



T.C.

AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

**KLİNİĞİMİZDE GÖRÜLEN NAZAL POLİPLİ
KRONİK RİNOSİNÜZİT HASTALARININ UZUN
DÖNEM SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr.Fatma Nur YILDIRIM

TEZ DANIŞMANI

Prof.Dr.Hatice Sema BAŞAK

AYDIN 2021

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

KLİNİĞİMİZDE GÖRÜLEN NAZAL POLİPLİ
KRONİK RİNOSİNÜZİT HASTALARININ UZUN
DÖNEM SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr.Fatma Nur YILDIRIM

TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr.Hatice Sema BAŞAK

Bu araştırma Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
TPF-18035 numaralı proje olarak desteklenmiştir.

AYDIN 2021

TEŞEKKÜR

Eğitimimde büyük emekleri olan, hiçbir konuda bilgi, deneyim ve desteğini esirgemeyen, her zaman asistanlarının daha iyi birer uzman hekim ve cerrah olması için elinden geleni yapmaktan çekinmeyen, tez danışmanlığımı da büyük bir özveri ile yürüten değerli hocam; Prof. Dr.Hatice Sema Başak’a,

Uzmanlık eğitimim süresince yanında çalışmaktan onur ve keyif duyduğum, üstün bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, çok sevdiğim ve saydığım, hoşgörülü değerli hocalarım; Sayın Doç. Dr. Ceren Günel, Doç. Dr. Aylin Eryılmaz,Doç.Dr.YeşimBaşal, Doç. Dr. Mustafa Şahin, Doç. Dr.Murat Doğan veYrd. Doç. Dr.Servet Akyüz’e en derinden teşekkürlerimi sunarım.

Her ne kadar uzakta olsalar da tüm eğitim hayatımda olduğu gibi tıpta uzmanlık eğitimim boyunca da bana her konuda destek olan ve hiçbir zaman yardımını esirgemeyen, eğitim ve öğretimimde hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan sevgili annem Nejla Yıldırım’a, babam Seyfi Yıldırım’a kız kardeşim ve meslektaşım Elif Betül Yıldırım’a ve erkek kardeşim Ayberk Yıldırım’a benim ailem oldukları için teşekkür ederim.

Zorlu tıp eğitiminin 11 yılını birlikte göğüslediğim ve asistanlığın en zor zamanlarını atlatmamda büyük payı olanen yakın arkadaşım ve aynı zamanda hayat arkadaşım Dr. Burak Oğulcan Yıldırım’a teşekkür ederim. İkinci annem sevgili Gülay Yıldırım ve babam Şahin Yıldırım’a bu zorlu tez sürecinde hem manevi hem de akademik destekleri için teşekkür ederim.

Asistanlığımın boyunca benimle birlikte çalışan çok kıymetli asistan arkadaşlarım Dr.Yaşar Can Akar, Dr. Cihan Karatay, Dr. Halil İbrahim Altınar, Dr. Suzan Taş, Dr. Veli Kırbaç, Dr. Anıl Ercins ve Yunus Dursun’a uyumlu ve huzurlu çalışma ortamımız için teşekkür ederim.

En başta çok sevgili ameliyathane hemşirelerimiz sevgili Nesrin Daysal ve Mine Kaya’ya olmak üzere ameliyathanede birlikte çalıştığım bütün hemşire ve personele teşekkürü bir borç bilirim. Başta başhemşiremiz Ayşegül Arıcı olmak üzere poliklinikte ve serviste birlikte çalıştığımız sekreterlerimiz, odyometristlerimiz, personellerimizin hepsine ayrı ayrı teşekkür ederim.

Dr.Fatma Nur Yıldırım

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
TABLolar DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
KISALTMALAR DİZİNİ	vii
RESİMLER DİZİNİ	viii
EKLER DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Kronik Rinosinüzit	2
2.5.2. İnsidans	2
2.3. Etyopatogenez	3
2.4. Tanım ve Sınıflandırma	7
2.5. Tanı	8
2.6. Tedavi	10
2.6.1. Steroidler	11
2.6.2. Sistemik Antibiyotikler	13
2.6.3. Nazal İrrigasyon	18
2.6.4. Aspirin Desensitizasyonu	18
2.6.5. Biyolojik Ajanlar	18
2.6.6. Antihistaminikler ve Antilökotrienler	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM	21
3.1. Çalışmaya Dahil Edilme ve Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri	24
3.2. İstatistiksel Değerlendirme	24
3.3. Etik Kurul Onayı	24
4. BULGULAR	25

5. TARTIŞMA.....	50
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	63
ÖZET	67
ABSTRACT	69
KAYNAKLAR.....	71
EKLER.....	85



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo I. Hastaların cinsiyetlerine göre yaş ortalama dağılımı.....	25
Tablo IIa. Hastaların alerji, Samter'striadı, operasyon öyküsü, takipte opere olma durumu ve doku eozinofili şiddeti bulguları.....	26
Tablo IIb. Hastaların cinsiyete göre alerji, Samter'striadı, operasyon öyküsü, takipte opere olma durumu ve doku eozinofili şiddeti bulguları.....	26
Tablo III. İlk muayenede hastaların cinsiyetlerine göre polip evreleri, SNOT-22 skorları, Lund-Mackey ve Kennedy-Osteit skorları dağılımı.....	27
Tablo IV. İlk muayenede hastaların cinsiyetlerine göre SF-36 Kısa yaşam formu puanları dağılımı	28
Tablo V. Tedavi gruplarının dağılımı	28
Tablo VI. Takip sürecinde saptanan polip evreleri, SNOT-22, BT Lund-Mackey ve BT Kennedy osteit skorları.....	29
Tablo VII. Hastaların SF-36 Kısa yaşam formu puanları dağılımı	29
Tablo VIIa. Hastaların alerji durumlarına göre polip evreleri, SNOT-22 skorları, Lund-Mackey ve Kennedy-Osteit skorları dağılımı.....	30
Tablo VIIb. Alerji saptanan ve saptanmayan hastalarda vizitlere göre polip evreleri, SNOT-22 skorları, Lund-Mackey ve Kennedy-Osteit skorları dağılımı.....	31
Tablo IXa. Hastalarda operasyon öyküsüne göre polip evreleri, SNOT-22 skorları, Lund-Mackey ve Kennedy osteitskorları dağılımı.....	32
Tablo IXb. Hastalarda operasyon öyküsüne göre polipevreleri, SNOT-22 skorları, Lund-Mackey ve Kennedy-osteit skorları dağılımının varyans analizi	33
Tablo IXc. Hastalarda operasyon öyküsüne göre SF-36 Kısa yaşam formu puanları dağılımı.....	34
Tablo Xa. Hastalarda Samter'striadı varlığına göre polip evreleri, SNOT-22 skorları, Lund-Mackey ve Kennedy-Osteit skorları dağılımı.....	35
Tablo Xb. Hastalarda Samter'striadı varlığına göre operasyon öyküsü, takipte opere olma durumu, doku eozinofilisi ve kurtarma tedavisi yapılmadurumları dağılımı.....	36

Tablo Xc. Samter's triadı olan ve olmayan hastalarda polip evreleri, SNOT-22 skorları, Lund-Mackey ve Kennedy-Osteit skorları dağılımı(varyans analizi).....	37
Tablo XI. Takip sırasında opere olmuş ve olmamış hastalarda polip evreleri, SNOT-22 skorları, Lund-Mackey ve Kennedy-Osteit skorları dağılımı.....	38
Tablo XIIa. Dokueozinofilisine göre polip evreleri, SNOT-22 skorları, Lund-Mackey ve Kennedy-Osteit skorları dağılımı.....	39
Tablo XIIb. Farklı doku eozinofilisi saptanan gruplarda polipevreleri SNOT-22 skorları, Lund-Mackey ve Kennedy-Osteit skorları dağılımı (varyans analizi).....	40
Tablo XIIIa. Başlangıçta osteit olan ve olmayan hastalarda SF-36 kısa yaşam formu puanlarının değişimleri.....	41
Tablo XIIIb. Başlangıçta osteit varlığına göre polip evreleri, SNOT-22 ve Lund-Mackey skorları dağılımı.....	42
Tablo XIIIc. Hastaların başlangıçta osteit varlığına göre cinsiyet, tedavi grupları, alerji varlığı, Samter's triadı, operasyon öyküsü, takip sırasında operasyon öyküsü, eozinofili ve kurtarma tedavisi yapılma durumları dağılımı	43
Tablo XIVa. Hastaların takiplerine göre polip evreleri dağılımı.....	44
Tablo XIVb. Tedavi gruplarına göre polip evreleri, SNOT-22 skoru, Lund-Mackey ve Kennedy-Osteit skorları dağılımı.....	45
Tablo XIVc. Farklı tedavi gruplarında polip evreleri dağılımı	46
Tablo XIVd. Farklı tedavi gruplarında 1. ve 3. vizitteki SNOT-22, Lund-Mackey ve Kennedy-Osteit skorları dağılımı.....	47
Tablo XIVE. Farklı tedavi gruplarında alerji durumu, Samter's triadı, operasyon öyküsü, takipte opere olma durumu, doku eozinofilisi ve kurtarma tedavisi yapılmadurumları dağılımı	47
Tablo XIVf. Hastaların tedavi gruplarına göre SF-36 Kısa yaşam formu puanları dağılımı.....	48
Tablo XV. Kurtarma tedavisi yapılmasına göre polip evreleri, SNOT-22 skorları, Lund-Mackey ve Kennedy-Osteit skorları dağılımı.....	

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Kronik rinosinüzit etyoloji ve patogenezi ilişkisi (4).....	3
Şekil 2. Primer KRS sınıflandırma(4).....	8
Şekil 3. Makrolid ve doksisiklin grubu antibiyotiklerin etki ettiği bakteri grupları (Katherine A Lees).....	14
Şekil 4. Nazal polipli kronik rinosinüzit endoskopik sınıflandırılması.	22



KISALTMALAR DİZİNİ

NPKRS	: Nazal polipli kronik rinosinüzit
KRS	: Kronikrinosinüzit
Ark.	: Arkadaşları
NPSKRS	: Nazal polipsiz kronik rinosinüzit
EKRS	: Eozinofilik kronik rinosinüzit
NonEKRS	:Eozinofilik olmayan KronikRinosinüzit
Th-1	: THelper 1
Th-2	: THelper 2
TNF	:Tümörnekrozis faktör
NAR	: alerjik olmayan rinit
FESC	: Fonksiyonel Endoskopik Sinüs Cerrahisi
IL	:İnterlökin
INKS	: intranazal kortikosteroid
SNOT	:SinonazalOutcome Test
SF	:Short Form-36 (Kısa Form-36)
BT	: Bilgisayarlı tomografi
PNS-BT	: Paranasal sinüs bilgisayarlı tomografisi
VAS	: görsel analog skalası

RESİMLER DİZİNİ

- Resim 1.** Aynı hastaya ait ilk (sağ) ve son (sol) koronal PNSBT kesitleri incelendiğinde takiplerde Lund-Mackey skorunun azaldığı izlenmekte.....57
- Resim 2.** Aynı hastaya ait ilk (sağ) ve son (sol) koronal PNSBT kesitleri incelendiğinde Kennedy-osteit skorunun değişmediği izlenmekte.....57
- Resim 3.** Aynı hastaya ait ilk (sağ) ve son (sol) koronal PNSBT kesitleri incelendiğinde Kennedy-osteit skorunun arttığı izlenmekte61



EKLER DİZİNİ

Ek form 1: Etik kurul onayı.....	85
Ek form 2:Hasta takip formu.....	86
Ek form 3: SNOT-22.....	87
Ek form 4: SF-36	88



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Uzun yıllardır yapılmış ve olan birçok klinik ve histopatolojik çalışmaya rağmen nazal polipli kronik sinüzit (NPKRS) rekürrensini engellenemediğien önemli hastalıklardan biridir. Bütün tedaviseçeneklerinde amaç polipleri ve rinit semptomlarını ortadan kaldırmak, üst hava yolu pasajının açıklığını sağlamak, koku fonksiyonlarını geri döndürmek ve hastalığın tekrarlamasını engellemektir. Nazal polipli kronik rinosinüzitte medikal tedavi ve cerrahi tedavi yanında kombinasyon tedavileri de kullanılmaktadır. Medikal tedavinin yeterli başarı göstermediği ya da hiç başarılı olmadığı durumlarda operasyon kararı verilmektedir. Ameliyat sonrası dönemi de medikal tedavi ile takip süreci izlemektedir(1).

Bu çalışmada amacımız NPKRS hastalarını antibiyotik tedavisi ile takip ederek, bu tedavinin klinik, radyolojik ve yaşam kalitesine olan etkisinin uzun dönem sonuçlarını değerlendirmektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Kronik Rinosinüzit

Sinonazal mukozanın kronik enflamasyonu, polipli ya da polipsiz olarak görülebilmektedir. Sıklıkla lateral nazal duvar mukozası ve etmoidsinüslerinepitelinden köken alan, mukozal kese şeklindeki kitleler olan nazal polipler, bilateral ve çok sayıda bulunduğu için nazal polipozis olarak adlandırılmaktaydı (2). Bu tanım Epos 2012 ile birlikte değişmiştir(3).Daha öncesinde kullanılan nazal polipozis tanımının yerini ‘nazal polipli kronik rinosinüzit (NPKRS)’tanımı almıştır

Kronik rinosinüzit (KRS), klinik fenotiplerde ve inflamatuvar profildeheterojeniteile karakterizedir. EPOS 2020 kılavuzunda fenotip ve tip 2 enflamasyon varlığına göre farklı bir sınıflandırma sunulmuş olsa da genel olarak klinik uygulamada KRS, nazal endoskopik bulgulara dayalı olarak 2 ana fenotipte sınıflandırılır: NPSKRS ve NPKRS. Tüm KRS vakalarının yaklaşık %18 ile %20'sini oluşturan NPKRS, bu ikifenotipten daha yüksek morbidite ile ilişkili olandır ve yetişkinlerde alt solunum yolu hastalığı durumunu etkileyebilmektedir (4).

2.5.2.İnsidans

Kronik Rinosinüzit popülasyonun %5-12 sini etkileyen önemli bir sağlık sorunudur.20 yaşın üzerindeki 1.387 gönüllüye rinit, astım ve aspirin intoleransıdeğerlendirilereknazal endoskopi ile muayene yapılmış ve NPKRS prevalansı%2,7olarak bulunmuştur. Erkeklerde, yaşlılarda ve astımlılarda daha sık olduğu görülmüştür (5). Klossek ve arkadaşları(ark.)ise tahmini prevelansı %2.11olarak bulmuşlardır(6). Bir otopsi araştırmasında insanlarda nazal polip varlığının % 30'a ulaştığı bildirilmiştir (7).

İnsidans 20 yaşından sonra artmakta, 40 -69 yaşlar arasında pik yapmaktadır(8). 60 yaş sonrası görülme sıklığı giderek azalmaktadır (9).Nazal polipli kronik rinosinüzit hastalarının (n = 212) %45'i erkek olarak saptanmıştır ve ortalama yaş $49.4 \pm 17,6$ olarak belirlenmiştir(6).

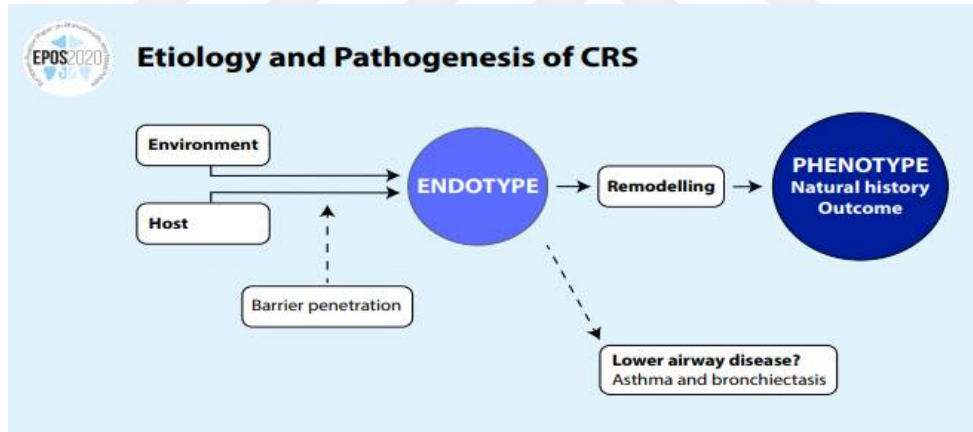
Nazal polipli kronik rinosinüzit hastalarında erkek cinsiyet oranı, beden kitle indexi, sigara içme oranı, astım prevelansı NPSKRS veyaKRS'siz gruba göre daha yüksektir (10).

2 yaşından sonra herhangi bir yaşta görülebilmelerine rağmen 10 yaş öncesi görülmeleri durumunda alttayatan siliyer diskinezi ya da kistik fibrozis gibi hastalıkların ekarte edilmesi gereklidir(9).

Astım varlığında 40 yaş üzerinde NPKRS görülme oranı %12 olarak bulunmuştur (11). NPKRS varlığında astım insidansı %26, astımlı hastalarda ise NPKRS insidansı %7 olarak saptanmıştır (6). NPKRS varlığında komorbid Samter's triadı %8 -%26 olarak bulunmuştur (13).

2.3. Etiyopatogenez

Nazal polipli kronik rinosinüzit tıpta fizyopatolojisi tam olarak anlaşılamamış hastalıklardan birisi olması nedeniyle bu konuyu aydınlatmaya çalışan araştırmalar devam etmektedir. Nazal polipli kronik rinosinüzit; atopi, genetik faktörler, enflamasyon ve çevresel faktörlerin etkisinde gelişen multifaktöriyel bir hastalıktır (Şekil 1)(1).



Şekil 1. Kronik rinosinüzit etyoloji ve patogenez ilişkisi (4)

Polip oluşumuna neden olan temel faktör mukoza ödemiştir. Altta yatan nedenler mukozal ödemi tetikleyerek polip oluşumunu başlatmaktadır. Ortameatus nazal polip gelişiminde önemli bir anatomik darlık bölgesidir. Bu bölgede oluşan sekresyonstazı ödem oluşumuna neden olmaktadır. Ödem ve biriken sekresyonların enflamasyonu tetiklemesiyle staz daha da artmakta ve sonuç olarak mukozal yüzeyler birbirine temas etmeye başlamaktadır. Bu temas bölgelerinde epitelde yer yer kayıplar meydana gelmekte ve granülasyon dokusu oluşmaktadır. Sonrasında tekrar epitelizasyon gelişimine karşın yer

çekimi etkisi ile ödemli doku nazal kavite lümenine doğru bombeleşmektedir (9)

Kronik rinosinüzit vakalarında, bariyer penetrasyonu, çözilemeyen, Tip 1, 2 veya 3 immün cevapların tek başına veya kombinasyonlar halinde olduğu kronik bir inflamatuvar yanıtla sonuçlanmaktadır.

