KISEP Original Articles
臨床耳鼻：第12卷 第1號 2001
J Clinical Otolaryngol 2001;12:54-60

호산구와 Fibronectin과 Cytokine의 상호 작용이 비용의 성장에 미치는 영향

고신대학교 의과대학 이비인후과학교실
이봉희 · 표경보 · 이환호 · 안경모 · 이영수 · 이한국 · 이강대

Integrated Process of Eosinophils, Fibronectin and Cytokines in the Growth of Nasal Polyp

Bong Hee Lee, MD, Kyung Bo Pyo, MD, Hwan Ho Lee, MD, Kyong Mo Ahn, MD, Young Soo Lee, MD, Han Kook Lee, MD and Kang Dae Lee, MD
Department of Otolaryngology, College of Medicine, Kosin University, Pusan, Korea

－ ABSTRACT －

Background and Objectives：Nasal polyp is a common chronic disease of the nasal or paranasal mucosa, with histologically characterized by eosinophil infiltration and edema formation. This study was performed to investigate an integrated process of eosinophils, fibronectin, and cytokines (IL-5, TGF βl) in the pathogenesis and growth of nasal polyp. **Materials and Methods**：Nasal polyp samples were taken from 71 patients during endoscopic nasal surgery. Sampled nasal polyps were differentiated by size, extent of rhinosinusitis, morphologic characteristics, infiltration cell types and fibronectin positivity. Cytokine protein content was measured by ELISA. Then correlation among these factors was analyzed. **Results**：Nasal polyps showing edematous morphology, severe CT stage were significantly large in size. Significant correlation among edematous morphology and fibronectin expression, cytokine protein content were also recognized. Fibronectin positivity was significantly higher in the eosinophil infiltration type. **Conclusion**：These findings suggest that integrated process of eosinophil, fibronectin, and cytokine (IL-5, TGF βl) may play a key role in edema formation, which contributes to the growth of nasal polyps. **(J Clinical Otolaryngol 2001;12:54-60)**

KEY WORDS：Nasal polyp · Edema · Eosinophil · Fibronectin · Cytokine.

서 론

비용은 일반 국민에서 유병율이 4%로 추정되는 비과 영역의 흔한 질환이나, 그 병인에 대하여는 아직 뚜렷이 밝혀진 바가 없다.[1] 많은 연구가 비용의 병리 기전을 주로 다루어왔으나, 비용의 성장을 초래하는 기전에 대해서는 현재까지 연구 된 것이 별로 없다. 비점막내의 국소 염증 반응이 비용의 원인과 병리 기전에 중요한 역할을 담당할 것으로 생각된다.

염증세포 특히 호산구의 침윤과 부종성 간질이 비용의 조직학적 소견에서 가장 흔한 소견이다.[2)3)] 최근에 비용의 병인과 관련하여 여러 cytokine과 chemokine

논문접수일 : 2001년 4월 30일
심사완료일 : 2001년 5월 23일
교신저자 : 이봉희, 602 - 702 부산광역시 서구 암남동 34
고신대학교 의과대학 이비인후과학교실
전화 : (051) 990 - 6244, 6470 · 전송 : (051) 245 - 8539
E - mail : bhlee@ns.kosinmed.or.kr

의 역할이 밝혀지고 있으며, 호산구와 세포외기질의 축적과 이와 연관된 cytokine이 비용의 성장에 관여한다는 일부 주장이 있다.[2-6] 따라서 호산구와 fibronectin의 상호 작용과 이들을 통합 조절하는 cytokine이 비용의 병인에 중요한 역할을 할 것으로 생각되나, 아직 이들의 상호 역할에 대해 뚜렷히 밝혀진 것이 없다.

본 연구는 비용의 크기에 따른 염증 반응, 상피 세포의 변형, 호산구의 침윤, fibronectin의 축적과 IL-5와 TGF β1의 발현을 분석하여 각각의 인자들 사이에 상호 관련성이 있는지를 조사하여, 호산구의 침윤과 세포외기질 단백질의 하나인 fibronectin과, 이들을 통합 조절하는 일부 cytokine이 비용의 성장과 상관 관계가 있는지를 알고자하였다.

