma ve hastalıkta IL-33'ün rolü. J. Inflamm. (Lond.). 8: 22. doi: 10.1186 / 1476-9255-8-22

**Monteleone, G. Monteleone, I. Fina, D. Vavassori, P. Del Vecchio Blanco, G. Caruso, R. Tersigni, R. Alessandroni, L. Biancone, L. Naccari, G.C. MacDonald, T.T. Pallone, F.** Interleukin-21 enhances T-helper cell type I signaling and interferon-gamma production in Crohn's disease. Gastroenterology, 2005, 128(3), 687-694

**Morgan MD, Morrison MV**. Complications of frontal and ethmoidal sinusitis. Laryngoscop 90:661-666,1980.

**Moussion C, Ortega N, Girard JP:** The IL-1-like cytokine IL-33 is constitutively expressed in the nucleus of endothelial cells and epithelial cells in vivo: a novel ‘‘alarmin’’? PLoS ONE 2008, 3:e3331. PNAS 2009, 106:9021-9026.

**Murat Dogan, Mustafa Sahin, Cigdem Yenisey.** Received: 9 November 2018 / Accepted: 11 March 2019 Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2019.

**Nabe T. Hiroki W,Chihiro Y, Ayumi N, Rino Y., Hitomi K, Yusaku T, Ayumi T, Haruka K, Anna T, Masaya M, Keiichi I , Satoshi A, Susumu O, Hiroyuki F, Nobuaki M, Shin Y**.Production of interleukin (IL)-33 in the lungs during multiple antigen challenge induced airway inflammation in mice,and its modulation by a glucocorticoid, 2015.

**Ohno T, Oboki K, Kajiwara N.** it is indispensable for the release of IL-33 by caspase-1 ,caspase-8 and calpain macrophages *Journal Immunol* 2009;183:7890-7.

**Ozaki K, Kikly K, Michalovich D, Young PR, Leonard WJ.** Cloning of a type I cytokine receptor most related to the IL-2 receptor beta chain. Proc Natl Acad Sci U S A 2000;97:11439-44.

**Ozturan A, Eyigör H, Eyigör M, Osma U, Yılmaz MD, Selçuk OT, Renda L, Gültekin M.** The role of IL-25 and IL-33 in chronic rhinosinusitis with or without nasal polyps. *Europen Archives of Otorhinolaryngology* 274 (1):283-288;(2017).

**Pant H, Hughes A, Schembri M, Miljkovic D, Krumbiegel D**. CD4(+) and CD8(+) regulatory T cells in chronic rhinosinusitis mucosa. *American Journal Rhino Allergy* 2014;28:e83–9.

**Parrish-Novak J, Dillon SR, Nelson A, Hammond A, Sprecher C, Gross JA,** et al. Interleukin 21 and its receptor are involved in NK cell expansion and regulation of lymphocyte function. Nature 2000;408:57-63

**Parrish-Novak J, Foster DC, Holly RD, Clegg CH** (2002)[Interleukin-21 and the IL-21 receptor: novel effectors of NK and T cell responses. J Leukoc Biol 72: 856-863.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12429707)

**Peluso I, Fantini MC, Fina D, Caruso R, Boirivant M, Mac-Donald TT, Pallone F, Monteleone G.** 2007. IL-21 counteracts the regulatory T cell-mediated suppression of human CD4 + T lymphocytes. J Immunol 178(2):732–739 ell expansion and function. J Exp Med 201(1):139–148.

**Pene, J. L. Guglielmi, J. F. Gauchat, N. Harrer, M. Woisetschlager, V. Boulay, J. M. Fabre, P.** Demoly, and H. Yssel. 2006. IFN-gama-mediated inhibition of human IgE synthesis by IL-21 is associated with a polymorphism in the IL-21R gene. *Journal Immunol.* 177: 5006–5013.

**Ponikau JU, Sherris DA, Kephart GM,** et al. Mukusta toksik eozinofil majör bazik proteinin çarpıcı şekilde birikimi: kronik rinosinüzitin etkileri. *Journal Allerji Kliniği Immunol*. 2005; 116 : 362–9.

**Ponikau JU, Sherris DA, Kern EB, Homburger HA, Frigas E, Gaffey TA,** et al. The diagnosis and incidence of allergic fungal sinusitis. Mayo Clin Proc 1999;74(9):877-84. position paper on rhinosinusitis and nasal polyps. Rhinol Suppl. 2005(18):1-87.

**Préfontaine D, Lajoie-Kadoch S, Foley S, Audusseau S, Olivenstein R, Halayko AJ, Lemière C, Martin JG, Hamid Q.** Increased expression of IL-33 in severe asthma: evidence of expression by airway smooth muscle cells. J Immunol 2009;183:5094-103.

**Prefontaine D, Nadigel J, Chouiali F, Audusseau S, Semlali A, Chakir J, Martin JG, Hamid Q.** Increased IL-33 expression by epithelial cells in bronchial asthma. *Journal Allergy Clinical Immunology* 2010; 125:752–4.