Tip 2 enflamasyon, interlökin-4 (IL-4), IL-5 ve IL-13 sitokinlerinin yanı sıra eozinofillerin ve mast hücrelerinin aktivasyonu ile karakterizedir. Saf veya karışık tip 2 endotipi olan hastaların, saf tip 1 veya 3 endotiplere kıyasla yüksek bir nüks oranına sahip olduğu tedavilere daha dirençli olma eğiliminde olduğu ortaya konulmuştur (13). Nazal polipli kronik rinosinüzitden nazal sekresyonlardan yapılan incelemelerde T helper 1 (Th-1) sitokinler (IL-2, IL-12, İNF-gama), T helper 2 (Th-2) sitokinler (IL-4, IL-5, IL-10) ve kemokinler (TNF-alfa, TNF-beta) yüksek olarak saptanmıştır (14).

Eozinofilik mukus ile karakterize Churg-Strauss sendromu hipervisköz mukus oluşumu görülen Young sendromu ve siliyer disfonksiyon ile seyreden Kartageners sendromu'nda nazal polip görülebilmektedir (9).

Caye-Thomasen ve arkadaşları 25 adet fare ile yaptıkları çalışmada tubal obstrüksiyon varlığında %22 oranında ve akut otit varlığında %44 oranında nazal polipineşlik ettiğini ortaya koymuşlardır (15). Histopatolojik incelemelerde epitelial rüptürler ve bu rüptürlerin sonucunda laminaproprianın bağ doku elemanlarının prolabe olduğunu ve bunların yanında intraepitelyal ve subepitelyal sıvı birikimi, inflamatuvar hücreler, artmış vaskülarizasyon izlenmiştir. Deneyin ilerleyen dönemlerinde prolabe olmuş laminaproprianın epitelize olduğu izlenmiştir. Bu evreden sonra ise polibin ödem-vasküler konjesyon ya da yer çekimi-aerodinamik etkenlerle büyümesi ve nazal pasajı tıkayacak boyutlara ulaşmasının geldiği düşünülmektedir. Poliplerde epitelde bulunan tübüler glandların gösterilmesi epitelial rüptür teorisini desteklemektedir (16). Bir onkoprotein olan p53 ekspresyonunun NPKRS hastalarında %50 oranında arttığı izlenmiştir. Ayrıca poliferating cell nuclear antigen indeksinin de yüksek bulunması tümöre benzer bir davranışının olduğunu ortaya koymuştur (17).

Polip etyopatogenezi aydınlatmak amacıyla bazı teoriler öne sürülmüştür. Bunlardan bazıları genetik, mukozal temas, allerji, Bernoulli Fenomeni, enfeksiyöz faktörler ve kimyasal mediatörlerdir (9)

HLA-9 A1/B' nin nazal polipozis hastalarında daha yüksek tespit edildiği gösterilmiştir. 8.kromozom uzun koluna yönelik çeşitli çalışmalar da yapılmaktadır

KistikFibrozis, Kartagener sendromu, YoungSendorumunda çeşitli genetik faktörler bulunmaktadır(9). Ödemi tetikleyen mekanizmalar sonucunda oluşanmukozal temas noktaları polip gelişimini başlatmaktadır. Nazal polipli kronik rinosinüzitte kronik bir enflamatuar süreç bulunmakta ve bu da enfeksiyonlara yatkınlığı arttırmaktadır. Th-1 ve Th-2 lenfositlerin ürettikleri sitokinler nazal mukozadaki hasarı arttırmakta ve sürecin kronikleşmesine katkı sağlanmaktadır (1,4,9).

Nazal polipli kronik Rinosinüzitpatogenezinde etkili olduğu gösterilmiş olan İL-1B, İL-3, İL-5, TNF-alfa, VCAM-1, GM-CSF, alfa4beta1 integrin, ICAM-1, VEGF, eotaksin gibi faktörler eozinofil ve bazofil hücrelerinin, polip yapısındaki laminapropriaya geçişini sağlayarak, bu hücrelerde degranülasyonu uyarmakta veinflamatuarmediatörler salınmaktadır. Glukokortikoidler ve antiinflamatuvar etkinliği olan antibiyotiklerin inflamasyonunu baskılayarak polip büyümesini azaltması da inflamatuvar teoriyi desteklemektedir. Oksidatif stresin de polip gelişiminde rol aldığını gösteren çalışmalar mevcuttur(9). Oksidatif stresin önemli göstergelerinden olan NO'nin nazal polip dokularında anlamlı olarak daha yüksek miktarda bulunduğu tespit edilmiştir (18).

Nazal polipli kronik Rinosinüzithastalarının %90'ından fazlasında eozinofilibulunması, sıklıkla astım ile birlikte bulunması ve semptomların alerji ile benzerliğinin olması uzun yıllar boyunca etyoloji ile alerjinin ilişkisinin araştırılmasına neden olmuştur. Nazal polipli kronik rinosinüzit hastalarında deri prick testi pozitif olan hasta sayısının, normal popülasyona göre benzer bulunması ve nonalerjik hastalarda da polip izlenmesi bu teoriden uzaklaştırmaktadır. Bununla birlikte alerjik hastalarda rekürrensin daha sık gözleendiği, Ig E'nin daha yüksek saptandığı ve polen mevsiminde semptomların kötüleştiği bilinmekle birlikte bu konudaki çalışmalar devam etmektedir (1).

Bernouillifenomeni, dar bir alandan geçen havanın, bu geçtiği alanın arkasında kalan mukozayı burunda özellikle etmoid bölge mukozasını düşük basınç etkisiyle kendisine doğru çekmesidir. Nazal kavitede en büyükbasınçdeğişimi, osteomeatal kompleks veetmoiddeolmaktadır. Poliplerin de daha çok bu alanlarda meydana gelmesi bu teoriyi desteklemektedir(9). Ancak burnun her kısmında farklı alana sahip bölgelerinolması ve hava

akımını etkileyen birçok faktör olmasından dolayı mukoza sürekli farklı basınçlara maruz kalmaktadır. Bu yüzden Bernoulli fenomenin burunda uygulanamayacağı da savunulmaktadır. Aggerhazi, konkabülloa, hipertrofikethmoid bulla gibi patolojilerin de osteomeata kompleksi daraltarak polip oluşumuna zemin hazırladığı vurgulansa da polipli ve polipsiz hastalar arasında bu açıdan anlamlı fark görülmemiştir (1).

Sinüs vaskülaritesinin azalması ve otonomik kontrol basamaklarındaki bozukluklar, nazal ve paranazal sinüslerin fizyolojisini etkileyerek polip oluşumuna neden olabilmektedir. Sinüslerdeki vaskülaritenin nazal mukozaya göre çok daha az olması nedeniyle selüler reaksiyonlarda oluşan maddelerin uzaklaştırılmasının yeterli olmadığı ve inflamasyon sonucu oluşan ödemin vazomotor sistemde bozukluk yaratarak polip oluşumunu tetiklediği öne sürülmektedir (1,9).

Kronik rinosinüzit, çeşitli çevresel faktörler ve konakçı bağışıklık sistemi arasındaki işlevsiz bir etkileşimden kaynaklanan çok faktörlü etiyojiye sahip bir sendrom olduğu savunulmaktadır. Teoride, konakçı bağışıklık sistemindeki KRS'nin gelişmesine izin veren spesifik genetik veya epigenetik varyasyonların belirlenmesi, gelecekteki tedaviler için hedefler sağlayacaktır(13).

Son olarak, patojenler doğrudan ve dolaylı olarak NPKRSpatojenine katkıda bulunabilmektedir. Hem PseudomonasAeruginosa hem de StaphylococcusAureus, insan sinonazalepitel hücrelerinde epitel bariyerini bozmaktadır(19).

Bu bozulmuş bariyer, patojenlere daha fazla maruz kalmaya ve ayrıca bakteri kolonizasyonunun artmasına neden olabilmektedir. Bu amaçla, NPKRS hastalarının %63 kadarının StaphylococcusAureus ile kolonize olduğu ve bu hastaların bir alt grubunun StaphylococcusAureusenterotoksinlerine karşı spesifik IgE antikorları geliştirebileceği tahmin edilmektedir (20). Spesifik IgE seviyelerinin, IL-5 seviyeleri ve nazal poliplerdeki toplam eozinofilsayısı ile önemli ölçüde ilişkili olduğu görülmüş ve bu antikorların patogenezi yönlendirmede önemli olabileceğini düşünülmüştür(21).

Sinonazal boşluk, patojenik ve kommensal bakteriyel bir karışıma sahiptir ve bu mikrobiyomun özellikleri genellikle NPKRS yerine KRS'de araştırılmıştır. Bugüne kadar, sağlıklı kontrollere kıyasla KRS hastalarında bakteri çeşitliliğinde azalma rapor edilmiştir. Kronik rinosinüziteneden olan spesifik bir organizma henüz ilişkilendirilememiştir(22).

Bu nedenle, NPKRS'depatojenik ve kommensal bakterilerin rolünü tam olarak karakterize etmek ve tanımlamak için daha fazla araştırma gereklidir.

Kronik rinosinüzitdesinonazal dokuların yeniden şekillenmesi, belirgin polip oluşumu, goblet hücre hiperplazisi ve kötüleşenepitel bariyer anormallikleri KRS semptomlarının çoğunu açıklamaktadır. Tüm bu değişiklikler en çok tip 2 KRS'de belirgindir ve muhtemelen gözlemlenen daha büyük semptomatoloji ve daha yüksek tedavi başarısızlığı oranını açıklamaktadır(13).

2.4.Tanım veSınıflandırma

EPOS 2020'ye göre rinosinüzit yetişkinlerde şu şekilde tanımlanmaktadır:

- Biri burun tıkanıklığı veya burun akıntısı (ön / arka burun akıntısı) olacak şekilde iki veya daha fazla semptomla karakterize olan burun ve paranazal sinüslerin inflamasyonu

± yüz ağrısı / basıncı

± koku azalması veya kaybı ya da

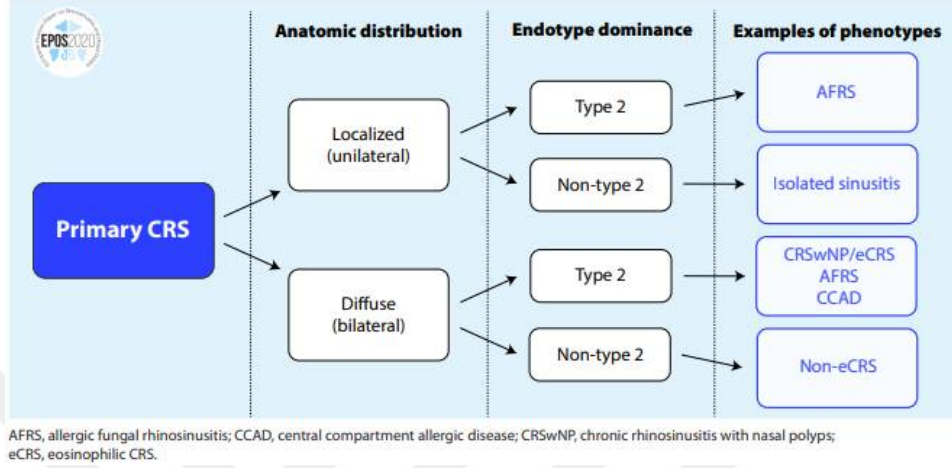
- endoskopik işaretler: nazal polipler ve / veya esas olarak orta meatusaizlenenmukopürülan akıntı ve / veya- esas olarak orta meadaizlenenödem / mukozal obstrüksiyon

- Bilgisayarlı tomografi (BT) değişiklikleri: osteomeatal kompleks ve / veya sinüsler içindeki mukozal değişiklikler

Bu semptomların≥12 haftadan uzun sürme KRS olarak kabul edilir. Görüşmeye alerjik semptomlarla ilgili sorular (örn. hapşıрма, sulu rinore, burun kaşınması ve gözlerde kaşıntı sulanma) dahil edilmelidir.

EPOS2020 yönetim grubu, KRS'yiprimer ve sekonderolarak ikiye ayırmıştır. Ayrıca her birini anatomik dağılıma dayalı olarak lokalize ve diffüz hastalık olarak ayırmıştır.PrimerKRS'de hastalık, tip 2 veya tip 2 olmayan endotip baskınlığına göre değerlendirilir (Şekil 2). Klinik olarak lokalizeprimerKRS daha sonraalerjikfungaIrinosinüzit veya izole sinüzit olarak iki fenotipeayrılır.

Diffüz KRS için, klinik fenotiplereozinofilik sayıların histolojik kantifikasyonu ile belirlenen EKRS ve nonEKRS'dir. Başka bir deyişle EPOS panelinin kabul ettiği sayı/yüksekgüçlü alan10 / HPF (400x) veya daha yüksekolduğu durumda eozinofiliden bahsedilmektedir.



Şekil 2. Primer KRS sınıflandırma(4)

Sekonder KRS lokalize ve diffüz olarak ayrılır ve daha sonra lokal patoloji, mekanik, enflamatuvar ve immünolojik faktörlere bağlı olarak dört kategori ile değerlendirilmektedir. Bu nedenle, gösterildiği gibi bir dizi klinik fenotip dahil edilmiştir (4).

2.5. Tanı

Tanıda anamnezve fizik muayene temeldir. Hastalardaanamnez sırasında ağız solunumu ve hiponazal konuşma izlenebilmektedir. Poliplerin nareslerden dışarı çıktığı ileri vakalarda inspeksiyon sırasında tanı konabilmektedir. Fizik muayenede ilk adım olan anteriorrinoskopide soluk şeffaf renkli, yumuşak kıvamlı kitle gözlenmektedir(23).

Nazal polip ayırıcı tanısında invertedpapillom, anjiofibrom, nazal glioma, ensefalosel, maksilla-etmoidmaligniteleri ve nazofarenks kanseri özellikle tek taraflı patolojilerde düşünülmelidir(2).

Burun tıkanıklığı ve akıntı gibi yaygın semptomlar, KRS'nin epidemiyolojik teşhisini semptomatik nedenlerle alerjik ve alerjik olmayan rinitten (NAR) ayırmayı zorlaştırmaktadır. Bununla birlikte, AR ve NAR'dakiBT'lerde sinüslerde genellikle KRS'den daha az inflamatuvar değişiklik görüldüğünden semptomların kombinasyonu, BT

taraması ve nazal endoskopi doğrutaniya y6nlendirmektedir(24).

Rinosinüzit teşhisinde farklı g6r6nt6leme y6ntemleri; geleneksel r6ntgen, BT, conebeamBT ve manyetik rezonans g6r6nt6leme kullanılmaktadır(25). Paranasal sin6sBT taraması kronik rinosinüzitin radyolojik değerlendirilmesi a6ısından altın standarttır(26,27). Geleneksel sin6s r6ntgenleri KRS'deartık endikedegildir.

Nazal endoskopi, rinolojinin 6nemli bir par6ası olmaya devam etmektedir. Son zamanlarda yapılan sistematik bir incelemede, KRStanısının doğruluğu a6ısından nazal endoskopiye ile PNSBT arasında y6ksek bir korelasyonolduğu g6r6lm6řt6r(28).

Sinonazalenflamatuvar değişikliğin en yaygın kullanılan ve doğrulanmış skorlama sistemi, Lund-Mackay skorudur(27).İki veya daha d6ř6k bir Lund-Mackay skoru, m6kemmел bir negatif tahmin değerine sahiptir ve 5 veya daha fazla bir Lund-Mackay skoru, ger6ek hastalığı g66l6 bir şekilde g66stere m6kemmел bir pozitif tahmin değerine sahiptir.

Hastaların izleminde kullanılan bir diğer değerlendirme kolu ise yaşam kalitesinin değişimidir. Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi 6l66m6nde, 6ok 6eşitli doğrulanmış hasta raporlama 6l6ekleri mevcuttur ancak şu anda yayınlanmış olan hi6bir PROMS, KRS'nin istenen t6m y6nlerini yakalayamamaktadır. SNOT-22anketiise hastalık s6uresini veya ila6 kullanımını yakalayamamaktadır.

G6ncel değerlendirmeler, takip i6in tekrarlanan SNOT-22 skorlarının kullanımını, endoskopik skorları ve sistemik ila6 ihtiya6ını, tedaviye uyumu ve tedavinin yan etkilerini veya cerrahiye ilerlemeyi, ayrıcasemptom sıklığı hakkında ek bilgileri ve normal aktiviteleri ger6ekleştirme yeteneği 6zerindeki etkisini değerlendirmek i6in ek sorular sorulmasını 6nermektedir(29).

6st hava yolu alerjisi teşhisinin altın standardıserumIge ile desteklenenDeri prick testidir. (30).Kronik rinosin6zithastaları genellikle koku alma 6zelliklerinin tam olarak farkında olmadığından bozukluk veya kaybın objektif olarak değerlendirilmesi i6in koku testlerinin kullanılması 6nerilmektedir (31).

Burun tıkanıklığı, rinosin6zitin en 6nemli semptomlarından biridir ve pasaj a6ıklığı, tepe nazal inspiratuvar akım, aktif anteriorrinomanometri ve akustik rinometri ile objektif olarak değerlendirilebilir. Hesaplamalı sıvı dinamiği gibi daha yeni y6ntemler şu anda esas

olarak araştırma amaçlı kullanılmaktadır(32).

Teşhisi doğrulamaya ek olarak, histopatoloji, enflamatuvar hastalığın endotiplendirilmesine yardımcı olmak için daha önemli hale gelmektedir. Eozinofilik kronik rinosinüzit, eozinofil sayısının ölçülmesini gerektirir; sayı / yüksek güçlü alan (HPF (400x)) olarak değerlendirmeye alınmaktadır. EPOS2020 yüksek eozinofil için 10 veya daha fazla / HPF'yi desteklemektedir. İki veya daha fazla alanda HPF başına 10-100 eozinofili olanlar orta dereceli eozinofilive iki veya daha fazla alanda HPF başına > 100 eozinofili olanlar şiddetli eozinofiliolarak değerlendirilmekle birlikte bu grup içinde daha fazla sınıflandırma yapılabilir (33). Eozinofilinfiltrasyon miktarı ve inflamatuvar cevabın genel yoğunluğu hastalığın prognozu ve ciddiyeti ile yakından ilişkilidir(34).