대상 및 방법

대 상

낭성 섬유증 또는 일차 섬모 운동 이상증(primary ciliary dyskinesia)이 없는 만성 부비동염을 동반한 비용 환자 71명을 대상으로 하였다. 환자의 연령분포는 12세에서 70세로 평균 연령은 39.6세였다. 남자가 41명, 여자는 30명이었다. 비용과 부비동염은 병력과 증상 및 비부비동의 내시경 검사와 컴퓨터 단층촬영 소견 등으로 진단하였다. 모든 환자에게 수술 1개월전 국소 및 전신적인 스테로이드 치료를 중단하였다. 연구 재료는 비내시경 수술시 중비도에 있는 비용 조직을 얻어 사용하였다. 얻어진 비용 조직의 일부는 10% 포르말린 용액에 24시간 고정 후 파라핀 포맷과정을 거쳐 5 μm 두께로 박절한 후 침윤 세포의 종류와 비용의 형태학적 특징을 알아보기 위해 hematoxylin and eosin 염색을 하였으며, 나머지는 fibronectin의 면역조직화학적 염색과 cytokine의 정량 분석을 위해 -70℃에 보관하였다.

방 법

비용의 크기와 부비동염의 정도에 대한 분류

비용의 크기는 비내시경 소견을 기준으로 분류하였다. 비용이 중비도내에 국한된 경우를 1군으로, 중비갑개의 하연부터 하비갑개 하연사이에 있는 경우를 2군으로 하였으며 하비갑개의 하연을 지나 비전정까지 확장된 경우를 3군으로 정하였다. 부비동염의 정도는 각 환자에서 시행한 컴퓨터 단층촬영을 기준으로 Kennedy[7]의 병기분류 에 따라 grade 1에서 8까지로 분류하였다.

비용 조직의 형태학적 특징과 침윤 세포의 분류

비용의 형태학적 특징은 Kakoi와 Hiraide[25]가 분류한 방법에 따라 부종형(edematous type)과 선상 혹은 낭성형(glandular and cystic type), 그리고 섬유형(fibrous type)형으로 분류하였다. 부종형에서는 선조직이 거의 없이 주로 부종성 결체조직으로 구성된 간질이 특징적이며, 선상 혹은 낭성형에서는 혼합선의 과형성과 낭성 형성이 일정하게 관찰되고, 섬유형에서는 부종성 점막과 선조직이 없어지고, 섬유아세포의 증식과 콜라겐 섬유가 현저하다. 비용 조직을 어느 침윤 세포가 많은지에 따라 두 군으로 구별하였다. 호산구의 침윤이 현저한 경우를 호산구형, 다른 염증 세포가 현저한 경우를 나머지형으로 구별하였다.

면역조직화학 염색

일차항체는 Mouse monoclonal antibody Fibronectin (8th type III Repeat) Ab-4(Neomarkers, Labvision, Fremont CA, USA)를 사용하였으며 희석비율 1 : 40으로 45분간 반응시키고 Immunoassay 완충액으로 세척하였다. 이차 항체로는 biotin과 결합된 horse anti-mouse IgG(Transduction Laboratories, San Diego CA, USA)를 사용하여 37℃에서 20분간 반응시킨 후 Immunoassay 완충액으로 3회 세척하였다. 발색을 위하여 streptavidin-peroxidase(Zymed Laboratories, San Francisco CA, USA)를 37℃ 15 분간 반응시키고 다시 세척하였다. AEC(3-amino-9-ethyl carbazole, Zymed Laboratories)로 발색을 유도하였으며 Meyre 's hematoxyline으로 대조 염색한 후 crystal mounting하여 광학 현미경으로 관찰하였다. 현미경 관찰시 fibronectin의 발현 정도는 염색된 슬라이드를 검사하여 음성반응, 약양성 반응과 강양성 반응으로 구분하였다.