**Pushparaj PN, Tay HK, H’ng SC, Pitman N, Xu D, McKenzie A** et al. The cytokine interleukin-33 mediates anaphylactic shock.Proc Natl Acad Sci USA 2009;106:9773–9778.

**Rogala B, Glück J.** The role of interleukin-33 in rhinitis, *Curr Allergy asthma* 2013,13:196-202. roles of fungi and eosinophils in chronic rhinosinusitis. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2005;13(1):2-8

**Sakashita M, Yoshimoto T, Hirota T** et al. Association of serum interleukin-33 level and the interleukin-33 genetic variant with Japanese cedar pollinosis. *Clinical Experimental Allergy* 2008; 38:1875–81.

**Sands, W. A, Bulut, V, Severn, A., Xu, D. and Liew, F.Y**. (1994). Inhibition of nitric oxide synthesis by interleukin-4 may involve inhibiting the activation of protein kinase C epsilon. *European Journal of Immunology* 24(10), 2345– 2350.

**Sarra M, Monteleone, I.; Stolfi, C.; Fantini, M.C.; Sileri, P.; Sica, G.; Tersigni, R.; Macdonald T.T.; Pallone, F.; Monteleone, G**. Interferon-gamma-expressing cells are a major source of interleukin-21 in inflammatory bowel diseases. Inflamm. Bowel Dis. 2010, 16(8), 1332-1339

**Sasama J, Sherris DA, Shin SH, Kephart GM, Kern EB, Ponikau JU**. New paradigm for the roles of fungi and eosinophils in chronic rhinosinusitis. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2005;13(1):2-8.

**Schmitz J, Owyang A, Oldham E, Song Y, Murphy E, McClanahan TK,** et al. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. Immunity 2005;23: 479-90.

**Schneider E, Petit-Bertron AF, Bricard R, Levasseur M, Ramadan A, Girard JP, Herbelin A, Dy M.** IL-33 activates unprimed murine basophils directly in vitro and induces their in vivo expansion indirectly by promoting hematopoietic growth factor production. JImmunol. 2009;183:3591-3597.doi:10.4049/jimmunol.0900328.

**Shaw,JL , S. Fakhri , MJ Citardi , PC Porter , DB Corry , F. Kheradmand , Y.J. Liu ve A. Luong**  2013 . IL-33'e cevap veren doğal lenfoid hücreler, nazal polipli kronik rinosinüzitte önemli bir IL-13 kaynağıdır. Am. J. Respir. Crit. Med. 188 : 432 - 439 . doi: 10.1164 / rccm.201212-2227OC

**Skoner DP.** Allergic rhinitis: definition, epidemiology, pathophysiology, detection, and diagnosis. *Journal Allergy Clinical Immunology* 2001;108 (suppl):S2-8.

**Small P, Kim H.** Allergic rhinitis. *Allergy Asthma Clinical Immunology* 2011;7 S2-8.

**Smithgall MD, Palmer G, Lipsky BP, Meininger D, Siu S, Talabot-Ayer D, Gabay C, Smith DE.** The IL-1 receptor accessory protein (AcP) is requiredfor IL-33 signalingandsolubleAcPenhancesthe ability of soluble ST2 to inhibit IL-33. Cytokine 2008, 42:358-364.

[**Smithgall**](javascript:;)**, Molly D,**[**Michael R. Comeau**](javascript:;)**,**[**Bo-Rin Park Yoon**](javascript:;)**,**[**Dawn Kaufman**](javascript:;)**,**[**Richard Armitage**](javascript:;)**,**[**Dirk E. Smith**](javascript:;) [Author Notes](javascript:;) International Immunology, Volume 20, Issue 8, August 2008, Pages 1019–1030,

**Song, W, Wang, C, Zhou, J, Pan, S, & Lin, S.** IL-33 Expression in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps and Its Relationship with Clinical Severity. ORL, 79(6), 323–330. doi:10.1159/000484527 (2017).

**Soyka MB, Wawrzyniak P, Eiwegger T, Holzmann D, Treis A, Wanke K,** et al. Defective epithelial barrier in chronic rhinosinusitis: the regulation of tight junctions by IFN-g and IL-4. *Journal Allergy Clinical Immunology* 2012;130: 1087-96.e10

**Spolski R, Kim HP, Zhu W, Levy DE, Leonard WJ**. IL-21 mediates suppressive effects via its induction of IL-10. *Journal Immunol*ogy 182(5):2859–2867; 2009.

**Spolski R, Leonard WJ.** Interleukin 21:a double –edged sword with therapeutic potential *Nature Reviews Drug Discovery 2014*;13:379–395.

**Strengell M, Matikainen S, Siren J, Lehtonen A, Foster D,Julkunen I, Sareneva T**. IL-21 in synergy with IL-15 or IL-18 enhances IFN-gamma production in human NK and T cells. *Journal Immunol*ogy 2003, 170(11):5464–5469;

**Strengell M, Sareneva T, Foster D, Julkunen I, Matikainen S.** IL-21 up-regulates the expression of genes associated with innate immunity and Th1 response. *Journal Immunology* 2002, 169(7):3600–3605;

**Suto A, Nakajima H, Hirose K,** *et al*. Interleukin 21 prevents antigen‑induced IgE production by inhibiting germ line Cε transcription of IL‑4‑stimulated B cells. 2002, Blood 100: 4565‑4573.