Mukosiliyertestlerprimersiliyerdiskinezi için, ter testi kistikfibrozisdenşüphenilen durumlarda tanı amaçlı kullanılabilir(1).

2.6. Tedavi

Medikal tedavinin yeterliliği ile ilgili kullanılan birçok terimden ameliyat öncesi tedavi, "uygun medikal terapi" terimi EPOS2020'de tercih edilmiştir. Medikal tedavi kullanımı dört hafta veya daha kısa bir süre için "kısa vadeli" > 4 hafta için "uzun vadeli" olarak kabul etmiştir. İmmünomodülasyon, immün tepkiyi değiştirmeyi amaçlayan tüm terapötik müdahaleleri kapsar ve EPOS2020 tarafından tercih edilen terimdir. Rinosinüzitin tedavisinde biyolojik ajanların ve makrolidlerin kullanımı immünomodülasyon kapsamına girmektedir(4).

Medikal Tedavi

Medikal tedavi özellikle hastalığın cerrahisiz dönemini uzatmak ve birçok kez cerrahi geçirmiş olan hastaları revizyon cerrahisinde artmış olan komplikasyon riskinden korumak açısından gittikçe daha fazla üzerine düşünülen bir araştırma konusu olmaktadır (1). FESS endikasyonlarındaki yıllara bağlı değişimi değerlendiren çalışmalarda NPKRS hastalarının FESS geçirme oranında önemli oranda artış gözlenmiştir(35).

Epos 2020'de KRS tedavisinde medikal tedavide kullanılması önerilen yeterli kanıt düzeyi olan ilaçlar; intranazal kortikosteroid (İNKS), kortikosteroid salınımı yapan implantlar, nazal salinirrigasyonu, aspirin desentizasyonu sonrası oral aspirin ile tedavi, anti-IL4 reseptör-a (dupulimab) olarak belirtilmiştir(4). Uzun dönem kullanılan antibiyotik

tedavisinin kanıt düzeyi (1a-) olarak belirtilmekte devam eden ve yeni yapılacak çalışmalarla bu tedavi ile ilgili yeterli ve güvenli kanıtlara ihtiyaç olduğu vurgulanmaktadır.Yapılançalışmalarda KRS tedavisinde yeterli kanıt düzeyi olmayan ve önerilmeyen ilaç grupları; kısa dönem antibiyotik kullanımı, topikalantibiyotik, antihistaminikler, antilökotrienler,dekonjestanlar, aspirin desentizasyonu sonrası nazal lizin aspirin ile aspirin tedavisi, düşük salisilat diyeti, lokal ve sistemik antifungal tedavi, anti IgE(omalizumab), anti IL5 (mepolizumab),probiotikler, mukoaktif ajanlar, bitkisel tedavi, akupunktur, geleneksel Çin tıbbı,Oralverapamil, nazal furosemid, kapsaisin, proton pompa inhibitörleri, bakteriyel lizat, fototerapi, filgrastim, kolloidsilver nazal spreydir(4).

2.6.1.Steroidler

Steroidler birçok kemokin ve sitokinlerin üretimini etkileyerek Tip 2 enflamasyonuazaltmaktadır (36). Hücresel düzeyde antijen presente eden hücrelerin, Thücrelerinin,eozinofillerin ve epitelyalmast hücrelerinin aktivasyonunu ve sayısını azaltırlar (1).Semptom değişiminin takip edildiği klinik çalışmaların yanında objektif olarak yapılan nazal fonksiyonların ölçüldüğü çalışmalar da İNKS'lerin NPKRS'deki etkinliği gösterilmiştir(36).Steroidler hücre sitoplazmasında bulunan glukokortikoid reseptörlerle etki sağlamaktadır. Glukokortikoidlerin yokluğunda, glukokortikoid reseptör α subunitinde, ısı şoku proteini hsp90 ve yardımcı proteinler boş reseptörün nükleer lokalizasyonunu önleyen reseptörün bağlanma alanı ile birleşmiş şekilde bulunmaktadır.Steroid bağlanmasıyla, reseptörde hsp90 ve diğer ayrışmasıyla sonuçlanan konformasyonel bir değişikliği tetikler. Bu yeni konformasyon, hormon-glukokortikoid reseptör α subuniti kompleksinin, hedef genlerin ekspresyonunu modüle ettiği hücre çekirdeğine translokasyonunu sağlar. Proinflamatuvar genlerin ekspresyonunu azalırken, antiinflamatuvar genlerin ekspresyonu artar(37).

A. İntranazalsteroidler

Nazal polipli kronik rinosinüzit hastalarında İNKS'lerin hastalığa özgü ve genel yaşam kalitesi üzerinde olumlu bir etkisinin olduğu kanıtlanmıştır(4).Yapılan kontrollü çalışmalardacerrahisonrası NPKRS tekrarlama sıklığının İNKS tedavisi ile önemli derecede azaldığı izlenmiştir (38, 39).

İntranazalkortikosteroid tedavisi verilen hastalarda nazal hava akımı, rinomanometri ve akustik rinometri ile nazal patensin arttığı izlenmiştir (36, 40).

Intranazal steroid kullanımı sonrasında antirinit etkinin tedavi süresince devam etmesine karşın tedavi sonlandıktan sonra semptomların tekrar başladığı izlenmiştir (41).

Nazal spreylerin doğru kullanımı mutlaka her hastaya anlatılmalıdır. Tam olarak hedefe ulaşmadığı durumlarda etkinliği oldukça azalmaktadır. Pasajın poliple dolu olması ya da tabloya rinit eklenmesi de bu durumlardandır. En çok önerilen pozisyon eğilerek başaşağı pozisyonda damlatılmasıdır (36).

Nazal polipozisin mukozayı diffüz olarak tutmasına karşın sprey formun intranazal olarak yetersiz dağılımı sınırlı etkiye neden olmaktadır (42). Ayrıca non-eozinofilik inflamasyonun hakim olduğu kistik fibrozis ve primer siliyer diskinezi gibi hastalıklarda istenilen etki elde edilemez (43).

B. İntrapolip Steroid Enjeksiyon

Glukotikoidlerin NPKRS tedavisinde diğer bir kullanım şekli de intrapolip enjeksiyondur. Bu uygulama şekli ile sistemik yan etkiler olmadan daha yüksek lokal konsantrasyonlar elde edilmeye çalışılmaktadır. Becker ve ark. intrapolip steroid enjeksiyonu ile tedaviye bağlı komplikasyon oranının, FESC yapılan hastalara göre (%8,7) anlamlı olarak daha düşük (%0,06) olduğunu göstermiştir. Polip içi steroid enjeksiyonu sonrası geçici diplopi epizodu rapor edilmiştir. Ayrıca, revizyon FESC ihtiyacının, tek başına cerrahiolanlara kıyasla, cerrahi ve polip içi steroid enjeksiyonu yapılanlar için önemli ölçüde daha düşük olduğunu göstermişlerdir (44).

Başka bir çalışmada ise konka veya nazal polip içine steroid enjeksiyonu yapılan KRS hastalarının %84'ünde steroid enjeksiyonundan sonra klinik iyileşme bildirmiştir. Bir hastada sol taraflı polipe enjeksiyon sırasında tek taraflı görme azalması izlenmiş ancak görme kendiliğinden düzelmiştir (45).

C. İmplant steroid

2011'de ABD Gıda ve İlaç Dairesi, 76-78 günlük 30 günlük bir süre boyunca mometazon ayırtıran biyolojik olarak parçalanabilen implantlarının kullanımını onaylamıştır. Sinüs cerrahisi sırasında yerleştirildiğinde, bu stentler 1 ay sonra postoperatif cerrahi müdahaleleri %51, oral kortikosteroid kullanımını %40 ve açık nazal polipozisi %46

oranında önemli ölçüde azaltmıştır. Bu bulgular göz önüne alındığında, bu implantlarındaha uzun süreli bir varyantı şu anda bir FDA denemesinde değerlendirilmekte olup, ilk sonuçlar bu stentinyerleştirilmesinden 3 ay sonra polip boyutunu ve nazal semptomları önemli ölçüde iyileştirebileceğini düşündürmektedir(46).

D. Sistemik Steroid

Sistemik kortikosteroidler ise ameliyat öncesi kullanılarak operasyon zamanını erteleme veya polip boyutunu küçülterek ameliyat sırasında cerrahın çalışmasını kolaylaştırmaktadır(47,48). Kısa dönem kullanılan kortikosteroidler nazal polipektomi kadar etkilidir (36). Sistemik steroidler ile semptomlarda ve polip boyutunda belirgin azalma izlense de bu etki geçici olmakta cerrahiye gidiş engellenememektedir(49). Nazal polip skoru üzerindeki etki, tedavinin başlamasından sonraki üç aya kadar önemli kalsa da, daha sonrasında semptom skoru üzerinde etkisi kalmamaktadır. Yılda 1-2 kez verilen kısa süreli sistemik kortikosteroidİNKS'ye faydalı bir ek bir tedavi olarak belirtilmiştir. Sistemik kortikosteroidlerin kullanımını kısıtlayan en önemli etken ise ciddi yan etkileri olmasıdır (4).

2.6.2. Sistemik Antibiyotikler

AntibiyotiklerinKRS gibi durumlarda üst hava yolu inflamasyonunu kontrol etme rolüne ilgi artmaktadır(50).

Makrolidler ve doksisisiklin, KRS yönetiminde uzun süreli, düşük dozlu tedavi olarak uygulandıklarında, nötrofilinfiltrasyonunu, proinflamatuarsitokinlerin üretimini ve mukus salgılanmasını azaltarak sinüsler üzerinde immünomodülatör etki göstermektedirler. Aynı zamanda KRS'desaptanılan gram pozitif ve gram negatif bakterilere karşı etkinlikleri bulunmaktadır (Şekil 3).Kronik rinosinüzitte, düşük doz tedavi için hem makrolidler hem de doksisisiklin için genel öneri, akut enfeksiyonda kullanılan dozun yarısıdır (51).

Table 1 Spectrum of antimicrobial coverage of macrolides and doxycycline		
Gram positive	<i>S. aureus</i> ^a	
	Methicillin-resistant <i>S. aureus</i> ^c	
	<i>Streptococcus pyogenes</i> ^a	
	<i>Streptococcus pneumoniae</i> ^a	
	<i>Streptococcus viridans</i> ^c	
	<i>Enterococcus</i> ^c	
	<i>Corynebacterium diphtheriae</i> ^a	
	<i>Propionibacterium acnes</i>	
Gram negative	<i>Listeria monocytogenes</i>	
	<i>H. influenzae</i> ^a	<i>Campylobacter jejuni</i>
	<i>Moraxella catarrhalis</i> ^a	<i>Escherichia coli</i> ^c
	<i>Bordetella pertussis</i> ^c	<i>Enterobacter</i> ^c
	<i>Bacillus anthracis</i> ^c	<i>Serratia</i> ^c
	<i>Neisseria gonorrhoea</i>	<i>Shigella</i> ^c
	<i>Helicobacter pylori</i>	<i>Vibrio</i> ^c
Atypical	<i>Chlamydia</i>	<i>Treponema pallidum</i>
	<i>Legionella</i>	<i>Borrelia burgdorferi</i>
	<i>Mycoplasma</i>	<i>Rickettsia</i> ^c
	<i>Ureaplasma</i>	<i>Actinomyces</i> ^c
	<i>Mycobacterium</i>	

^a Common pathogens in sinusitis.
^b Susceptible only to macrolides.
^c Susceptible only to doxycycline.

Şekil 3. Makrolid ve doksisisiklin grubu antibiyotiklerin etki ettiği bakteri grupları (Katherine A Lees)

A.Makrolidler

Makrolidler, iyi bilinen antimikrobiyal özelliklere ek olarak, subterapötik dozlarda bile havayolu dokuları üzerinde antienflamatuar ve immünomodüle edici etkiler sergilemektedir. Makrolidlerin immünomodülatör özellikleri antibakteriyel özelliklerinden daha fazladır. Makrolidlerin proinflamatuar sitokinleri, nötrofil infiltrasyonunu ve mukozal dokuya oksidatif hasarı azaltabilmektedir. Özellikle düşük immünoglobulin E ve eozinofilli hastalarda daha etkin olmaktadır. Sakkarin geçiş süresi ile objektif olarak ölçülen mukosiliyer klirensin, makrolid uygulamasından sonra iyileştiği saptanmıştır (52, 53).

Moriyama ve meslektaşları FESS yapılan 149 NPKRS hastasının 57'si sinepostoperatif olarak uzun süreli düşük dozlu eritromisin vermişler ve sonuçlarını geriye dönük olarak gözden geçirmişlerdir. Eritromisin grubu, ameliyat öncesi daha kötü hastalığı olmasına rağmen, sadece FESS hastalarına kıyasla endoskopik muayenede iyileşmiş ödem ve poliplerin yanı sıra rinore ve postnazal drenajda iyileşme göstermiştir (54). Diğer çalışmalarda, makrolid tedavisine yanıt verme olasılığı en yüksek semptomların rinore ve geniz akıntısı olduğu bulunmuştur (55).

Ichimura ve meslektaşları roksitromisinin, NPKRS hastalarının yaklaşık %50'sinde nazal polip boyutunu azalttığını, ancak aynı zamanda daha küçük polipli hastaların, büyük polipli hastalara göre makrolid tedavisine yanıt verme olasılığının daha yüksek olduğunu belirtmiştir (56). Ayrıca nazal sekresyonlarda IL-8 düzeyleri daha yüksek olan hastalar makrolitlere daha fazla yanıt vermektedir (57).

Roksitromisinin plaseboya göre yararını gösteren randomize kontrollü olarak yapılan bir çalışmanın sonuçları ile NPSKRS için makrolid tedavisini destekleyen ilk düzey I kanıtı sağlamıştır. Roksitromisin ile tedavi edilen grupta SNOT-20 skorlarının yanı sıra önemli semptom iyileşmesi ve 3 aylık tedavi periyodunun sonunda mukosiliyerklirens ve nazal endoskopi skorlarının iyileştiği görülmüştür. Ayrıca, düşük IgE seviyeleri olan hastalar, yüksek IgE'li hastalara kıyasla SNOT-20, nazal endoskopi skorları ve mukosiliyerklirenste daha fazla iyileşme göstermiştir (58).

Huang ve Zhou yaptıkları metaanalizde, KRS'de klaritromisin kullanımını sistematik olarak gözden geçirmişlerdir. Bu çalışmada 1738 hastanın sonuçları değerlendirilmiş İNKS kullanımına klaritromisinin eklenmesinin orta vadede (1-3 ay) ve uzun vadede (> 3 ay) semptomlarda ve endoskopik skorlarda iyileşme gösterdiğini, ancak İNKS ile karşılaştırıldığında klaritromisin monoterapisinin kullanımını destekleyecek kanıtların yetersiz olduğunu bulmuşlardır (59).

Eritromisin, klaritromisin, azitromisin ve roksitromisin içeren makrolidler, bakteriyel protein sentezini önleyerek 50S ribozomal alt birimine tersine bağlanarak antimikrobiyal etkilerini göstermektedirler. Bu antibiyotikler, lökositler içinde ve ardından aktif enfeksiyon veya enflamasyon bölgelerinde yüksek konsantrasyonlarda birikme eğilimine sahiptir. Gram pozitif kokların (Enterococcus türleri hariç) yanı sıra hücre içi ve atipik patojenlerin iyi bir şekilde kapsanmasını sağlamakla birlikte gram negatif kapsam sınırlıdır (51) (Şekil 3).

Makrolidler, *Pseudomonas aeruginosa* ve diğer bakteriler için minimum inhibitör konsantrasyonun altındaki seviyelerde, biyofilm oluşumunda önemli bir bileşen olan aljinat üretimini inhibe etmektedir (56). Ayrıca flagellin ekspresyonunu inhibe ederek *Pseudomonas*'ın hareketliliğini bozarak solunum mukozasına yapışma mekanizmasını önlemektedir (60).

Makrolidler, IL-1b, IL-6, IL-8, tümör nekroz faktörü-a gibi proinflatuar sitokinlerin üretiminin azalmasını teşvik etmektedir. İn vivo çalışmalar, makrolid uygulamasının nazal epitelde hem IL-8 hem de nötrofil infiltrasyonunu azalttığını göstermiştir (58,61). Makrolidlerin ayrıca reaktif oksijen türlerinin üretimini azaltarak epitel hücre hasarını azalttığı bulunmuştur (62). Klinik yarar, tedavinin başlamasından dört-sekiz haftaya kadar belirgin olmayabilir (55,63). Bir hastanın tedaviye yanıt verip vermediğini belirlemek için en az 12 haftalık bir çalışma önerilmektedir. Bu süre sonunda klinik bir

düzelme olmazsa, makrolidlerin kesilmesi ve alternatif tedavilerin araştırılması uygundur(55, 64, 65).

Makrolid antibiyotikler, kısmen lökositler tarafından alınmalarından dolayı sinüs mukozasına mükemmel penetrasyon sergilemekte ve enfeksiyon bölgesinde yoğunluğu artmaktadır. Klaritromisin ve roksitromisin, KRS tedavisi için nazal ve sinüs mukozasında uygun konsantrasyonları günde bir kez dozlama ile sağlayabilmektedir. Azitromisin, çok daha uzun bir yarılanma ömrüne sahip olduğundan oral uygulamayı takiben 6 güne kadar sinüs mukozasında tespit edilebilmekte, haftada 3 gün, hatta haftada bir gibi daha az sıklıkta dozlanabilmektedir(64,66).

Makrolidler ölümcül kalp aritmisine, torsades de pointes'e yol açabilen uzun QT aralığına neden olabilmektedir. Birkaç büyük gözlemsel çalışma, 1 milyon antibiyotik kürü başına 37 ila 47 ek ölüm olduğunu ortaya koymuştur(67,68). Bu artmış kardiyak risk, makrolidkullanım süresiyle sınırlı görünmektedir ve uygulama sonrası uzun vadeli toksisite kanıtı yoktur(69,70). Özellikle düşük doz makrolid tedavisinde kardiyak risk üzerine benzer büyük çalışmalar bulunmamaktadır.

QT uzaması, ventriküler aritmiler, bradikardi, elektrolit anormallikleri (örn. hipomagnezemi, hipokalemi) veya kardiyak olaylar için diğer önemli risk faktörleri olan hastalarda makrolid kullanımı tavsiye edilmemektedir.İşitme kaybı, genellikle geçici olan ve daha yüksek ilaç dozlarında ortaya çıkma olasılığı daha sık olan bir yan etkidir (71).