IL-5와 TGFβ1의 정량분석

비용조직을 얇게 썰어 0.9% sodium chloride용액

5ml에 넣은 후 1000 rpm에서 5분간 균질화시켰다. 상층액을 3.000 rpm에서 10분간 4℃에서 원심 분리시킨 후 상층액만 새 튜브에 옮겼다. Cytokine의 농도 측정은 ELISA kit(IL-5 : Chemicon, Temecula CA, TGF-β1 : R&D systems Inc., Minneapolis MN, USA)를 사용하였으며, 분광비색계(model 550 microplate reader, Bio-Rad, Richimond, USA)로 IL-5는 490 nm에서, TGF-β1은 450 nm의 파장에서 흡광도를 측정하여 농도를 구하였다. 표준 곡선은 각 제품의 설명서에 따라 작성하였다.

통계처리

비용의 크기와 형태학적 특징과 침윤 세포와 fibronectin의 양성에 대한 각 각의 상관 관계는 Chi-Square test로 분석하였으며, 비용의 크기와 CT score의 관계는 Kruskal-Wallis test로 분석하였다. 각 인자와 Cytokine의 연관성은 ANOVA로 분석하였다. 모든 통계처리는 Windows용 SPSS 10.0 program을 사용하였다. 통계학적인 유의성은 p값이 0.05이하인 경우로 하였다.

결 과

비용 조직의 형태학적 분류와 침윤 세포

총 71예 중 부종형이 39예, 선상 혹은 낭성형이 18예, 그리고 섬유형이 14예로 부종형이 가장 많았다. 침윤 세포에 따른 분류에서는 전체 비용 조직의 45%가 호산구형이었다.

Fibronectin의 활성도

고유층에서 fibronectin의 양성 반응은 49예에서 관찰되었다. Fibronectin의 면역활성도는 부종이 심한 병변 부위에서 잘 관찰되었다(Fig. 1). 양성 반응을 보인 49예 중 약양성 반응이 23예 였으며, 강양성 반응은 26예였다.

비용의 크기와 각 인자들의 상관관계

비용의 크기에 따른 형태학적 특징과 침윤 세포의 분

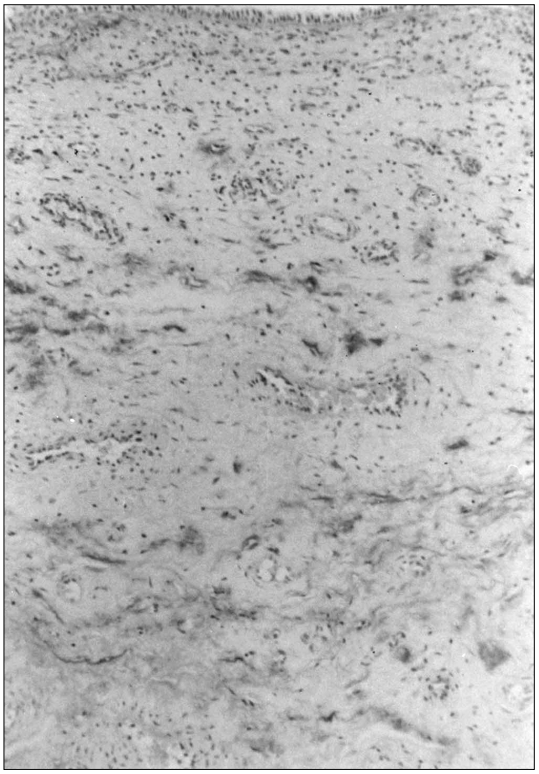

Fig. 1. Immunohistochemical staining for fibronectin in nasal polyp. Focal positive staining for fibronectin appeared reddish and is seen in the lamina propria with severe edematous change (×100).