**Tamagawa-Mineoka R, Kishida T, Mazda O, Katoh N.** IL-21 reduces immediate hypersensitivity reactions in mouse skin by suppressing mast cell activation or IgE production. *Journal of Investigative Dermatology* 2011; 131:1513–1520.

**Tomasiak-Łozowska MM, Klimek M, Lis A, Moniuszko M, Bodzenta-asukaszyk A.** Symptoms of anaphylaxis-a systematic review. Adv Med Sci. 2018 Eylül; 63 (2): 265-277.

**Van Bruaene N, Perez-Novo CA, Basinski TM, Van Zele T, Holtappels G, De Ruyck N, et al.** T-cell regulation in chronic paranasal sinus disease. *Journal Allergy Clinical Immunology* 2008;121:1435–41. 41e1–3.

**Wenzel SE.** Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. Nat Med. 2012;18:716–725

**Werman A,Werman-Venkert R, White R, Lee JK,Werman B**, et al. 2004. The precursor form of IL-1α is an intracrine proinflammatory activator of transcription. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101:2434–39

**Xiao L, Wei Y, Zhang YN, Luo X, Yang BY, Yu SF, Wu XM, Wu CY, Li HB.** Increased IL-21 expression in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Clinical Experimental Allergy* 45 (2):404-413 (2015).

**Xiao-mu W, Guo-Zhu H, Xi-ling Z, Zhu W, Li-Hua W, Dan H, Wen-yun Z, Wei-xu H.** Therapeutic potential of combined anti-IL-1β IgY and anti-TNF-α IgY in guinea pigs with allergic rhinitis induced by ovalbumin, International Immunopharmacology, Volume 23, Issue 1, November 2014, Pages 273–282.

**Yasuda K, Muto T, Kawagoe T** et al. Contribution of IL-33-activated type II innate lymphoid cells to pulmonary eosinophilia in intestinal nematode-infected mice. PNAS 2012;109:34516.

**Yaz A.** Rinofototerapinin Alerjik Rinitli Olgularda Yaşam Kalitesine Etkisi, Uzmanlık Tezi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir 2008, 53.

**Yi, J.S, Cox, M.A. & Zajac A.J**.Interleukin-21: a multifunctional regulator of immunity to infections. *Microbes Infect* 12, 1111 (2010).

**ÖZGEÇMİŞ**

**A.KİŞİSEL BİLGİLER**

|  |  |
| --- | --- |
| **A.1.** | **Adı soyadı: Ezgi BENGÜL** |
|  | |
| **A.2.** | **Doğum tarihi ve yeri: 26.06.1992** |
|  | |
| **A.3.** | **Yabancı dil bilgisi: orta** |
|  | |
| **A.4.** | **Görev yeri:** |
|  | |
| **A.5.** | **İletişim bilgileri** *(e-posta adresi / telefon)***:** [**e.bengul@hotmail.com**](mailto:e.bengul@hotmail.com) **0543 692 63 16** |

**B.EĞİTİM BİLGİLERİ**

|  |  |
| --- | --- |
| **B.1.** | **Mezun olduğu üniversite / fakülteyi** **lütfen belirtiniz**: Adnan Menderes Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji |
|  | |
| **B.2.** | **Mezuniyet tarihini lütfen belirtiniz** *(yıl olarak)*: 2016 |
|  | |
| **B.3.** | **Varsa, akademik ünvanları lütfen belirtiniz:** - |

**C.İŞ TECRÜBESİNE AİT BİLGİLER**

|  |  |
| --- | --- |
| **C.1.** | **Bugüne kadar çalıştığı kurum / kuruluşları lütfen belirtiniz: -** |

**D.KLİNİK ARAŞTIRMALARLA İLGİLİ GENEL BİLGİLER**

|  |  |
| --- | --- |
| **D.1.** | **İyi Klinik Uygulamalar (İKU) konusunda eğitim alınmışsa lütfen tarihi ve alınan kurum / kuruluşun adı ile belirtini***z*: - |
|  | |
| **D.2.** | **Varsa, araştırmacı olarak katılınan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz:** - |
|  | |
| **D.3.** | **Varsa, izleyici (monitör) olarak katılınan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz:** - |
|  | |
| **D.4.** | **Varsa, saha görevlisi olarak katılınan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz:** - |
|  | |
| **D.5.** | **Varsa, araştırma eczacısı olarak katılınan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz:** - |

**E.**

1. **ÖZGEÇMİŞ SAHİBİNİN İMZASI**

|  |  |
| --- | --- |
| **E.2.** | **Özgeçmiş Sahibi** |
| **E.2.1.** | El yazısıyla adı soyadı: |
| **E.2.2.** | Tarih (gün/ay/yıl olarak): |
| **E.2.3.** | İmza: |