B.Doksisiklin

Doksisiklin, aynı zamanda demeklosiklin, minosiklin ve tigesiklin içeren tetrasiklin sınıfı antibiyotiklerin sentetik bir türevidir.Randomize kontrollü bir çalışmada 3 tedavi kolu oluşturulmuştur. İlgili çalışmada 20 gün boyunca metilprednizolon,doksisiklin ve plasebo alınmış olup nazalsekresyonlar ve semptomlar, polip boyutu ve inflamatuvar belirteçler 12 hafta boyunca takip edilmiştir.Metilprednizolongrubunda, ilacı alırken polip boyutunun hızlı ve çarpıcı bir şekilde azaldığını, ancak çalışma süresinin sonunda temel boyutlarına geri döndüğünü,doksisiklingrubundapolip boyutundaki azalmanın 20 günlük tedavi süresinin sonunda orta düzeyde olduğunu görmüşlerdir. İnflamatuvar belirteçleri değerlendirirken, doksisiklin grubunda nazal sekresyonlarda MMP-9, miyeloperoksidaz ve EKP düzeylerinin önemli ölçüde düştüğü izlenmiştir. Böylece bu gruptanötrofil ve eozinofilaktivitesininazaldığı izlenmiştir (72).

Diğer randomize kontrollü çalışmada ise, uygun tıbbi ve cerrahi tedaviye rağmen kalıcı semptomları olan NPKRS hastalarında uzun süreli doksisisiklin etkinliği değerlendirilmiştir. Hastalar, 12 haftalık doksisisiklin artı intranazalkortikosteroidler ve nazal irrigasyonlar veya intranazalkortikosteroidler ve nazal irrigasyon alacak şekilde randomize edilmiştir. Çalışmada 12 hafta sonra, doksisisiklin grubundaki hastalarda, kontrol grubuna kıyasla semptomların ve nazal endoskopinin önemli ölçüde iyileştiği görülmüştür. Ayrıca, aspirin ile alevlenen solunum hastalığı, astımı ve yüksek serum IgE seviyeleri olan hastaların SNOT-20 skorlarında klinik olarak anlamlı iyileşme gösterme olasılığının daha düşük olduğunu bulmuşlardır. Bu sonuç alerji veya eozinofilili saptanan NPKRS hastalarında doksisisiklin tedavisine daha az yanıt alınabileceğini düşündürmüştür(73).

Makrolidlerin 12 hafta antimikrobiyal aktivitesine benzer şekilde tetrasiklinler, 30S ribozomal alt birimine tersine çevrilip bağlanarak protein sentezini inhibe etmektedir. Doksisisiklin, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* dahil olmak üzere gram pozitif türleri ve bazı gram negatif bakterileri kapsamaktadır(51).

Doksisisiklinin, NPKRS'de potansiyel kullanımı nedeniyle dikkat çeken antimikrobiyal özelliklere ek olarak immünomodülatör etkilere sahip olduğu bulunmuştur. Nazal polipli kronik Rinosinüzitte, nazal poliplerde artmış şekilde izlenen ve matriks yeniden şekillenme, ödem ile kronik inflamasyon sürecine katkıda bulunduğu düşünülen matriks metaloproteinaz-9 aktivitesini inhibe etmektedir(72,74). Doksisisiklin uygulamasının ayrıca nazal sekresyonlarda eozinofilik katyonik protein ve miyeloperoksidaz düzeylerini düşürdüğü bulunmuştur, böylece eozinofil ve nötrofil aktivitesinde azaltma olacağını düşündürmektedir. Doksisisiklin, serbest radikallerin zararlı etkilerini azaltmakta, nitrik oksit sentaz düzeylerini düşürmekte ve TNF-a, IL-1b ve IL-6 dahil olmak üzere proinflamatuvar sitokinleri baskılamaktadır (72,75).

Kronik rinosinüzit için doksisisiklin üzerine yapılan çalışmalar, ilk gün 200 mg yükleme dozu ve ardından günde bir kez 100 mg ile dozlama üzerinde oldukça tutarlı olmuştur (76). Sinüs mukozasına nüfuz edebilir ve uygulamadan 24 saat sonrasına kadar terapötik konsantrasyonları koruyabilmektedir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur, ancak şiddetli karaciğer disfonksiyonu olan hastalarda doz

ayarlamak gerekebilmektedir(77).

Bugüne kadar sınırlı sayıda çalışma göz önüne alındığında, KRS'de optimal tedavi süresi konusunda şu anda sınırlı kanıt vardır. Bununla birlikte, hem kısa süreli (<3 hafta) hem de uzun süreli (12 hafta) doksisisiklin kürlerinden sonra semptomlar ve endoskopik muayenelerde iyileşme izlenmiştir (72,78).

Doksisisiklin herhangi bir p450 sistemi tarafından metabolize edilmemesi, potansiyel ilaç etkileşimlerini azaltmaktadır. Doksisisiklin, süt, antasitler, demir takviyeleri veya kalsiyum, magnezyum, alüminyum veya demir içeren diğer maddeler içtikten sonra 1 ile 2 saat içinde alınmamalıdır çünkü bu maddeler doksisisikline bağlanabilir ve emilimini önleyebilmektedir.

Antikonvülsanlar, özellikle barbitüratlar, karbamazepin ve fenitoin doksisisiklin metabolizmasını etkileyebilir ve yarılanma ömrünün azalmasına neden olabilmekte, bu ilaçlarla birlikte doksisisiklin uygulandığında ilacın dozunda veya sıklığında değişiklik gerektirebilmektedir. Doksisisiklin ayrıca varfarinin etkilerini güçlendirebilir ve bu ilaçlar birlikte alınırsa INR'nin yakından izlenmesi gerekmektedir(51).

2.6.3. Nazal İrrigasyon

Nazal irrigasyon, KRS yönetiminin önemli bir parçası olarak kabul edilmektedir. Salin nazal irrigasyon, mukus ve kabukların mekanik olarak uzaklaştırılması, mukus klirensinin iyileştirilmesi, siliyer atım aktivitesinin artması, antijenlerin, biyofilmlerin ve inflamatuvar mediatörlerin bozulması ve uzaklaştırılması dahil olmak üzere çeşitli fizyolojik etkiler yoluyla nazal mukoza fonksiyonunu iyileştirebilmekte ve sol tabakanın hidrasyonunu arttırmaktadır. İzotonik salin veya Ringer laktat ile nazal irrigasyon, KRS hastalarında faydalı ek bir tedavi olarak epos 2020 kılavuzunda da yerini almaktadır (4).

2.6.4. Aspirin Desensitizasyonu

Aspirin intoleransı ve Samter's triadı olan NPKR hastalarında desensitizasyon tedavisi hastalığın iyileşmesini ve nüks riskini azaltmaktadır. Desensitizasyon sonrası oral aspirin ile tedavi Samter's triadı olan hastalarda yaşam kalitesini ve toplam nazal semptom skorunu iyileştirmede etkilidir (4). Prospektif olarak yapılan bir çalışmada belirli doz değişimleriyle oral olarak aspirin verilmiş ve invitro bulgular, bireysel klinik süreç ve nazal poliplerin tekrarlama oranı değerlendirilmiş ve pozitif korelasyon izlenmiştir(79).

2.6.5. Biyolojik Ajanlar

Günümüzde NPKRS hastalarının tedavisinde yer almak üzere faz III çalışmalarını tamamlayarak FDA onayından geçmiş ve aynı zamanda hala incelenmekte olan biyolojik tedavi ajanları bulunmaktadır. Nazal polipli kronik rinosinüzitte kullanılmak amacıyla tasarlanan biyolojik ajanlar Tip 2 inflamasyon yolağını baskılamaktadır. Biyolojik tedavi ajanlarının maliyet ve kar oranı düşünüldüğünde cerrahi ve medikal olarak başarı sağlanamayan NPKRS hastalarında tedaviyi uygulayan hekimin hasta bazlı düşünmesi önerilmektedir (80).

Nazal polipli kronik rinosinüzitte tip 2 inflamasyon yolağı hedeflenerek rekombinant DNA teknolojileri kullanılarak geliştirilen dupilumab, insan IgG4 monoklonal antikorudur. Dupilumab kontrolsüz NPKRS de ilk onay verilen biyolojik terapidir. Nazal polip boyutu, sinüs opasifikasyonu, sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinde ve majör NPKRS semptomlarının iyileştirilmesinde faydalı olduğu gösterilmiştir. Sistemik kortikosteroid ve FESS tedavisine ihtiyacı azaltmasının yanında düşük immünojenikpotensiyeli nedeniyle güvenli bir profile sahiptir(81). Interlökin-4 ve IL-13 de ortak olarak bulunan IL-4 reseptör a subunitine bağlanarak inhibe etmesi sonucunda astımda, NPKRS’de ve atopik dermatitte baskın olarak izlenen tip 2 inflamasyonu azaltır(4). Optimal medikal tedaviye yeterli yanıt alınamayan, ciddi astımın eşlik etmediği NPKRS hasta grubunda hem FESS hem de biyolojik tedavilerin etkinliği gösterilmiştir. Fakat dupilumab tedavisinin maliyetinin FESS’e göre çok daha fazla olduğu saptanmıştır(82).

IgE antagonisti olarak fonksiyon gösteren omalizumab, inflamatuarmediatörlerin salınımı azaltmaktadır. Kontrolü sağlanamayan astım hastalarında ve kronik idiopatik ürtiker hastalarında tedavi algoritmasında yer almakta olan omalizumabın kullanımı subkutanöz olmakla beraber NPKRS hastalarında kullanımıile ilgili çalışmalar devam etmektedir (80).

Astım ve polianjiitislieozinofilikgranülomatoz tedavisi için FDA onaylıanti-IL-5 antikor mepolizumab’ınNPKRS’de kullanımı ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.Kronik rinosinüzitteMepolizumab ile hastaların ameliyat ihtiyacında önemli bir azalma ve semptomlarda iyileşme gösterilmiştir. EPOS2020 grubu, monoklonal antikorlarla tedavi kriterlerini karşılayan NPKRS’li hastalardaonaylandığındamepolizumabın kullanılmasını tavsiye etmiştir (4).

2.6.6. Antihistaminikler ve Antilökotrienler

Antihistaminiklerin KRS tedavisindeki yeri alerjik rinitin eşlik ettiği hastalar ile sınırlıdır (83). Nazal polipli kronik Rinosinüzit ve astımı olan hastalarda lökotienseviyeleri artmıştır. Bu nedenle antilökotrien etkinliği olan antihistaminiklerin polip kontrolünde alternatif tedavi olabileceği yönünde araştırmalar sonucunda yeterli kanıt saptanamamıştır (4). Antilökotrien etkinliği bulunan antihistaminikler azelastin ve mizolastindir. Bunların polip hücreleri üzerine yapılan çalışmalarda sitokin salımını inhibe ettiği gösterilmiştir (84). Mosges ve ark. cerrahi sonrası tüm hastaları topikal azelastin tedavisi ile takip etmişlerdir ve azelastinin semptomsuz süreci uzattığını saptamışlardır (85).

İntranazal steroid tedavisine montelukast eklenmesi ile antilökotrien tedavi etkinliğini değerlendiren çalışmaların metaanalizi sonucunda yeterli etkinlik saptanamamış olup, İNKS tedavisine montelukast eklenmesi önerilmemiştir (4).

Cerrahi tedavi

Fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi, PNS-BT taramasında sinonazal inflamasyonun nesnel kanıtlarının yanı sıra sinonazal semptomları iyileştirebilmektedir (86).

İleri sinonazal hastalığı olan ve/veya tıbbi tedaviyi başaramayan hastalar sinüs cerrahisi için değerlendirilmelidir. Geriye dönük bir analizde, ilk KRS teşhisinden sinüs cerrahisine kadar geçen 5 yıldan fazla bir gecikme, cerrahinin tanıdan sonraki 12 ay içinde gerçekleştirilmesiyle karşılaştırıldığında, ameliyat sonrası sağlık hizmeti kullanımının daha fazla olmasıyla ilişkilendirilmiştir (87).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

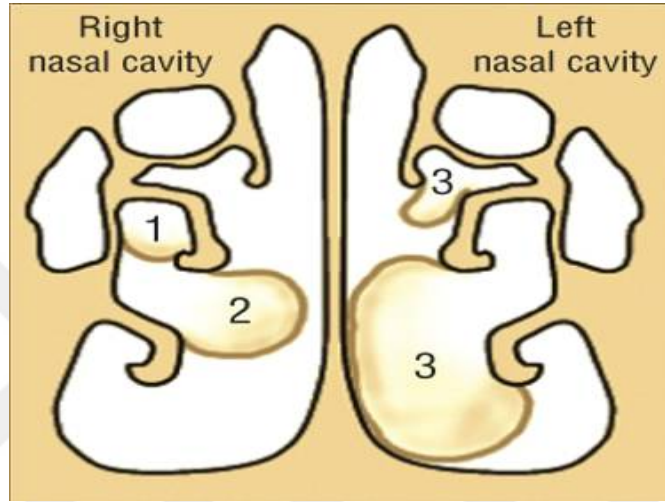
Çalışmaya 2018 Nisan ile 2020 Aralık ayları arasında Aydın ADÜ Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran ve NPKRS (J33) tanısı alan 18-70 yaş arasındaki hastalar dahil edilmiştir. Çalışma prospektif olarak gerçekleştirilmiştir. İzlem sürecinde hastaların 3 ay ara ile en az 6 ay takip edilmesi hedeflenmiştir (Ek form 1).

Çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan hastaların öykü, fizik muayene, laboratuvar ve radyolojik incelemeleri tarafımızdan hazırlanan hasta takip formuna kayıt edilmiştir (Ek form 2). Hastalar burun tıkanıklığı, burun akıntısı, koku azlığı/yokluğu, baş ağrısı, yüzde basınç/ağrı burun akıntısı, gözlerde yaşarma, burunda ve gözlerde kaşıntı, hapşıрма, ciltte kızarıklık açısından sorgulanmıştır. Daha önce NPKRS tanısı alıp almadığı öncesinde aldığı medikal tedaviler, varsa geçirdiği cerrahiler ve kanıtlanmış alerji varlığı, astım öyküsü olup olmadığı sorgulanmıştır.

Hastaların semptomlarının skorlanmasında Türkçe geçerlik/güvenilirlik çalışması yapılmış olan SNOT-22 anketi kullanılmıştır (88). Bu anket hastalara ilk vizitlerinde ve son vizitlerinde olmak üzere iki defa uygulanmıştır. Çalışmamızda hastaların ilk ve son SNOT-22 skorları arasına farklılık değerlendirilmiştir (Ek form 3).

Tüm hastalara tam bir KBB muayenesi ve nazal endoskopi yapılmıştır. İlk vizitten üç ay sonra ikinci vizit, 6 ay sonra üçüncü vizit yapılmıştır. Nazal polipli kronik

rinosinüzit grade 0: polip yok, grade 1: hafif polipozis: orta konkanın alt sınırının üstünde uzanmakta, grade 2: orta dereceli polipozis: orta konka alt sınırı ve alt konka arasına uzanmakta, grade 3: ciddi polipozis: alt konkanın alt sınırını geçmekte ya da orta konkanın medialinde yer almakta yer almakta şeklinde sınıflandırılmıştır (3). Endoskopik görüntülemedeki polip evreleri ilk muayenede, 3. ayda ve 6. ayda olmak üzere üç kez kaydedilmiştir. Polip boyutları sağ, sol ve sağ ile solun ortalaması alınarak bilateral polip boyutu olarak kaydedilmiştir.



Şekil 4. Nazal polipli kronik rinosinüzit endoskopik sınıflandırılması.

Grade 0: Polip yok, grade 1: hafif polipozis: orta konkanın alt sınırının üstünde uzanmakta, grade 2: orta dereceli polipozis: orta konka alt sınırı ve alt konka arasına uzanmakta, grade 3: ciddi polipozis: alt konkanın alt sınırını geçmekte ya da orta konkanın medialinde yer almakta (3)

Hastalara solunum paneli içeren Prick testi uygulanmıştır. Prick testi içeriğinde meşe, dar yapraklı sinir otu, çavdar, ot karışımı, huş ağacı karışımı, çayır otu, köpek tüyü, kedi tüyü, ev tozu akarı alerjen ekstralarına karşı hastaların tip 1 hipersensitivite olup olmadığı araştırılmıştır. Prick testi pozitifliği, alerji varlığının kanıtı olarak değerlendirilmiştir. Aspirin ve nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar ile alerjik reaksiyon öyküsü veren ve göğüs hastalıkları tarafından tanı konulmuş astım varlığı bulunan NPKRS hastaları Samter's triadı olarak değerlendirilmiştir.

Hastalara tedavi öncesi ve sonrasında ince kesitli (2 mm) paranazal sinüs bilgisayarlı tomografi (PNS-BT) çekilmiştir. Hastaların bir kısmı dış merkezde yaptırdıkları PNS-BT

görüntülemelerini getirmiştir. Bu hastalara tekrar PNS-BT çekilmemiş var olan BT görüntüleri değerlendirilmeye alınmıştır. PNS-BT kesitleri Lund–Mackey skorlamasına ve Kennedy-osteitskorlamasına göre değerlendirilmiştir (89). Lund-Mackay sisteminde maksiller, anterior ve posterioretmoidler, frontal ve sfenoid sinüsler ile orta meatal kompleks opaklaşma derecesine göre değerlendirilmektedir. Sinüs içinde opaklaşma olmaması 0, kısmi opaklaşma 1, tam opaklaşma 2 puan olarak kabul edilmektedir. Bu skorlama sisteminde maksimum puan 24'tür (90).

Kennedy-osteitskorlama sistemi ise osteitis izlenen sinüsün duvar kalınlığı ölçülmesine dayanmaktadır. Kalınlık 3 mm'nin altında ise skor 0, 3-5 mm arasında skor 1, 5 mm ve üstünde ise skor 2 olarak kabul edilmektedir (91).

Takip sırasında operasyon kararı verilen hastaların ameliyat patoloji örneklerinde doku eozinofili düzeyleri değerlendirilmiştir. Eozinofil sayısının histolojik olarak ölçümü, eozinofil sayısı / yüksek güçlü alan (400x) olarak değerlendirilmiştir. EPOS 2020 kılavuzuna göre iki veya daha fazla alanda, yüksek güçlü alan başına 10 veya daha fazla sayıda izlenen eozinofil sayısı eozinofili varlığı olarak belirtilmiştir. Çalışmamızda iki veya daha fazla yüksek güçlü alanda 10'dan daha az sayıda izlenen eozinofil sayısı eozinofili yoktur olarak, iki veya daha fazla alanda yüksek güçlü alan başına başına 10-100 eozinofili izlenenler orta dereceli eozinofili ve iki veya daha fazla alanda yüksek güçlü alan başına >100 eozinofili izlenenler ise yüksek dereceli eozinofili olarak değerlendirilmiştir (33).