Table 1. Quantification of the size of nasal polyps differentiated by morphological characters, infiltration cell types, fibronectin immunoreactivity and atopy

Size	Morphological			Infiltration		Fibronectin		Atopy	
	Edematous	Glandular	Fibrous	Eosinophil	Others	Positive	Negative	Positive	Negative
1 (N= 9)	4	1	4	3	6	4	5	1	8
2 (N=34)	15	13	6	15	19	24	10	13	21
3 (N=28)	20	4	4	14	14	21	7	8	20
	39	18	14	32	39	49	22	22	49
		*							

* : $p<.05$

류와 fibronectin의 활성도의 상관관계를 조사하였다(Table 1). 비용의 크기가 클수록 형태학적 특징 중 부종형이 선상 혹은 낭성형보다 많은 경향을 보였으며 섬유형보다는 통계적으로 유의하게 많았다(p=.036, Fig. 2). 침윤 세포는 비용의 크기가 클수록 호산구형이 나머지군보다 많은 경향을 보였으며, fibronectin의 활성도도 비용의 크기가 클수록 양성율이 높았으나 통계적인 유의성은 없었다. CT score는 비용의 크기가 클수록 유의하게 증가하였다(p=.024, Fig. 3).

각 인자들간의 상관관계

형태학적 특징과 침윤 세포와 fibronectin의 면역활성

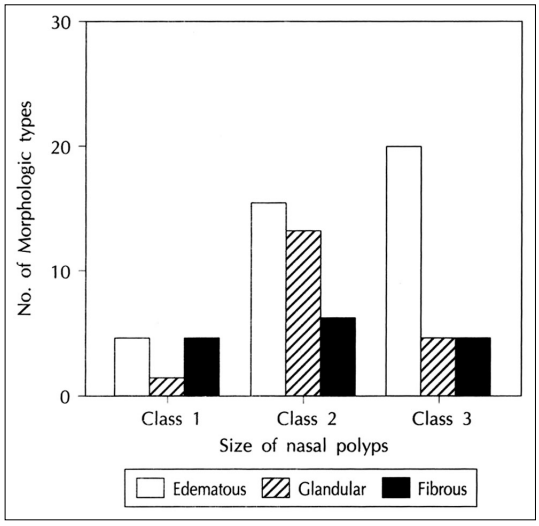

Fig. 2. Comparison of morphologic types differentiated by the size of nasal polyps. The difference between class 1 and class 3 is significant (p=.036). Other differences are not significant.

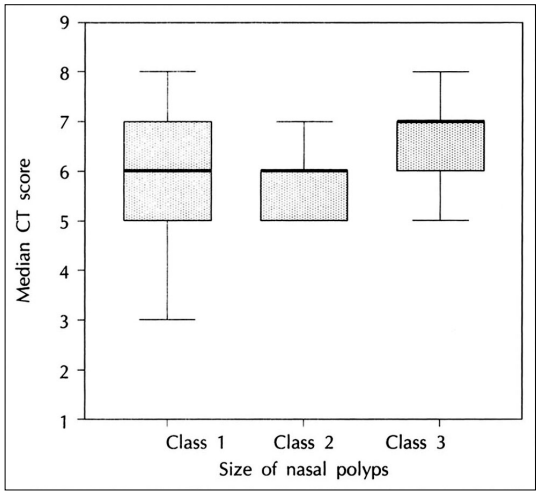

Fig. 3. Median computed tomography scores differentiated by the size of nasal polyps. The difference between class 1, 2 and class 3 is significant (p=.024).

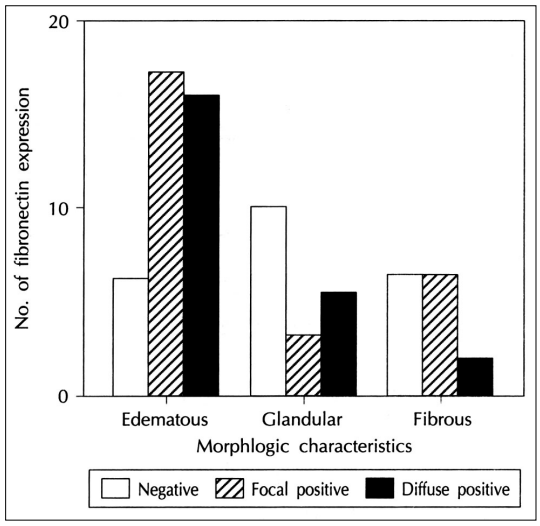

Fig. 4. Comparison of fibronectin expressions differentiated by the morphologic characteristics of nasal polyps. The difference between edematous group and others group is significant (p=.016).

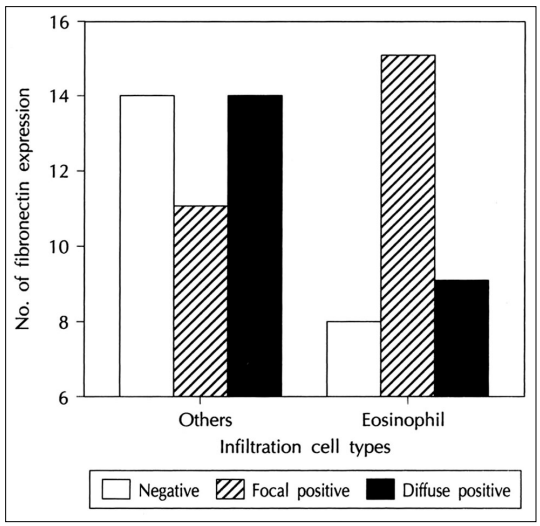

Fig. 5. Comparison of fibronectin exprssions differentiated by the infiltration cell types. The difference between others and eosinophils group is significant (p=.045).

Table 2. Interleukin-5 (IL-5) and transforming growth factor (TGF-β1) expression in nasal polyps differentiated by size and infiltration cell types

Cytokine (pg/ml)	Size			Infiltration cell types	
	Class Ⅰ	Class Ⅱ	Class Ⅲ	Eosinophil	Others
IL-5	25.99± 3.18	28.40± 5.30	39.57± 7.53	31.22± 5.80	27.32± 4.70
TGFβ1	56.73±16.62	73.98±18.22	85.81±28.40	65.44±18.12	72.60±21.90

Value are the mean±SD concentration (pg/ml) levels

Table 3. Interleukin-5 (IL-5) and transforming growth factor (TGF-β1) expression in nasal polyps differentiated by morphologic characters and fibronectin immunoreactivity

Cytokine (pg/ml)	Morphological characteristics			Fibronectin positivity	
	Edematous	Glandular	Fibrous	Positive	Negative
IL-5	47.28± 9.14 *	27.82± 3.40	25.98± 1.96 *	28.99±12.61	32.26±24.34
TGFβ1	101.64±20.94 *	68.05±20.67	60.65±19.65 *	69.75±20.67	66.51±19.93

* : p<.05 Value are the mean±SD concentration (pg/ml) levels

도를 조사하였다. 형태학적 특징과 fibronectin의 면역활성도 사이에는 유의한 상관관계가 있었다(p=.016). 부종형 39예 중 33예(약약성/강양성=17예/16예), 선상 혹은 낭성형 18예 중 8예(3예/5예), 섬유형 14예 중 8예(6예/2예)에서 fibronectin이 양성 반응을 보였다. 즉 부종형이 다른 군에 비해 fibronectin의 발현이 매우 유의하게 높았다(Fig. 4).

형태학적 특징과 호산구 침윤 세포의 관계는 부종형의 47%, 선상 혹은 낭성형의 50%, 섬유형의 28%에서 호산구의 침윤이 관찰되었으나 통계적인 유의성은 없었다. 침윤 세포와 fibronectin의 상관 관계는 호산구 침윤군에서 fibronectin의 발현율이 72.1%, 다른 침윤 세포군에서 64.1%로 호산구 침윤군에서 유의하게 증가되었다(p=.045, Fig. 5).

각 인자들과 IL-5와 TGFβ1과의 상관관계

각 인자들에 따른 IL-5와 TGFβ1의 성적은 Table 2, 3와 같다. IL-5의 평균 농도는 29.80 pg/ml이고, TGF의 평균 농도는 69.08 pg/ml이었다. IL-5의 농도는 비용의 크기가 클수록 증가하였으나 통계적인 유의성은 없었다. 형태학적 특징으로는 부종형이 다른 군에 비해 통계적으로 유의하게 높았다(p=.047). 호산구 침윤군에서 다른 군에 비해 증가하였으나 유의한 차이는 없었다.