Hastalar üç farklı medikal tedavi grubuna randomize edilmiştir. Grup 1; sadece İNKS ve nazal irrigasyon, Grup 2; İNKS, nazal irrigasyon, makrolid grubu antibiyotik, Grup 3; İNKS, nazal irrigasyon, doksisisiklin grubu antibiyotik olacak şekilde düzenlenmiştir. İntranazal kortikosteroid olarak mometazon furoat kullanılmıştır. Makrolid grubu antibiyotiklerden Klaritromisin günde tek doz 500 mg, doksisisiklin ise ilk gün günde iki kez 100 mg daha sonrasında ise günde tek doz 100 mg verilmiştir. Tedavi süresince antibiyotik verilen hasta gruplarında (Grup 2 ve 3) antibiyotik kullanımı sekiz haftaya tamamlanmıştır. Tedaviden fayda görmeyen hastalara son vizitte (6. ay) kabul etmeleri durumunda kurtarma tedavisi olarak gün aşırı üç defa olacak şekilde 40 mg triamsinolonasetonid intrapoli enjeksiyon yapılmıştır.

Sağlıkla ilgili yaşam kalitesini değerlendirmek için 36 maddeli kısa form sağlık anketi (SF-36) kullanılmıştır. SF-36 sekiz ölçek ölçer: fiziksel işlev (PF), fiziksel rol (RP),

bedensel ağrı (BP), genel sağlık (GH), canlılık (VT), sosyal işlevsellik (SF), duygusal rol (RE) ve akıl sağlığı (MH). Bileşen analizleri, SF-36 tarafından ölçülen iki farklı kavram olduğunu göstermiştir: Fiziksel bileşen özeti (PCS) ile temsil edilen bir fiziksel boyut ve zihinsel bileşen özeti (MCS) ile temsil edilen bir zihinsel boyut. Tüm ölçekler puanlamaya farklı oranlarda katkıda bulunmaktadır. Hastalara ilk ve son vizitte SF-36 anketi uygulanmıştır (Ek form 4). Alt ölçekler sağlığı 0 ile 100 arasında değerlendirmektedir ve 0 kötü sağlık durumunu içerirken, 100 iyi sağlık durumuna işaret etmektedir (91).

3.1. Çalışmaya Dahil Edilme ve Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri

Çalışmaya dahil edilme kriterleri arasında NPKRS tanısı almış olmak, erişkin yaş grubu (18-70) aralığında olmak, en az altı aylık takip süresine uyabilecek olmak bulunmaktaydı. Araştırmaya katılmayı kabul etmeyen, kontrol vizitlerine gelemeyecek hastalar ve yaş aralığının dışında bulunan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

3.2. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin istatistiksel analizleri IBM SPSS Statics Version 24 programında yapıldı. Kategorik verilerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Pearson Chi-Square ve Fisher's Exact test, sürekli verilerin normal dağılım özelliklerinde olmamasından dolayı, iki grup arasında karşılaştırılmasında Mann Whitney U, ikiden fazla grup arasında karşılaştırılmasında Kruskal Wallis H Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U) istatistiksel analizleri kullanıldı. Ölçüm zamanları arasındaki değişimler Friedman's varyans ve Wilcoxon Signed ranks analizleri, polip evreleri ve skorların ilişkisi Spearman's rho korelasyon analizi ile değerlendirildi. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

İstatistiksel değerlendirmede farklı kategorilerdeki ölçüm zamanına göre farklı değerlerin diğer parametrelerle bire bir karşılaştırması Mann Whitney U analizi ile ve aynı zamanda bu kategorilerdeki değerlerin zamanla değişiminin diğer parametrelerin zamanla değişimiyle karşılaştırılması Friedman's varyans analizi ile yapılmıştır.

3.3. Etik Kurul Onayı

Araştırma yapılmadan önce Adnan Menderes Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay (Karar no:2018/1360) ve araştırmanın yapılacağı kurumlardan yazılı izin alınmıştır. Çalışma Helsinki Deklarasyonu'nun prensiplerine göre yapılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamıza katılan 72 hastanın 43'ü (%59,7) erkek, 29'u (%40,3) kadın cinsiyette saptanmıştır. Erkek cinsiyette yaş $47,67 \pm 16,26$ ve kadın cinsiyette $50,21 \pm 15$ olarak saptanmıştır. Tüm hastalara bakıldığında ise yaş ortalamaları $48,69 \pm 15,71$ şeklinde bulunmuştur. İncelemeye alınan kadın ve erkek hastaların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). Hastaların cinsiyetlerine göre yaş dağılımları verilmiştir (Tablo I).

İlk Vizitte Elde Edilen Bulgular

Tablo I.Hastaların cinsiyetlerine göre yaş ortalama dağılımı

Cinsiyet	Hasta yaşı				Z	p
	n	%	Ort.±SS	Median (Min.-Max.)		
Erkek	43	59,7	$47,67 \pm 16,26$	49 (21-91)	-0,672	0,502
Kadın	29	40,3	$50,21 \pm 15$	49 (22-81)		
Total	72	100,0	$48,69 \pm 15,71$	49 (21-91)		

Mann Whitney U analizi

Çalışmamızda 72 hastanın 68'ine deriprick testi yapılmış ve 32'sinde (%47,1) alerji saptanmıştır. Samter'striadıtüm hasta grubunda 8 kişide (%11,1) saptanmıştır(Tablo IIa).Hastaların 42'si (%58,3) daha önceden NPKRS nedeniyle FESS geçirmiştir. Hastaların 20' si (%27,8) takip sırasında opere olmuştur.Bunların 4 'ü dış merkezde opere olduğu için patoloji sonucuna ulaşılammıştır. Hastanemizde opere olan 16 hastanın ameliyat patolojisi incelendiğinde 2 (%12,5)'sinde hiç eozinofili saptanmamış 6 'sında (%37,5) orta dereceli eozinofili saptanırken,8'inde (%50) şiddetli eozinofili saptanmıştır (Tablo IIa). Hastalarda alerji, Samter'striadı, operasyon öyküsü, takipte opere olma durumu ve doku eozinofili şiddeti bulguları Tablo II a'da verilmiştir.

Tablo IIa.Hastaların alerji, Samter'striadı, operasyon öyküsü, takipte opere olma durumu ve doku eozinofili şiddeti bulguları

		n	%
Alerji durumu	yok	36	52,9
	var	32	47,1
Samter	yok	64	88,9
	var	8	11,1
Operasyon öyküsü	yok	30	41,7
	var	42	58,3
Takip sırasında operasyon	yok	52	72,2
	var	20	27,8
Eozinofili	yok	2	12,5
	Orta dereceli	6	37,5
	Şiddetli	8	50,0

Hastaların cinsiyetlerine göre alerji varlığı, Samter'striadıvarlığı, operasyon öyküsü, takipte opere olma durumu, doku eozinofilisidağılımı Tablo IIb'de incelenmiştir; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamış, grupların homojen dağıldığı izlenmiştir ($p>0,05$).

Tablo IIb. Hastaların cinsiyete göre alerji, Samter'striadı, operasyon öyküsü, takipte opere olma durumu ve doku eozinofili şiddeti bulguları

		Cinsiyet				X ²	p
		Erkek		Kadın			
		n	%	n	%		
Alerji durumu	yok	25	61,0	11	40,7	2,675	0,102
	var	16	39,0	16	59,3		
Samter	yok	39	90,7	25	86,2	0,354	0,706
	var	4	9,3	4	13,8		
Operasyon öyküsü	yok	20	46,5	10	34,5	1,031	0,310

	var	23	53,5	19	65,5		
Takip sırasında opere olma durumu	yok	33	76,7	19	65,5	2,317	0,297
	var	10	23,3	10	34,5		
Eozinofil	yok	0	0,0	2	25,0	2,317	0,351
	Orta dereceli	4	50,0	2	25,0		
	Şiddetli	4	50,0	4	50,0		

Pearson Chi-Square, Fisher's Exact test

Hastaların cinsiyetlerine göre polip evreleri, SNOT-22 skorları, Lund-Mackey ve Kennedy-osteit skorları dağılımı incelendiğinde; kadın ve erkek hastaların ilk vizitteki SNOT-22 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,003$). Kadın hastalarda ilk SNOT-22 değerlerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Diğer değişkenler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo III).

Tablo III. İlk muayenede hastaların cinsiyetlerine göre polip evreleri, SNOT-22 skorları, Lund-Mackey ve Kennedy-Osteit skorları dağılımı

	Cinsiyet		Z	p
	Erkek n=43	Kadın n=29		
	Median (Min.-Max.)	Median (Min.-Max.)		
Sol polip	3 (0-3)	2 (1-3)	-0,442	0,658
Sağ polip	3 (0-3)	2 (0-3)	-0,897	0,370
Bilateral polip	3 (0-3)	2 (0-3)	-0,955	0,339
SNOT-22 skoru	26 (3-63)	44 (10-84)	-2,940	0,003
BT Lund Mackey skoru	21 (10-24)	21,5 (3-24)	-0,044	0,965
BT Kennedy osteitskoru	0 (0-9)	1,5 (0-7)	-1,629	0,103

Mann Whitney U analizi

Çalışmamıza dahil edilen hastaların SF- 36 formları içeriğindeki 8 ayrı parametrede değerlendirilmiştir. İncelemeye alınan erkek hastaların fiziksel fonksiyon ($p=0,001$), fiziksel rol güçlüğü ($p=0,027$) ve genel sağlık algısı skorları ($p=0,005$), kadın hastaların puanlarından anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Diğer değişkenler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo IV).

Tablo IV. İlk muayenede hastaların cinsiyetlerine göre SF-36 Kısa yaşam formu puanları dağılımı

	Erkek n=43	Kadın n=29	z	p
	Median (Min.-Max.)	Median (Min.-Max.)		
Fiziksel Fonksiyon	90 (0-100)	50 (0-100)	-3,266	0,001
Fiziksel Rol Güçlüğü	100 (0-100)	75 (0-100)	-2,211	0,027
Emosyonel Rol Güçlüğü	100 (0-100)	66,67 (0-100)	-1,517	0,129
Enerji	60 (15-100)	55 (0-75)	-1,455	0,146
Ruhsal sağlık	68 (28-96)	60 (32-92)	-1,365	0,172
Sosyal işlevsellik	75 (0-100)	62,5 (12,5-100)	-1,727	0,084
Ağrı	80 (10-100)	77,5 (22,5-100)	-0,434	0,665
Genel sağlık algısı	50 (5-95)	40 (10-75)	-2,812	0,005

Mann Whitney U analizi

Çalışmamızda dahil edilen hastaların 23'ü (%31,9)sadece İNKS alan grupta (grup 1), 26'sı (%36,1) İNKS ve makrolid antibiyotik alan grupta (grup 2) ve 23'ü (31,9) İNKS ve doksisisiklin alan grupta (grup 3)bulunmaktadır.Takipte yeterli iyileşme göstermeyen ve intrapolip enjeksiyonu kabul eden 11 hastaya (%15,3) triamsinolon enjeksiyonu yapılmıştır (Tablo V).

Tablo V. Tedavi gruplarının dağılımı

		n	%
Tedavi	Grup 1	23	31,9
	Grup 2	26	36,1
	Grup 3	23	31,9
Kurtarma Tedavisi	Triamsinolon uygulaması	11	15,3

Takip Sürecinde Elde Edilen Bulgular

Çalışmaya alınan hastaların polip boyutlarına bilateral bakıldığında ilk vizitteki polip evreleri ortalamaları $2,34 \pm 0,79$, ikinci vizitteki polip evreleri ortalamaları $2,05 \pm 0,81$, üçüncü vizitteki polip evreleri ortalamaları $2,04 \pm 0,78$ olarak saptanmıştır. Vizitlerdeki polip evresi ortalamaları ve median değerleri tabloda verilmiştir (Tablo VI).

Tablo VI. Takip sürecinde saptanan polip evreleri, SNOT-22, BT Lund-Mackey ve BT Kennedy osteit skorları

		Polip Evresi Ort.±SS	Median (Min.-Max.)
Sol	1.vizit(n=72)	$2,35 \pm 0,77$	3 (0-3)
	2.vizit(n=72)	$2,06 \pm 0,84$	2 (0-3)
	3.vizit(n=61)	$2,07 \pm 0,79$	2 (0-3)
Sağ	1.vizit(n=72)	$2,33 \pm 0,8$	3 (0-3)
	2.vizit(n=72)	$2,04 \pm 0,8$	2 (0-3)
	3.vizit(n=61)	$2,02 \pm 0,76$	2 (0-3)
Bilateral	1.vizit(n=72)	$2,34 \pm 0,79$	3 (0-3)
	2.vizit(n=72)	$2,05 \pm 0,81$	2 (0-3)
	3.vizit(n=61)	$2,04 \pm 0,78$	2 (0-3)
SNOT-22 skoru	1.vizit(n=72)	$35,25 \pm 18,83$	32 (3-84)
	3.vizit(n=58)	$36,97 \pm 20,68$	33 (4-90)
BT Lund Mackey skoru	1.vizit(n=68)	$19,41 \pm 4,84$	21 (3-24)
	3.vizit(n=45)	$18,56 \pm 5,62$	20 (5-24)
BT Kennedy osteit skoru	1.vizit(n=68)	$1,47 \pm 2,11$	1 (0-9)
	3.vizit(n=45)	$1,91 \pm 2,43$	1 (0-11)

Mann Whitney U analizi

Hastaların ilk ve üçüncü vizitte değerlendirilen SF-36 formlarına ait skorların ortalaması ve median değerleri Tablo VII de sunulmuştur.

Tablo VII. Hastaların SF-36 Kısa yaşam formu puanları dağılımı

		Skor Ort.±SS	Median (Min.-Max.)
Fiziksel Fonksiyon	1.vizit (n=72)	$63,4 \pm 32,4$	65 (0-100)
	3.vizit(n=56)	$64,64 \pm 28,02$	55 (0-100)
Fiziksel Rol Güçlüğü	1.vizit (n=72)	$67,71 \pm 38,1$	75 (0-100)
	3.vizit(n=56)	$70,54 \pm 38,47$	100 (0-100)
Emosyonel Rol Güçlüğü	1.vizit (n=72)	$69,91 \pm 39,23$	100 (0-100)
	3.vizit(n=56)	$79,17 \pm 33,37$	100 (0-100)
Enerji	1.vizit (n=72)	$54,79 \pm 18,55$	55 (0-100)

	3.vizit(n=56)	59,02.±20,12	60 (0-100)
Ruhsal sağlık	1.vizit (n=72)	64,22.±16,44	64 (28-96)
	3.vizit(n=56)	65,79.±15,63	70 (32-96)
Sosyal işlevsellik	1.vizit (n=72)	71,53.±28,24	75 (0-100)
	3.vizit(n=56)	72,32.±21,42	75 (25-100)
Ağrı	1.vizit (n=72)	74,65.±25,96	80 (10-100)
	3.vizit(n=56)	75,67.±19,5	77,5 (25-100)
Genel sağlık algısı	1.vizit (n=72)	46,32.±19,04	45 (5-95)
	3.vizit(n=56)	53,75.±19,38	50 (10-95)

Farklı Klinik Durumlara (Alerji, Samter, Operasyon Öyküsü, Osteit) Göre Karşılaştırmalar

1.Alerji Öyküsü

Hastaların alerji durumlarına göre polip evreleri, SNOT-22 skorları, Lund-Mackey ve Kennedy-Osteit skorları dağılımı incelendiğinde; sağ taraf ($p=0,045$) ve bilateral ($p=0,035$) polip evresi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Diğer değişkenler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo VIIIa).

Tablo VIIIa.Hastaların alerji durumlarına göre polip evreleri, SNOT-22 skorları, Lund-Mackey ve Kennedy-Osteit skorları dağılımı

		Alerji durumu		Z	p
		Yok (n=36)	Var (n=32)		
		Median (Min.-Max.)	Median (Min.-Max.)		
Sol	1.vizit(n=72)	3 (0-3)	2 (1-3)	-0,610	0,542
	2.vizit(n=72)	2 (0-3)	2 (1-3)	-0,217	0,828
	3.vizit(n=61)	2 (0-3)	2 (1-3)	-0,950	0,342
Sağ	1.vizit(n=72)	3 (1-3)	2 (0-3)	-0,461	0,645
	2.vizit(n=72)	2 (0-3)	2 (1-3)	-0,105	0,916
	3.vizit(n=61)	2 (0-3)	2 (1-3)	-2,005	0,045
Bilateral	1.vizit(n=72)	3 (0-3)	2 (0-3)	-0,759	0,448
	2.vizit(n=72)	2 (0-3)	2 (1-3)	-0,070	0,944
	3.vizit(n=61)	2 (0-3)	2 (1-3)	-2,105	0,035
SNOT-22 skoru	1.vizit(n=72)	34 (3-84)	29 (9-69)	-0,553	0,580
	3.vizit(n=58)	26 (5-90)	37 (4-74)	-0,599	0,549
BT Lund Mackey skoru	1.vizit(n=68)	21 (8-24)	21 (3-24)	-0,404	0,686
	3.vizit(n=45)	21 (6-24)	20 (5-24)	-0,062	0,951
BT Kennedy osteit skoru	1.vizit(n=68)	1 (0-8)	0 (0-9)	-0,944	0,345

	3.vizit(n=45)	2 (0-8)	1,5 (0-11)	-0,227	0,820
--	---------------	---------	------------	--------	-------

Mann Whitney U analizi

Alerji saptanan ve saptanmayan hastalarda polip evreleri, SNOT-22 skorları, Lund-Mackey ve Kennedy-Osteit skorları dağılımı Tablo 8b'de incelenmiştir. Alerji saptanmayan hastalarda polip evreleri (sol taraf $p=0,038$, sağ taraf $p=0,002$, bilateral $p<0,001$) Lund-Mackey ($p=0,023$) ve Kennedy-Osteit ($p=0,007$) skorları değişimleri; alerji saptanan hastalarda Kennedy-Osteit skorları ($p=0,021$) değişimleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Polip evrelerindeki farkların hangi vizitler arasında olduğunu bulmak için yapılan ikişerli eşleştirmelerde; Alerji olmayan hastaların sol polip evrelerinde 1. ile 2. vizit, sağ ve bilateral polip evrelerinde 1 ile 2 ve 3. vizitlerdeki evreler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Diğer değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo VIIIb. Alerji saptanan ve saptanmayan hastalarda vizitlere göre polip evreleri, SNOT-22 skorları, Lund-Mackey ve Kennedy-Osteit skorları dağılımı

		Alerji					
		yok (n=36)			Var(n=32)		
		Median (Min.-Max.)	X ² / Z	p	Median (Min.-Max.)	X ² / Z	p
Sol	1.vizit(n=72)	3 (0-3)	6,557	0,038	2 (1-3)	2,065	0,356
	2.vizit(n=72)	2 (0-3)			2 (1-3)		
	3.vizit(n=61)	2 (0-3)			2 (1-3)		
Sağ	1.vizit(n=72)	3 (1-3)	12,698	0,002	2 (0-3)	3,083	0,214
	2.vizit(n=72)	2 (0-3)			2 (1-3)		
	3.vizit(n=61)	2 (0-3)			2 (1-3)		
Bilateral	1.vizit(n=72)	3 (0-3)	15,986	<0,001	2 (0-3)	5,685	0,058
	2.vizit(n=72)	2 (0-3)			2 (1-3)		
	3.vizit(n=61)	2 (0-3)			2 (1-3)		
SNOT-22 skoru	1.vizit(n=72)	34 (3-84)	-0,202	0,840	29 (9-69)	-0,649	0,516
	3.vizit(n=58)	26 (5-90)			37 (4-74)		
BT Lund Mackey skoru	1.vizit(n=68)	21 (8-24)	-2,266	0,023	21 (3-24)	-1,727	0,084
	3.vizit(n=45)	21 (6-24)			20 (5-24)		
BT Kennedy osteit skoru	1.vizit(n=68)	1 (0-8)	-2,714	0,007	0 (0-9)	-2,302	0,021
	3.vizit(n=45)	2 (0-8)			1,5 (0-11)		

Friedman's varyans analizi, Wilcoxon Signed Ranks analizi

2. Operasyon Öyküsü

Hastaların operasyon öyküsüne göre polip evreleri, SNOT skorları, Lund Mackey ve Kennedy skorları dağılımı tablo 9a'da incelenmiştir. Gruplar arasında 1.vizitteki SNOT-22 ($p=0,020$), 1 ve 3.vizitteki Lund Mackey ($p<0,001$, $p=0,030$) ve Kennedy osteit ($p=0,009$, $p=0,002$) skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Diğer değişkenler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo IXa).