TGFβ1의 농도도 비용의 크기가 클수록 농도가 증가하였으나 통계적인 유의성은 없었다. 형태학적 특징으로는 부종형이 다른 군에 비해 유의하게 증가하였다(p=.047). Fibronectin의 면역활성도에 따른 차이는 없었다.

고 찰

비용은 상피세포의 분비선 과형성과 편평상피 이형성을 일으키고, 고유층에서의 기저막 비후와 세포외간질 축적과 섬유화의 변형이 일어나는 질환으로, 가장 특징적인 조직 소견은 염증 세포 특히 호산구의 침윤과 부종 형성이다.[9] Larsen 등[5]은 비용의 실험적 모델에서 점막내 부종 형성이 비용의 성장 단계에 있어서 매우 중요하며 여기에 다른 인자가 관여하는 것으로 보고하였다. Nakagawa 등[10]은 호산구와 fibronectin의 상호 작용이

부종 형성에 관여함으로써 비용의 성장에 영향을 미친다고 주장하였다. 저자의 연구 결과에서도 비용의 크기가 클수록 형태학적으로 부종형 또는 선상 혹은 낭성형이 많은 경향을 보여 이전의 연구 결과와 일치하였다.[10)11)]

이러한 연구 결과를 Kakoi와 Hiraide[11)]는 부종형과 선상 혹은 낭성형은 혈액의 투과와 원형세포의 심한 침윤이 일어나는 조직 반응의 활성화 단계로, 섬유형은 섬유아세포와 섬유소의 심한 증식이 일어나는 조직 반응의 유합 단계로 설명하였다. 즉 비용이 만들어지고 성장하는데에는 지속적인 염증 반응의 활성화가 필요하며, 이들 염증반응의 활성화에 감염과 비알레르기가 중요한 역할을 담당한다.[12)13)]

비용 조직에서 호산구의 침윤 기전은 IgE - mediated 기전인 알레르기 질환과는 다른 기전으로, 비점막 조직에서 염증 유발시 상피세포, 섬유화세포, 혈관내피세포 등이 활성화되어 GM - CSF(granulocyte/macrophage colony - stimulating factor)와 같은 cytokine을 분비하여 호산구의 생존기간을 연장시키고, 호산구의 신진대사기능을 항진하며 염증 부위로의 이동에 관여한다. 침윤된 호산구는 IL - 3, IL - 5, GM - CSF와 같은 염증성 cytokine을 분비하여 호산구의 이차적인 침윤 및 활성화를 유도하고, 상피세포의 분화를 촉진하고, 조혈세포의 기능을 조절하며 염증 세포의 생존 기간을 연장시킴으로써 비용의 성장에 관여한다.[3)] 즉 호산구의 증가와 활성화가 비용의 병인에 중요한 역할을 차지하며, 호산구의 조직 침윤과 생존 능력의 증가와 활성화와 연관된 cytokine이 점막내의 염증 반응에 있어서 일부 또는 전체적으로 관련되어 있을 가능성을 보여주고 있다.[3)4)] 저자의 연구 결과에서도 통계적으로 유의하지는 않지만 부종형의 비용이 호산구 침윤이 많은 경향을 보이고, 비용의 크기가 클수록, 비부비동염의 정도가 심할수록 호산구 침윤이 많은 양상을 보였다. 이러한 소견은 호산구 침윤을 동반한 염증의 활성화가 부종 형성과 밀접한 관계가 있으며, 결국은 비용의 성장을 일으키는 하나의 원인으로 예상된다.