Tablo IXa. Hastalarda operasyon öyküsüne göre polip evreleri, SNOT-22 skorları, Lund-Mackey ve Kennedy osteitskorları dağılımı

		Opere durumu		Z	p
		Opere olmamış (n=30)	Daha önce opere olmuş(n=42)		
		Median (Min.- Max.)	Median (Min.- Max.)		
Sol	1.vizit(n=72)	2 (0-3)	3 (1-3)	-0,887	0,375
	2.vizit(n=72)	2 (0-3)	2 (0-3)	-1,050	0,294
	3.vizit(n=61)	2 (0-3)	2 (0-3)	-0,764	0,445
Sağ	1.vizit(n=72)	2 (1-3)	3 (0-3)	-0,572	0,567
	2.vizit(n=72)	2 (1-3)	2 (0-3)	-0,688	0,491
	3.vizit(n=61)	2 (0-3)	2 (1-3)	-1,036	0,300
Bilateral	1.vizit(n=72)	2 (0-3)	3 (0-3)	-1,033	0,302
	2.vizit(n=72)	2 (0-3)	2 (0-3)	-1,226	0,220
	3.vizit(n=61)	2 (0-3)	2 (0-3)	-1,274	0,203
SNOT-22 skoru	1.vizit(n=72)	25 (3-73)	39 (8-84)	-2,325	0,020
	3.vizit(n=58)	27 (5-90)	35,5 (4-77)	-0,192	0,847
BT Lund Mackey skoru	1.vizit(n=68)	19 (3-24)	22 (8-24)	-3,798	<0,001
	3.vizit(n=45)	19 (5-24)	22 (8-24)	-2,167	0,030
BT Kennedy osteit skoru	1.vizit(n=68)	0 (0-8)	1 (0-9)	-2,620	0,009
	3.vizit(n=45)	0 (0-2)	2 (0-11)	-3,057	0,002

Mann Whitney U analizi

Hastalarda operasyon öyküsüne göre vizitlerde değerlendirilen polip evreleri, SNOT-22 skorları, Lund-Mackey ve Kennedy-osteit skorları dağılımının varyans analizi incelendiğinde opere olmamış ve daha önce opere olmuş hastalarda sağ ($p=0,40$, $p=0,44$) ve bilateral polip ($p=0,018$, $p=0,001$) evrelerindeki değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Polip evrelerindeki farkların hangizitler arasında olduğunu bulmak için

yapılan ikişerli eşleştirmelerde;opere olmamış ve daha önce opere olmuş hastaların sağ ve bilateralpolip evrelerinde 1 ile 2 ve 3.vizitlerdeki değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$).Daha önce opere olmuş hastalarda Lund Mackey ($p=0,005$) ve Kennedy-osteit ($p=0,002$) skorlarındaki değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo IXb).

Tablo IXb. Hastalarda operasyon öyküsüne göre polipevreleri,SNOT-22 skorları, Lund-Mackey ve Kennedy–osteit skorları dağılımının varyans analizi

		Opere olmamış(n=30)			Daha önce opere olmuş(n=42)		
		Median (Min.-Max.)	X^2 / Z	p	Median (Min.-Max.)	X^2 / Z	p
Sol	1.vizit(n=72)	2 (0-3)	3,464	0,177	3 (1-3)	5,894	0,053
	2.vizit(n=72)	2 (0-3)			2 (0-3)		
	3.vizit(n=61)	2 (0-3)			2 (0-3)		
Sağ	1.vizit(n=72)	2 (1-3)	6,426	0,040	3 (0-3)	6,268	0,044
	2.vizit(n=72)	2 (1-3)			2 (0-3)		
	3.vizit(n=61)	2 (0-3)			2 (1-3)		
Bilateral	1.vizit(n=72)	2 (0-3)	8,000	0,018	3 (0-3)	13,315	0,001
	2.vizit(n=72)	2 (0-3)			2 (0-3)		
	3.vizit(n=61)	2 (0-3)			2 (0-3)		
SNOT-22skoru	1.vizit(n=72)	25 (3-73)	-1,121	0,262	39 (8-84)	-0,338	0,735
	3.vizit(n=58)	27 (5-90)			35,5 (4-77)		
BT Lund Mackey skoru	1.vizit(n=68)	19 (3-24)	-0,598	0,550	22 (8-24)	-2,808	0,005
	3.vizit(n=45)	19 (5-24)			22 (8-24)		
BT Kennedy osteit skoru	1.vizit(n=68)	0 (0-8)	-1,633	0,102	1 (0-9)	-3,083	0,002
	3.vizit(n=45)	0 (0-2)			2 (0-11)		

Friedman's varyans analizi, Wilcoxon Signed Ranks analizi

Opere olmamış hastaların genel sağlık algısı 1. ($p=0,021$) ve 3. ($p=0,024$)vizitlerdeki puanları, daha önce opere olmuş hastaların puanlarından istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmuştur.Diğer değişkenler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo IXc).

Tablo IXc. Hastalarda operasyon öyküsüne göre SF-36 Kısa yaşam formu puanları dağılımı

		Opere olmamış (n=30)	Daha önce opere olmuş (n=42)	Z	p
		Median (Min.- Max.)	Median (Min.- Max.)		
Fiziksel Fonksiyon	1.vizit (n=72)	77,5 (0-100)	57,5 (0-100)	-0,410	0,681
	3 vizit (n=56)	90 (0-100)	50 (5-100)	-1,608	0,108
Fiziksel Rol Güçlüğü	1.vizit (n=72)	100 (0-100)	75 (0-100)	-1,563	0,118
	3 vizit (n=56)	100 (0-100)	100 (0-100)	-0,055	0,956
Emosyonel Rol Güçlüğü	1.vizit (n=72)	100 (0-100)	100 (0-100)	-0,044	0,965
	3 vizit (n=56)	100 (0-100)	100 (0-100)	-0,302	0,763
Enerji	1.vizit (n=72)	57,5 (15-100)	55 (0-80)	-1,367	0,172
	3 vizit (n=56)	60 (0-100)	65 (5-85)	-0,111	0,912
Ruhsal sağlık	1.vizit (n=72)	64 (28-96)	66 (32-88)	-0,349	0,727
	3 vizit (n=56)	72 (32-96)	68 (36-96)	-0,512	0,609
Sosyal işlevsellik	1.vizit (n=72)	81,25 (0-100)	75 (12,5-100)	-0,616	0,538
	3 vizit (n=56)	75 (25-100)	75 (25-100)	-1,175	0,240
Ağrı	1.vizit (n=72)	78,75 (10-100)	83,75 (22,5-100)	-0,064	0,949
	3 vizit (n=56)	77,5 (30-100)	77,5 (25-100)	-0,644	0,519
Genel sağlık algısı	1.vizit (n=72)	55 (10-95)	42,5 (5-90)	-2,310	0,021
	3 vizit (n=56)	65 (30-85)	45 (10-95)	-2,260	0,024

Mann Whitney U analizi

3.Samter'striadı

Hastalarda Samter'striadı varlığına göre polip evreleri, SNOT-22 skorları, Lund-Mackey ve Kennedy-Osteit skorları dağılımı incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$)(Tablo Xa).

Tablo Xa.Hastalarda Samter’s triadı varlığına göre polip evreleri, SNOT-22 skorları, Lund-Mackey ve Kennedy-Osteit skorları dağılımı

		Samter		Z	p
		Yok(n=64)	Var(n=8)		
		Median (Min.-Max.)	Median (Min.-Max.)		
Sol	1.vizit(n=72)	2,5 (0-3)	3 (1-3)	-0,622	0,534
	2.vizit(n=72)	2 (0-3)	2 (1-3)	-0,345	0,730
	3.vizit(n=61)	2 (0-3)	2,5 (1-3)	-1,200	0,230
Sağ	1.vizit(n=72)	2,5 (0-3)	3 (0-3)	-0,523	0,601
	2.vizit(n=72)	2 (0-3)	2 (1-3)	-0,755	0,450
	3.vizit(n=61)	2 (0-3)	2 (1-3)	-0,415	0,678
Bilateral	1.vizit(n=72)	2,5 (0-3)	3 (0-3)	-0,812	0,417
	2.vizit(n=72)	2 (0-3)	2 (1-3)	-0,288	0,773
	3.vizit(n=61)	2 (0-3)	2 (1-3)	-1,150	0,250
SNOT-22 skoru	1.vizit(n=72)	33,5 (3-84)	29,5 (18-59)	-0,090	0,929
	3.vizit(n=58)	31,5 (4-90)	36,5 (13-72)	-0,214	0,830
BT Lund Mackey skoru	1.vizit(n=68)	21 (3-24)	23 (13-24)	-1,131	0,258
	3.vizit(n=45)	20 (5-24)	22,5 (8-24)	-0,552	0,581
BT Kennedy osteit skoru	1.vizit(n=68)	0 (0-9)	1 (0-6)	-0,945	0,345
	3.vizit(n=45)	1 (0-9)	2 (0-11)	-1,119	0,263

Mann Whitney U analizi

Hastalarda Samter’s triadı varlığına göre operasyon öyküsü, takipte opere olma durumu, doku eozinofilisi ve Triamsinolon enjeksiyonu yapılma durumları dağılımı Tablo 9b’de incelenmiştir. Hastalarda Samter’s triadı varlığına göre operasyon öyküsü açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0,017). Diğer değişkenler

açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$)(Tablo Xb).

Tablo Xb. Hastalarda Samter'striadı varlığına göre operasyon öyküsü, takipte opere olma durumu, doku eozinofilisi ve kurtarma tedavisi yapılmadurumları dağılımı

		Samter				X ²	p
		Yok(n=64)		Var(n=8)			
		n	%	n	%		
Operasyon öyküsü	yok	30	46,9	0	0,0	6,429	0,017
	var	34	53,1	8	100,0		
Takip sırasında operasyon	yok	46	71,9	6	75,0	0,035	1,000
	var	18	28,1	2	25,0		
Eozinofili	yok	2	14,3	0	0,0	0,791	1,000
	ortadereceli	5	35,7	1	50,0		
	Şiddetli	7	50,0	1	50,0		
Kurtarma tedavisi	yapılmayanlar	54	84,4	7	87,5	0,054	1,000
	yapılanlar	10	15,6	1	12,5		

Fisher'sExact test

Samter'striadı varlığına göre hastalarda polip evreleri, SNOT-22 skorları, Lund-Mackey ve Kennedy-Osteit skorları dağılımı varyans analizi ile incelendiğinde Samter'striadı olmayan hastalarda polip evrelerindeki (sol taraf, $p=0,025$, sağ taraf $p=0,004$, bilateral $p<0,001$), Lund-Mackey ($p=0,028$) ve Kennedy-osteit skorları ($p=0,003$) değişimleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Polip evrelerindeki farkların hangi vizitlerarasında olduğunu bulmak için yapılan ikişerli eşleştirmelerde; Samter'striadı olmayan hastaların sol, sağ ve bilateral polip evrelerinde 1 ile 2 ve 3. vizitlerdeki evreler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Diğer değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo X.c).

Tablo Xc.Samter'striadı olan ve olmayan hastalarda polip evreleri, SNOT-22 skorları, Lund-Mackey ve Kennedy-Osteit skorları dağılımı(varyans analizi)

		Samter					
		yok(n=64)			var(n=8)		
		Median (Min.-Max.)	Z ²	p	Median (Min.-Max.)	Z ²	p
Sol	1.vizit(n=72)	2,5 (0-3)	7,409	0,025	3 (1-3)	4,333	0,115
	2.vizit(n=72)	2 (0-3)			2 (1-3)		
	3.vizit(n=61)	2 (0-3)			2,5 (1-3)		
Sağ	1.vizit(n=72)	2,5 (0-3)	11,223	0,004	3 (0-3)	1,391	0,499
	2.vizit(n=72)	2 (0-3)			2 (1-3)		
	3.vizit(n=61)	2 (0-3)			2 (1-3)		
Bilateral	1.vizit(n=72)	2,5 (0-3)	17,281	<0,001	3 (0-3)	4,270	0,118
	2.vizit(n=72)	2 (0-3)			2 (1-3)		
	3.vizit(n=61)	2 (0-3)			2 (1-3)		
SNOT-22 skoru	1.vizit(n=72)	33,5 (3-84)	-0,488	0,626	29,5 (18-59)	-0,280	0,779
	3.vizit(n=58)	31,5 (4-90)			36,5 (13-72)		
BT Lund Mackey skoru	1.vizit(n=68)	21 (3-24)	-2,197	0,028	23 (13-24)	-1,511	0,131
	3.vizit(n=45)	20 (5-24)			22,5 (8-24)		
BT Kennedy osteit skoru	1.vizit(n=68)	0 (0-9)	-2,933	0,003	1 (0-6)	-1,841	0,066
	3.vizit(n=45)	1 (0-9)			2 (0-11)		

Friedman'svaryans analizi, WilcoxonSignedRanks analizi

4. Takip sırasında opere

Takip sırasında opere olmuş hastalarda sol (p=0,044) ve bilateralpolip (p=0,006), diğer hastalarda sağ (p=0,020) ve bilateralpolip (p=0,003)evrelerindeki değişimler

istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Polip evrelerindeki farkların hangi vizitler arasında olduğunu bulmak için yapılan ikişerli eşleştirmelerde; takipte opere olmuş hastaların sol polip evrelerinde 1 ile 3. vizitlerdeki ve bilateral polip evrelerinde 1 ile 2 ve 3. vizitlerdeki değerler; diğer hastalarda sağ polip evrelerinde 1 ile 2. vizitlerdeki ve bilateral polip evrelerindeki 1 ile 2 ve 3. vizitlerdeki değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,05$). Takipte opere olmuş hastalarda SNOT-22 ($p = 0,047$), Lund-Mackey ($p = 0,022$) ve Kennedy-osteit skorlarındaki değişimler ($p = 0,050$) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Takipte opere olmamış hastalarda SNOT-22 ($p = 0,040$) ve Kennedy osteit skorlarındaki ($p = 0,004$) değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Diğer değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo XI).

Tablo XI. Takip sırasında opere olmuş ve olmamış hastalarda polip evreleri, SNOT-22 skorları, Lund-Mackey ve Kennedy-Osteit skorları dağılımı

		Takip sırasında operasyon					
		Takipte opere olmayanlar (n=52)			Takipte opere olanlar (n=20)		
		Median (Min.-Max.)	X ² / Z	p	Median (Min.-Max.)	X ² / Z	p
Sol	1.vizit(n=72)	2 (0-3)	4,245	0,120	3 (1-3)	6,269	0,044
	2.vizit(n=72)	2 (0-3)			2 (0-3)		
	3.vizit(n=61)	2 (0-3)			2 (0-3)		
Sağ	1.vizit(n=72)	3 (0-3)	7,814	0,020	2,5 (1-3)	4,596	0,100
	2.vizit(n=72)	2 (1-3)			2 (0-3)		
	3.vizit(n=61)	2 (0-3)			2 (1-3)		
Bilateral	1.vizit(n=72)	2,5 (0-3)	11,351	0,003	3 (1-3)	10,255	0,006
	2.vizit(n=72)	2 (0-3)			2 (0-3)		
	3.vizit(n=61)	2 (0-3)			2 (0-3)		
SNOT-22 skoru	1.vizit(n=72)	29 (3-84)	-2,051	0,040	44,5 (15-60)	-1,983	0,047
	3.vizit(n=58)	43,5 (5-90)			23,5 (4-65)		
BT Lund Mackey skoru	1.vizit(n=68)	21 (3-24)	-1,594	0,111	22,5 (8-24)	-2,296	0,022
	3.vizit(n=45)	20 (5-24)			22 (10-24)		
BT Kennedy osteit skoru	1.vizit(n=68)	1 (0-9)	-2,871	0,004	0 (0-7)	-1,964	0,050
	3.vizit(n=45)	1,5 (0-11)			1 (0-8)		

Friedman's varyans analizi, Wilcoxon Signed Ranks analizi

5. Doku eozinofilisi

Eozinofil durumuna göre polip evreleri, SNOT-22 skoru, Lund-Mackey ve Kennedy-

osteitskorları dağılımı incelendiğinde; Bilateral 1. vizitteki polip evreleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,035$). Farkın hangi gruplar arasında olduğunu bulmak için yapılan Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U analizinde; eozinofili olmayan hastaların bilateral 1.vizitteki polip evreleri şiddetli eozinofili olan hastaların değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmuştur ($p<0,05$). Diğer değişkenler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo XIIa).