일부 연구에서는 Fibronectin이 염증세포의 침윤과 활성화와 밀접한 연관성이 있다고한다.[14 - 16)] 특히 염증세포 중 호산구와 fibronectin의 관련성을 Anwar 등[14)16)]은 호산구가 fibronectin을 특이적으로 접착시켜 이들 상호 작용에 의해 leukotriene C4를 분비하도록 호산구를 자극하며 또한 호산구의 생존을 연장시킨다고 한다. 따라서 비용 조직내에서 fibronectin의 축적은 호산구의 축적과 활성화를 가속화 시킬 수 있다. 다른 한편 Herard 등[17)]은 세포외기질 단백질의 하나인 fibronectin이 호흡 상피에서 손상된 조직의 재생에 관여함으로, 호산구의 독성과립물질로 인한 상기도 점막의 손상시 fibronectin이 축적 될 가능성이 있다고 주장하였다. 저자는 호산구 증가와 fibronectin의 면역 활성화 사이에 통계적으로 유의한 상관 관계가 있음을 관찰함으로, 호산구와 fibronectin의 상호 작용이 비용 조직의 점막내 염증 반응에 어떠한 형태로든 영향을 미쳐 그 결과 부종 형성을 일으킨다고 생각된다. 또한 비용 조직의 고유층에서 부종이 심한 부위에서 fibronectin의 면역 활성도가 증가되는 것을 관찰하였으며, 비용의 부종형에서 fibronectin의 양성율이 유의하게 증가하였다. 이러한 소견은 fibronectin이 호산구처럼 비용의 부종 형성과 밀접한 관련이 있음을 의미한다고 할 수 있다.

최근 비용의 병인에 관여하는 여러 cytokine과 chemokine의 역할이 밝혀지고 있다. Cytokine 중에는 IL - 5가 정상 비점막보다 비용에서 많으며, 호산구에만 선택적으로 화학주성을 나타내어 비용 조직내 호산구의 동원에 관여하고, 호산구의 생존 기간을 연장시키는 역할을 하는 것으로 알려져있다.[4)] Wang 등[18)]은 비용의 형성과 성장에 세포외기질의 축적이 필요하며, 세포외기질 단백질의 주요 공급원인 섬유아세포는 TGFβ1의 영향을 받는다고 하였다.

TGFβ1은 여러 기능을 가진 단백질로 염증세포와 상피세포 또는 섬유아세포 사이에서 신호를 전달하는데 관여하여 조직의 만성 염증과 섬유화의 기전에 중요한 역할을 담당한다. Ohno 등[19)]은 호산구가 침윤된 비용 조직의 약 50%에서 TGFβ1 유전자가 표현되고, 많은 양의 TGFβ1이 세포외기질과 연관되어있다고 하였다.

그러나 저자의 연구 결과에서 호산구형과 fibronectin 양성군 비용에서 다른 세포의 침윤군과 fibronectin의 음성군에 비해 각 각 IL - 5와 TGFβ1의 농도 차이는 없었으며, 단지 부종형 비용에서 IL - 5와 TGFβ1 의 유의한 증가가 있었다. 이러한 소견은 IL - 5와 TGF β1이 비용의 부종 형성에 관여하여 비용의 성장을 일으키

는 것으로 추정할 수는 있다.

앞으로 비용의 성장에 있어서 중요한 호산구 침윤과 세포외기질의 축적이 일어나는 염증 반응 과정 중 이들의 상호 작용을 조절하고 통합시키는 cytokine의 정확한 역할에 대한 보다 많은 연구가 필요하다.

이상의 결과로 호산구와 fibronectin의 상호 작용이 부종 형성 기전에 관여하는 사실을 새롭게 알 수 있었으며, 이들의 기능을 통합 조절하는 cytokine의 역할을 밝히면 향후 비용의 근본적 치료에 도움이 될 수 있을 것으로 기대된다.

결 론

비용의 크기가 클수록 형태학적으로 부종성이 유의하게 많았으나, 호산구 침윤과 fibronectin의 양성율과 cytokine의 발현사이에 유의한 관련성은 없었다. 그러나 비용의 성장에 중요한 부종 형성은 호산구의 침윤과 fibronectin의 양성율과 IL-5와 TGFβ1의 발현 사이에 유의한 상관 관계가 있었다. 이상의 소견으로 호산구와 fibronectin의 상호작용과 이들과 연관된 cytokine이 비용의 부종 형성에 관여하는 것을 알 수 있으나, 이러한 결과만으로 비용의 성장을 일으키는 기전을 모두 설명할 수는 없다.