Tablo XIIa. Dokueozinofilisine göre polip evreleri, SNOT-22 skorları, Lund-Mackey ve Kennedy-Osteit skorları dağılımı

		Eozinofili			X ²	p
		yok (n=2)	Orta dereceli (n=6)	Şiddetli (n=8)		
		Median (Min.-Max.)	Median (Min.-Max.)	Median (Min.-Max.)		
Sol	1.vizit(n=72)	2,5 (2-3)	2 (1-3)	3 (2-3)	4,403	0,111
	2.vizit(n=72)	2 (2-2)	2 (2-3)	2,5 (0-3)	1,237	0,539
	3.vizit(n=61)	1,5 (1-2)	2 (0-3)	2 (1-3)	0,797	0,671
Sağ	1.vizit(n=72)	2 (1-3)	2 (2-3)	3 (2-3)	2,436	0,296
	2.vizit(n=72)	1,5 (1-2)	2 (1-3)	2 (1-3)	1,731	0,421
	3.vizit(n=61)	1,5 (1-2)	2 (1-3)	2 (1-3)	1,554	0,460
Bilateral	1.vizit(n=72)	2,5 (1-3)	2 (1-3)	3 (2-3)	6,679	0,035
	2.vizit(n=72)	2 (1-2)	2 (1-3)	2 (0-3)	2,496	0,287
	3.vizit(n=61)	1,5 (1-2)	2 (0-3)	2 (1-3)	2,321	0,313
SNOT-22 skoru	1.vizit(n=72)	47,5 (45-50)	39 (16-56)	30 (15-60)	0,543	0,762
	3.vizit(n=58)	26 (17-35)	20 (11-32)	34 (12-56)	1,550	0,461
BT Lund Mackey skoru	1.vizit(n=68)	15 (8-22)	22,5 (13-24)	24 (20-24)	4,123	0,127
	3.vizit(n=45)	19 (19-19)	19 (14-24)	22,5 (14-24)	2,530	0,282
BT Kennedy osteit skoru	1.vizit(n=68)	0 (0-0)	0,5 (0-4)	0,5 (0-3)	1,585	0,453
	3.vizit(n=45)	0 (0-0)	1 (0-4)	2 (0-3)	1,689	0,430

Kruskal Wallis H analizi

Farklı doku eozinofilisi saptanan hastalarda polip evreleri, SNOT-22 skorları, Lund-Mackey ve Kennedy-Osteit skorları dağılımı incelendiğinde; orta dereceli eozinofiliolan

hastalarda Kennedy-osteit ($p=0,046$), şiddetli eozinofili olan hastalarda bilateral polip evrelerindeki değişimler ($p=0,013$) ve Lund Mackey skorlarındaki değişimler ($p=0,041$) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bilateral 1.vizitteki polip evreleri 2. ve 3.vizitteki polip evrelerinden istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmuştur ($p<0,05$). Diğer değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,013$) (Tablo XIIb).

Tablo XIIb. Farklı doku eozinofilisi saptanan gruplarda polipevreleri SNOT-22 skorları, Lund-Mackey ve Kennedy-Osteit skorları dağılımı (varyans analizi)

		Eozinofil								
		Yok (n=2)			orta dereceli (n=6)			Şiddetli (n=8)		
		Median (Min.-Max.)	X ² / Z	p	Median (Min.-Max.)	X ² / Z	p	Median (Min.-Max.)	X ² / Z	p
Sol	1.vizit(n=72)	2,5 (2-3)	3,000	0,223	2 (1-3)	0,400	0,819	3 (2-3)	5,700	0,058
	2.vizit(n=72)	2 (2-2)			2 (2-3)			2,5 (0-3)		
	3.vizit(n=61)	1,5 (1-2)			2 (0-3)			2 (1-3)		
Sağ	1.vizit(n=72)	2 (1-3)	2,000	0,368	2 (2-3)	0,800	0,670	3 (2-3)	3,364	0,186
	2.vizit(n=72)	1,5 (1-2)			2 (1-3)			2 (1-3)		
	3.vizit(n=61)	1,5 (1-2)			2 (1-3)			2 (1-3)		
Bilateral	1.vizit(n=72)	2,5 (1-3)	4,667	0,097	2 (1-3)	0,929	0,629	3 (2-3)	8,619	0,013
	2.vizit(n=72)	2 (1-2)			2 (1-3)			2 (0-3)		
	3.vizit(n=61)	1,5 (1-2)			2 (0-3)			2 (1-3)		
SNOT-22 skoru	1.vizit(n=72)	47,5 (45-50)	-1,342	0,180	39 (16-56)	-1,156	0,248	30 (15-60)	-0,931	0,352
	3.vizit(n=58)	26 (17-35)			20 (11-32)			34 (12-56)		
BT Lund Mackey skoru	1.vizit(n=68)	15 (8-22)	-	-	22,5 (13-24)	-0,816	0,414	24 (20-24)	-2,041	0,041
	3.vizit(n=45)	19 (19-19)			19 (14-24)			22,5 (14-24)		
BT Kennedy osteit skoru	1.vizit(n=68)	0 (0-0)	-	-	0,5 (0-4)	-2,000	0,046	0,5 (0-3)	-1,857	0,063
	3.vizit(n=45)	0 (0-0)			1 (0-4)			2 (0-3)		

Friedman's varyans analizi, Wilcoxon Signed Ranks analizi

6. Osteit

Başlangıçta osteit olan ve olmayan hastalarda SF-36 kısa yaşam formu puanlarının

değişimi incelendiğinde, enerji(p=0,019) ve genel sağlık algısı (p=0,002)puanlarındaki değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Diğer puanlarındaki değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0,05) (Tablo XIIIa).

Tablo XIIIa. Başlangıçta osteit olan ve olmayan hastalarda SF-36 kısa yaşam formu puanlarının değişimleri

		Osteit yok (n=33)			Osteit var (n=35)		
		Median (Min.-Max.)	Z	p	Median (Min.-Max.)	Z	p
Fiziksel Fonksiyon	1.vizit (n=72)	75 (0-100)	-1,216	0,224	50 (0-100)	-1,331	0,183
	3 vizit (n=56)	57,5 (0-100)			50 (5-100)		
Fiziksel Rol Güçlüğü	1.vizit (n=72)	100 (0-100)	-0,949	0,343	75 (0-100)	-0,882	0,378
	3 vizit (n=56)	100 (0-100)			87,5 (0-100)		
Emosyonel Rol Güçlüğü	1.vizit (n=72)	100 (0-100)	-0,300	0,764	66,67 (0-100)	-1,778	0,075
	3 vizit (n=56)	100 (0-100)			100 (0-100)		
Enerji	1.vizit (n=72)	60 (15-80)	-0,503	0,615	50 (0-100)	-2,349	0,019
	3 vizit (n=56)	60 (0-95)			65 (20-100)		
Ruhsal sağlık	1.vizit (n=72)	68 (32-96)	-0,325	0,746	60 (28-92)	-0,962	0,336
	3 vizit (n=56)	68 (32-96)			70 (44-96)		
Sosyal işlevsellik	1.vizit (n=72)	75 (0-100)	-1,187	0,235	75 (12,5-100)	-0,038	0,970
	3 vizit (n=56)	75 (25-100)			75 (25-100)		
Ağrı	1.vizit (n=72)	80 (32,5-100)	-0,594	0,553	77,5 (22,5-100)	-0,259	0,795
	3 vizit (n=56)	77,5 (30-100)			77,5 (25-100)		
Genel sağlık algısı	1.vizit (n=72)	50 (20-95)	-0,560	0,576	45 (5-90)	-3,087	0,002
	3 vizit (n=56)	45 (30-85)			57,5 (10-95)		

WilcoxonSignedRanks analizi

Başlangıçta osteit varlığına göre polip evreleri, SNOT-22 ve Lund-Mackey skorları dağılımı incelendiğinde; Lund-Mackey skorları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak

anlamli fark bulunmuştur($p=0,037$, $p=0,006$).Diğer değişkenler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamli fark bulunmamıştır ($p>0,05$)(Tablo XIIIb).

Tablo XIIIb. Başlangıçta osteitvarlığına göre polip evreleri, SNOT-22 ve Lund-Mackey skorları dağılımı

		İlk vizit		Z	p
		Osteit yok(n=33)	Osteit var(n=35)		
		Median (Min.-Max.)	Median (Min.-Max.)		
Sol	1.vizit(n=72)	3 (1-3)	3 (0-3)	-0,966	0,334
	2.vizit(n=72)	2 (0-3)	2 (0-3)	-0,744	0,457
	3.vizit(n=61)	2 (0-3)	2 (0-3)	-1,120	0,263
Sağ	1.vizit(n=72)	2 (0-3)	3 (1-3)	-0,122	0,903
	2.vizit(n=72)	2 (0-3)	2 (1-3)	-0,590	0,555
	3.vizit(n=61)	2 (1-3)	2 (0-3)	-0,498	0,618
Bilateral	1.vizit(n=72)	3 (0-3)	3 (0-3)	-0,159	0,874
	2.vizit(n=72)	2 (0-3)	2 (0-3)	-1,547	0,122
	3.vizit(n=61)	2 (0-3)	2 (0-3)	-1,675	0,094
SNOT-22 skoru	1.vizit(n=72)	28 (3-69)	38 (10-84)	-0,724	0,469
	3.vizit(n=58)	30,5 (4-75)	35 (11-90)	-0,293	0,770
BT Lund-Mackey skoru	1.vizit(n=68)	21 (3-24)	22 (11-24)	-2,087	0,037
	3.vizit(n=45)	19 (5-24)	21,5 (10-24)	-2,754	0,006

Mann Whitney u analizi

Hastaların başlangıçtaosteit varlığına göre cinsiyet, tedavi grupları, alerji varlığı, Samter'striadı varlığı, operasyon öyküsü, takip sırasında opere olma durumu, eozinofili ve kurtarma tedavisi yapılma durumları dağılımı incelendiğinde, opere olma durumları

açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,08$).Diğer değişkenlerdeki değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$)(Tablo XIIIc).

Tablo XIIIc.Hastaların başlangıçtaosteit varlığına göre cinsiyet, tedavi grupları, alerji varlığı, Samter'striadı, operasyon öyküsü, takip sırasında operasyon öyküsü, eozinofili ve kurtarma tedavisi yapılma durumları dağılımı

		Osteit				X ²	p
		yok (n=33)		var (n=35)			
		n	%	n	%		
Cinsiyet	Kadın	11	33,3	17	48,6	1,628	0,202
	Erkek	22	66,7	18	51,4		
Tedavi grupları	Grup 1	11	33,3	10	28,6	0,349	0,840
	Grup 2	11	33,3	14	40,0		
	Grup 3	11	33,3	11	31,4		
Alerji durumu	var	17	54,8	14	41,2	1,213	0,271
	yok	14	45,2	20	58,8		
Samter	var	2	6,1	6	17,1	2,010	0,260
	yok	31	93,9	29	82,9		
Operasyon öyküsü	var	14	42,4	26	74,3	7,119	0,008
	yok	19	57,6	9	25,7		
Takip sırasında operasyon	var	11	33,3	9	25,7	0,475	0,491
	yok	22	66,7	26	74,3		
Eozinofili	Şiddetli	4	44,4	4	57,1	1,538	0,623
	Orta dereceli	3	33,3	3	42,9		
	yok	2	22,2	0	0,0		
Kurtarma tedavisi	yapıldı	6	18,2	5	14,3	0,190	0,663
	yapılmadı	27	81,8	30	85,7		

PearsonChi-Square, Fisher'sExact test

Tedavi Gruplarına Göre Bulgularımız

Hastaların kontrollerinde yapılan endoskopik polip evreleri incelendiğinde,

değerlendirme zamanlarına göre sol taraf ($p=0,011$), sağ taraf($p=0,002$) ve bilateral($p<0,001$)evrelerindeki değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Farkın hangi vizitlerarasında olduğunu bulmak için yapılan ikili eşleştirmelerde sağ taraf, sol taraf ve bilaterallık vizittekipolip evrelerinin 2. ve 3. vizitlerdeki değişimleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$)(Tablo XIVa).

Tablo XIVa.Hastaların takiplerine göre polip evreleri dağılımı

	Sol	1.vizit	2.vizit	3.vizit	X ²	P
		n (%)	n (%)	n (%)		
Polip yok		1 (1,4)	3 (4,2)	2 (3,3)	9,000	0,011
Evre 1		10 (13,9)	14 (19,4)	11 (18)		
Evre 2		24 (33,3)	31 (43,1)	29 (47,5)		
Evre 3		37 (51,4)	24 (33,3)	19 (31,1)		
Median (Min.-Max.)		3(0-3)	3(0-3)	2(0-3)		
	Sağ	1.vizit	2.vizit	3.vizit	X ²	P
		n (%)	n (%)	n (%)		
Polip yok		2 (2,8)	1 (1,4)	1 (1,6)	12,264	0,002
Evre 1		9 (12,5)	18 (25)	14 (23)		
Evre 2		24 (33,3)	30 (41,7)	29 (47,5)		
Evre 3		37 (51,4)	23 (31,9)	17 (27,9)		
Median(Min.- Max.)		2(0-3)	2(0-3)	2(0-3)		
	Bilateral	1.vizit	2.vizit	3.vizit	X ²	P
		n (%)	n (%)	n (%)		
Polip yok		3 (2,1)	4 (2,8)	3 (2,5)	21,031	<0,001
Evre 1		19 (13,2)	32 (22,2)	25 (20,5)		
Evre 2		48 (33,3)	61 (42,4)	58 (47,5)		
Evre 3		74 (51,4)	47 (32,6)	36 (29,5)		
Median(Min.-Max.)		3(0-3)	2(0-3)	2(0-3)		

Friedman's varyans analizi

Tedavi protokollerine göre polip evreleri, SNOT-22 skorları, Lund-Mackey ve Kennedy osteit skorları dağılımı incelendiğinde; ilk vizitteki Lund-Mackey skorları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,002$). Farkın hangi gruplardan kaynaklandığını bulmak için yapılan Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U analizinde; sadece İNKS kullanan hastaların ilk vizitteki Lund-Mackey skorları, İNKS ve Makrolid antibiyotik kullanan hastaların ilk vizitteki Lund-Mackey skorlarından istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük bulunmuştur ($p<0,0167$). Diğer değişkenler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo XIVb).

Tablo XIVb. Tedavi gruplarına göre polip evreleri, SNOT-22 skoru, Lund-Mackey ve Kennedy-Osteit skorları dağılımı

		Tedavi grupları			X ²	p
		Grup 1 (n=23)	Grup 2 (n=26)	Grup 3 (n=23)		
		Median (Min.-Max.)	Median (Min.-Max.)	Median (Min.-Max.)		
Sol	1.vizit(n=72)	3(1-3)	2(0-3)	3(1-3)	1,717	0,424
	2.vizit(n=72)	2(1-3)	2(0-3)	2(0-3)	0,094	0,954
	3.vizit(n=61)	2(1-3)	2(0-3)	2(0-3)	0,384	0,825
Sağ	1.vizit(n=72)	3(1-3)	2(1-3)	3(0-3)	0,848	0,655
	2.vizit(n=72)	2(1-3)	2(0-3)	2(1-3)	0,433	0,806
	3.vizit(n=61)	2(1-3)	2(1-3)	2(0-3)	1,366	0,505
Bilateral	1.vizit(n=72)	3(1-3)	2(0-3)	3(0-3)	2,490	0,288
	2.vizit(n=72)	2(1-3)	2(0-3)	2(0-3)	0,461	0,794
	3.vizit(n=61)	2(1-3)	2(0-3)	2(0-3)	0,808	0,668
SNOT-22 skoru	1.vizit(n=72)	26(3-84)	34(8-69)	37(9-74)	4,102	0,129
	3.vizit(n=58)	23(5-67)	33(10-90)	36,5(4-77)	1,728	0,421
BT Lund-Mackey skoru	1.vizit(n=68)	19,5(3-24)	22(12-24)	21(11-24)	12,131	0,002
	3.vizit(n=45)	20(5-24)	22(8-24)	18,5(8-23)	5,419	0,067
BT Kennedy osteit skoru	1.vizit(n=68)	0,5(0-7)	1(0-8)	0(0-9)	0,193	0,908
	3.vizit(n=45)	2(0-11)	2(0-4)	0(0-5)	3,597	0,166

Kruskal Wallis H analizi

Farklı tedavi gruplarında vizitlerdeki polip evreleri dağılımı incelendiğinde; İNKS ile

birlikte doksisisiklin kullanan hastalarda sol taraf ($p=0,010$), sağ taraf ($p=0,049$) ve bilateralpolipevrelerindeki ($p<0,001$) azalma yönündeki değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Farkın hangi vizittekiarasında olduğunu bulmak için yapılan ikili eşleştirmelerde sol taraf ve bilateral ilk vizittekipolip evrelerinin 2. ve 3. vizitlerde saptanan değişimleri, sağ taraf ilk vizittekipolip evrelerinin 3. vizittekibulunan değişimleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). İntranazal kortikosteroid ile İNKSve makrolid antibiyotik kullanan hastalarda vizitlerdeki sol taraf, sağ taraf vebilateralpolip evrelerindeki değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$)(Tablo XIV. c).

Tablo XIVc.Farklı tedavi gruplarında polip evreleri dağılımı

		Grup 1(n=23)			Grup 2(n=26)			Grup 3(n=23)		
		Median (Min -Max)	X ²	p	Median (Min -Max)	X ²	p	Median (Min -Max)	X ²	p
Sol	1.vizit(n=72)	3 (1-3)	1,451	0,484	2 (0-3)	1,098	0,578	3 (1-3)	9,125	0,010
	2.vizit(n=72)	2 (1-3)			2 (0-3)			2 (0-3)		
	3.vizit(n=61)	2 (1-3)			2 (0-3)			2 (0-3)		
Sağ	1.vizit(n=72)	3 (1-3)	1,721	0,423	2 (1-3)	5,216	0,074	3 (0-3)	6,040	0,049
	2.vizit(n=72)	2 (1-3)			2 (0-3)			2 (1-3)		
	3.vizit(n=61)	2 (1-3)			2 (1-3)			2 (0-3)		
Bilateral	1.vizit(n=72)	3 (1-3)	3,052	0,217	2 (0-3)	4,765	0,092	3 (0-3)	16,68	<0,001
	2.vizit(n=72)	2 (1-3)			2 (0-3)			2 (0-3)		
	3.vizit(n=61)	2 (1-3)			2 (0-3)			2 (0-3)		

Friedman'svaryans analizi

İntranazal kortikosteroid kullanılan hastalarda Kennedy skorlarında vizitlerde anlamlı oranda artış saptanmıştır ($p=0,016$). İntranazal kortikosteroid ve makrolid antibiyotik kullanan hastalarda Lund-Mackey skorlarında anlamlı oranda azalma saptanırken Kennedy-Osteit skorlarında anlamlı oranda artış saptanmıştır ($p=0,045$, $p=0,005$). İntranazal kortikosteroid ve Doksisisiklin antibiyotik kullanan hastalarda Lund- Mackey skorlarındaki azalma yönündeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,049$).Diğer parametreler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$)(Tablo XIVd).