향후 비용의 성장 기전을 밝히는데 호산구와 fibronectin의 실제적인 상호 작용과 이들을 통합 조절하는 cytokine의 역할에 대한 연구가 필요하다.

중심 단어 : 비용 · 부종 · 호산구 · Fibronectin · Cytokine.

REFERENCES

1) Settipane GA, Chaffee FH. *Nasal polyps. Am J Rhinol 1987;1:119-26.*
2) Krajina Z, Zirdum A. *Histochemical analysis of nasal polyps. Acta Otolaryngol (Stockh) 1987;103:435-40.*
3) Jankowski R. *Eosinophils in the pathophysiology of nasal polyps. Acta Otolaryngol (Stockh) 1996;116:160-63.*
4) Bachert C, Wagenmann M, Hauser U, Rudack C. *IL-5 synthesis is upregulated in human nasal polyp tissue. Allergy Clin Immunol 1997;99:837-42.*
5) Larsen P, Tos M, Kuijpers W. *The early stage of polyp formation. Laryngoscope 1992;102:670-7.*
6) Norlander T, Westrin KM, Fukami M, Stierna P, Carlsoo B. *Experimental induced polyps in the sinus mucosa: a structural analysis of the initial stage. Laryngoscope 1996; 106:196-203.*
7) Kennedy DW. *Prognostic factors, outcomes and staging in ethmoid sinus surgery. Laryngoscope 1992;102:1-18.*
8) Kakoi H, Hiraide F. *A histological study of formation and growth of nasal polyps. Acta Otolaryngol (Stockh) 1987; 103:137-44.*
9) Settipane GA, Lund VJ, Bernstein JM, Tos M. *Nasal polyps: Epidemiology, pathogenesis, and treatment. Oceanside publications Inc;1997.*
10) Nakagawa T, Yamane H, Shigeta T, Takashima T, Nakai Y. *Interaction between fibronectin and eosinophils in the growth of nasal polyps. Laryngoscope 1999;109:557-61.*
11) Kakoi H, Hiraide F. *A histological study of formation and growth of nasal polyps. Acta Otolaryngol (Stockh) 1987; 103:137-44.*
12) Norlander T, Fukami M, Westrin KM, Stierna P, Carlsoo B. *Formation of mucosal polyps in the nasal and maxilary sinus cavities by infection. Otolaryngol Head Neck Surg 1993;109:522-9.*
13) Sin A, Terzioglu E, Kokuludag A, Veral A, Sebik F, Karci B, *et al. Allergy as an etiologic factor in nasal polyposis. J Investing Allegol Clin Inmunol 1997;7:234-7.*
14) Anwar AR, Walsh GM, Cromwell O, Kay AB, Wardlaw AJ. *Adhesion to fibronectin primes eosinophils via alpha 4 beta 1 (VLA-4). Immunology 1994;82:222-8.*
15) Coito AJ, Binder J, Brown LF, de Sousa M, Van de Water L, Kupiec-Weglinski JW. *Anti-TNF alpha treatment down-regulates the expression of fibronectin and decreases cellular infiltration of cardiac allografts in rats. J lmmunol 1995;154:2949-58.*
16) Anwar AR, Moqbel R, Walsh GM, Kay AB, Wardlaw J. *Adhesion to fibronectin prolongs eosinophil survival. J Exp Med 1993;177:839-43.*
17) Herard AL, Pierrot D, Hinnrasky J, Kaplan H, Sheppard D, Puchelle E, *et al. Fibronectin and its alpha 5 beta 1- integrin receptor are involved in the wound-repair process of airway epithelium. Am J Physiol 1996;271:726-33.*
18) Wang QP, Escudier E, Roudot-Thoraval F, Samad IAA, Peynegre R, Coste A. *Myofibroblast accumulation induced by transforming growth factor-β is involved in the pathogenesis of nasal polyps. Laryngoscope 1997;107:926-31.*
19) Ohno I, Lea RG, Flanders KC, Clark DA, Banwatt D, Dolovich J, *et al. Eosinophils in chronically inflammed human upper airway tissue express transforming growth factor beta 1 gene (TGF beta 1). J Clin Invest 1992;89: 1662-8.*