Tablo XIVd.Farklı tedavi gruplarında 1. ve 3. vizitteki SNOT-22, Lund-Mackey ve Kennedy-Osteit skorları dağılımı

		Grup 1(n=23)			Grup 2(n=26)			Grup 3(n=23)		
		Median(Min-Max)	Z	p	Median (Min -Max)	z	p	Median(Min-Max)	z	p
SNOT-22 skoru	1.vizit(n=72)	26 (3-84)	-1,526	0,127	34 (8-69)	-0,467	0,640	37 (9-74)	-0,317	0,751
	3.vizit(n=58)	23 (5-67)			33 (10-90)			36,5 (4-77)		
BT Lund-Mackey skoru	1.vizit(n=68)	19,5 (3-24)	-0,615	0,538	22 (12-24)	-2,008	0,045	21 (11-24)	-1,966	0,049
	3.vizit(n=45)	20 (5-24)			22 (8-24)			18,5 (8-23)		
BT Kennedy osteit skoru	1.vizit(n=68)	0,5 (0-7)	-2,410	0,016	1 (0-8)	-2,810	0,005	0 (0-9)	-0,557	0,577
	3.vizit(n=45)	2 (0-11)			2 (0-4)			0 (0-5)		

Hastaların tedavi protokollerine göre alerji durumu, Samter's triadı, operasyon öyküsü, takipte opere olma durumu, eozinofili ve kurtarma tedavisi yapılma dağılımı incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$)(Tablo XIVE).

Tablo XIVE.Farklı tedavi gruplarında alerji durumu, Samter's triadı, operasyon öyküsü, takipte opere olma durumu, doku eozinofilisi ve kurtarma tedavisi yapılmadurumları dağılımı

		Tedavi						X ²	p
		Grup 1		Grup 2		Grup 3			
		n	%	n	%	n	%		
Alerji	yok	11	52,4	16	61,5	9	42,9	1,631	0,442

durumu	var	10	47,6	10	38,5	12	57,1		
Samter	yok	22	95,7	23	88,5	19	82,6	1,938	0,417
	var	1	4,3	3	11,5	4	17,4		
Operasyon öyküsü	yok	12	52,2	8	30,8	10	43,5	2,346	0,309
	var	11	47,8	18	69,2	13	56,5		
Takip sırasında operasyon	yok	19	82,6	16	61,5	17	73,9	2,749	0,253
	var	4	17,4	10	38,5	6	26,1		
Eozinofil	yok	1	33,3	0	0,0	1	25,0	5,086	0,257
	Orta dereceli	0	0,0	5	55,6	1	25,0		
	Şiddetli	2	66,7	4	44,4	2	50,0		
Kurtarma tedavisi	yapılmayanlar	22	95,7	22	84,6	17	73,9	4,094	0,131
	yapılanlar	1	4,3	4	15,4	6	26,1		

PearsonChi- Square, Fisher'sExact test

Hastaların tedavi gruplarına göre SF-36 Kısa yaşam formu puanları dağılımı incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$)(Tablo XIVf).

Tablo XIVf. Hastaların tedavi gruplarına göre SF-36 Kısa yaşam formu puanları dağılımı

		Grup 1(n=23)	Grup 2(n=26)	Grup 3(n=23)	X ²	p
		Median (Min.-Max.)	Median (Min.-Max.)	Median (Min.-Max.)		
Fiziksel Fonksiyon	1.vizit (n=72)	50 (0-100)	65 (0-100)	60 (0-100)	0,174	0,917
	3.vizit (n=56)	50 (5-100)	50 (20-100)	70 (0-100)	0,259	0,878
Fiziksel Rol Güçlüğü	1.vizit (n=72)	75 (0-100)	75 (0-100)	75 (0-100)	0,487	0,784
	3.vizit (n=56)	100 (0-100)	100 (0-100)	100 (0-100)	0,250	0,882
Emosyonel Rol Güçlüğü	1.vizit (n=72)	100 (0-100)	66,67 (0-100)	100 (0-100)	1,044	0,593
	3.vizit (n=56)	100 (33,33-100)	100 (33,33-100)	100 (0-100)	2,086	0,352
Enerji	1.vizit (n=72)	55 (25-80)	50 (0-100)	55 (25-80)	1,593	0,451
	3.vizit (n=56)	60 (0-95)	65 (20-100)	60 (5-80)	2,492	0,288
Ruhsal sağlık	1.vizit (n=72)	68 (28-96)	64 (28-84)	68 (44-88)	2,685	0,261
	3.vizit (n=56)	72 (40-96)	72 (36-96)	60 (32-96)	1,656	0,437
Sosyal işlevsellik	1.vizit (n=72)	87,5 (0-100)	75 (12,5-100)	75 (12,5-100)	1,554	0,460
	3.vizit (n=56)	75 (25-100)	75 (37,5-100)	62,5 (50-100)	2,408	0,300
Ağrı	1.vizit (n=72)	80 (10-100)	78,75 (32,5-100)	90 (22,5-100)	0,584	0,747
	3.vizit (n=56)	77,5 (25-100)	77,5 (52,5-100)	67,5 (30-100)	1,718	0,424
Genel sağlık algısı	1.vizit (n=72)	55 (15-95)	45 (5-75)	40 (10-80)	2,342	0,310
	3.vizit (n=56)	52,5 (30-90)	45 (35-95)	50 (10-75)	2,190	0,335

Kruskal Wallis H analizi

Hastalarda kurtarma tedavisi yapılmasına göre polip evreleri, SNOT-22 skorları, Lund-Mackey ve Kennedy-Osteit skorları dağılımı incelendiğinde; 2.(p=0,010) ve 3.(p=0,023)vizitlerde bilateral polip evreleri ve 1.vizitteki SNOT-22 skorları (p=0,025) açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Diğer değişkenler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p>0,05)(Tablo XV).

Tablo XV. Kurtarma tedavisi yapılmasına göre polip evreleri, SNOT-22 skorları, Lund-Mackey ve Kennedy-Osteit skorları dağılımı

		Triamsinolon enjeksiyonu		Z	p
		Yapılmayanlar (n=61)	Yapılanlar (n=11)		
		Median (Min.-Max.)	Median (Min.-Max.)		
Sol	1.vizit(n=72)	2 (0-3)	3 (1-3)	-1,448	0,148
	2.vizit(n=72)	2 (0-3)	3 (1-3)	-1,823	0,068
	3.vizit(n=61)	2 (0-3)	3 (1-3)	-1,520	0,128
Sağ	1.vizit(n=72)	2 (0-3)	3 (2-3)	-1,215	0,225
	2.vizit(n=72)	2 (0-3)	2 (2-3)	-1,844	0,065
	3.vizit(n=61)	2 (0-3)	3 (1-3)	-1,700	0,089
Bilateral	1.vizit(n=72)	2 (0-3)	3 (1-3)	-1,892	0,058
	2.vizit(n=72)	2 (0-3)	3 (1-3)	-2,572	0,010
	3.vizit(n=61)	2 (0-3)	3 (1-3)	-2,268	0,023
SNOT-22 skoru	1.vizit(n=72)	29 (3-84)	45 (18-60)	-2,247	0,025
	3.vizit(n=58)	32 (5-90)	34 (4-56)	-0,666	0,505
BT Lund-Mackey skoru	1.vizit(n=68)	21 (3-24)	23 (11-24)	-1,435	0,151
	3.vizit(n=45)	20 (5-24)	22 (10-24)	-0,627	0,531
BT Kennedy osteit skoru	1.vizit(n=68)	1 (0-9)	0 (0-4)	-0,267	0,790
	3.vizit(n=45)	1 (0-11)	1 (0-3)	-0,368	0,713

Mann Whitney U analizi

5.TARTIŞMA

Nazal polipli kronik rinosinüzitinyopatogenezi ve tedavi protokülü tam olarak belirlenememiş hastalıklardan biri olması, hasta ve hekimi hastalığın nüksünü engelleme konusunda çaresiz bırakmaktadır. Bu hastalığın cerrahi tedavisi nüks ve potansiyel komplikasyonlarnedeniyle hastalar ve hekimler açısından yüz güldürücü olmamaktadır. Hastalığın medikal yönetimini güçlendirmek, yapılan cerrahilerin sayısını ve postoperatif süreçteki nüksinsidansını azaltacaktır.

EPOS 2020’de KRS tedavisinde medikal tedavide kullanılması önerilen yeterli kanıt düzeyi olan ilaçlar; İNKS, kortikosteroid salınımı yapan implantlar, nazal salinirrigasyonu, aspirin desentizasyonu sonrası oral aspirin ile tedavi, antiIL4 reseptör-a (dupulimab) olarak belirtilmiştir (4). Uzun dönem kullanılan antibiyotik tedavisinin kanıt düzeyi (1a-) olarak belirtilmekte devam eden ve yeni yapılacak çalışmalarla bu tedavi ile ilgili yeterli ve güvenli kanıtlara ihtiyaç olduğu vurgulanmaktadır. Çalışmamız NPKRS’nin medikal kontrolünde antibiyotiklerin yerinin belirlenmesine ışık tutmak amacıyla yapılmıştır.

Nazal polipli kronik rinosinüzithastalarında alerjinin etyolojik bir faktör olup olmadığı yada hastalığın seyrini ve şiddetini etkileyip etkilemediği halen tartışılmaktadır.Nazal polipli kronik rinosinüzit hastalarında atopi görülme sıklığı çalışmanın yapıldığı popülasyonun büyüklüğüne göre değişebilmektedir. Busuttil ve ark. 54 NPKRS hastasının 30’unda (%55) deriprick testlerini pozitif saptamışlardır (92). Holopainen ve ark., 109 adet NPKRS hastasının yalnızca 18’inde (%17) prick testini pozitif bulmuşlardır (93). Sin ve ark.’nın yaptığı çalışmada ise NPKRS’li95 hastada %45,2

oranında deriprick testleri ve spesifik IgE antikor düzeyleri pozitif bulunmuştur (94).

Wilson ve ark.'nın 2014'te yaptığı sistematik değerlendirmede NPRKS ve alerji arasındaki ilişkiyi araştıran 18 çalışmayı incelemişlerdir. Bu çalışmaların 10'unda ilişkili olduğu, 7'sinde aralarında bir ilişki olmadığı ve birinde muhtemel ilişki olduğunu bulmuşlardır(95).Tan ve ark.'nın yaptığı çalışma, NPKRS ve NPSKRS arasında deri prick testinde duyarlılık oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemiştir. Bununla birlikte, NPKRS hastalarında, NPSKRS veya rinit hastalarından daha yüksek pozitif test sayısı olduğu görülmüştür(96).Houser ve Keen, NPKRS'li hastalar arasında mevsimsel alerjenler olmasa da, perennial alerjenlere karşı aşırı duyarlılık olduğunu göstermiştir(97). Muniz del Muñoz del Castillo ve ark., NPKRS'li 190 hasta ve sağlıklı 190 birey üzerinde yaptıkları çalışmalarında 18 inhale alerjen ile deri prick testi yapmışlardır. Pozitif deri prick test oranları, NPKRS olan hastaların 120 (%63,2)'sinde saptanırken, kontrol grubunda olan hastaların 59 (%31,1)'unda saptanmıştır (98).

Asero ve Bottazzi'nin yaptığı iki farklı çalışmada NPKRS hastalarında kontrollere göre daha yüksek oranda Candida ve ev tozu akarı duyarlılığı bulmuşlardır. Bununla birlikte, test sonuçları pozitif olan hastaların çoğunda ilişkili nazal semptomların olmadığını görmüşlerdir (99, 100).Erbek ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise NPKRS'li 83 hastada analiz edilmiştir. Alerji cilt prick testi varlığı ile polip boyutu, BT opasifikasyonu, semptom skorları veya nöksler arasında bir ilişki görülmemiştir (101).

Benzer şekilde Bonfils ve ark. da alerjinin NPKRS üzerindeki etkisini araştırdıkları çalışmalarında alerjik ve alerjik olmayan hastalar arasında herhangi bir sonuç ölçümünde fark bulamamışlardır (102,103).Bazı çalışmalar alerjinin hastaları KRS'ye yatkın hale getirdiğini öne sürmüş, ancak diğerleri alerji ile KRS arasında bir ilişki bulamamıştır.Yakın zamanda yapılan sistematik olmayan bir derlemede farklı KRS fenotip/endotiplerinin, özellikle alerjik fungal rinosinüzit ve santral kompartman atopik hastalığın NPRKS'ye göre alerjiyle daha yakın derecede ilişkili olabileceği belirtilmiştir (104).

Çalışmamızda 72 hastanın 68'ine deri prick testi yapılmış ve 32'sinde (%47,1) alerji saptanmıştır.Alerji saptanmayan hastalarda polip boyutlarında (sol taraf: 0,038, sağ taraf; $p=0,002$ bilateral; $p<0,001$) ve Lund-Mackey skorlarında anlamlı azalma ($p=0,023$) saptanmıştır. Alerji saptanan hastalarda değişim izlenmemiştir. Buna karşın hem alerji saptanan hem de saptanmayan hastalarda zamanla BT Kennedy-Osteit skorlarının istatistiksel

olarak anlamlı derecede arttığı saptanmıştır($p=0,021, p=0,007$). SNOT-22 skorları açısından fark saptanmamıştır($p>0,05$). Çalışmamızda tedavi takibinde alerjik hastalarda polip boyutunda ve Lund -Mackay skorlarında kötüleşme olmamakla birlikte, bu skorlarda alerji olmayan hastalarda izlenen anlamlı azalma görülmemiştir.

Samter's triadı COX-1 inhibitörlerinin alınması ile tetiklenen sinonazal membranlarda eozinofilik inflamasyonla sonuçlanan lökotrien üretiminde artışla karakterize, aspirin ve nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlara karşı alerjik reaksiyon öyküsü, astım ve NPKRS'nin birlikte bulunduğu durum olarak tanımlanmaktadır. Genel olarak, genç erişkinlerde aniden gelişmektedir. Hastalığın doğal seyri tipik bir kalıcı Rinosinüzit paterni göstermektedir. Rinosinüzitlik önce ortaya çıkar, ardından astım ve son olarak COX-1 inhibitörünün neden olduğu reaksiyonlar başlamaktadır (12,104).

Nazal polipli kronik rinosinüzitli ve Samter's triadı olan hastalar, en şiddetli ve tedavisi zor hastalığı olanlar arasındadır ve ileri polip evresine sahip olma eğilimindedir(106). Nazal polipli kronik rinosinüzitli hastaların yaklaşık %8 ila %26'sının komorbid Samter's triadına sahip olduğu tahmin edilmektedir(12). Stevens ve ark'larının 2017'de sadece NPKRS olan 459 hasta, NPKRS ve astım olan 412 hasta, Samter's triadı olan 171 hasta ve sadece astımı olan 300 hastanın klinik ve demografik özelliklerini karşılaştırdıkları çalışmanın sonucunda NPKRS hastaların %16'sında Samter's triadı olduğunu saptamışlardır. Samter's triadı olan hastaların iki kat daha fazla sinüs cerrahisi olduğu saptanmıştır (13). Mevcut çalışmalarda Samter's triadı varlığının NPKRS'de kötü prognozla ilişkili olduğu vurgulanmıştır.

Çalışmamızda Samter's triadı literatürle uyumlu olarak 8 kişide (%11,1) saptanmıştır. Samter's triadı olan hastalarda, operasyon geçirme öyküsü diğer hastalardan anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p=0,017$). Samter's triadı olan hastaların hepsinde daha önce geçirilmiş FESC öyküsü mevcuttur. Samter's triadı olan hastalarda polip boyutları, Lund-Mackay skorları açısından değişim izlenmemiştir ($p>0,05$). Kennedy-osteit skorları Samter's triadı olan hastalarda daha yüksek saptanmasına karşın bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. SNOT-22 skorları açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Schneider ve ark.'nın yaptığı çalışmada NPKRS hastalarının %26'sı ($n=5$), NPKRS hastalarının %49'u ($n=23$) ve Samter's triadı olan hastaların %93 ($n = 38$)'ün daha önce ameliyat geçirmiş olduğu saptanmıştır (107).

Çalışmamızda ise hastaların 42 (%58,3)'sinde daha önceden operasyon geçirme öyküsü bulunmaktadır. Samter's triadı olan hastalarda ise bu oran %100(n=8) 'i bulmaktadır.

Nazal polipli kronik rinosinüzitte medikal tedavinin başlıca amacı polipleri ortadan kaldırmak veya boyutunu küçülterek nazal solunumu tekrar sağlamak, koku alımını arttırmak, rinit yakınmalarını azaltmak, hastalığın rekürrensini engellemek ve cerrahi tedaviye olan ihtiyacı azaltmaktır(108). Bazı araştırmacılar rutin olarak medikal tedavi uygulanması gerektiğini belirtmekte, cerrahi tedavinin rekürren veya rezidüel NPKRS hastalarına yapılmasını önermektedirler. Hastalığın kronik sürecinin bir sonucu olarak nükslerin görülmesi önlemek için cerrahi sonrasında da medikal tedavinin devamı önem arz etmektedir. Nazal polipli kronik rinosinüzitin tedavisinde yıllardır başarıyla kullanılan glukokortikoidler hem polip boyutunu küçültmekte hem de yeni polip meydana gelmesini engellemektedir (109).

Eozinofilik infiltrasyonun olduğu NPKRS hastalarında, steroidlerin inflamatuvar süreci birçok yoldan baskıladığı kanıtlanmıştır. Bu yollardan birisi Granülosit Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör sekresyonunun baskılanarak NPKRS patogenezinde önemli rol oynayan eozinofil hücre sayısının azaltılmasıdır(110).

Avrupa kılavuzları İNKS uygulamasına, NPKRS tedavisi için uygulandığında bu ilaçlara en yüksek düzeyde kanıt-Ia ve en güçlü öneri-A'yı vermektedir (4).

Nazal poliplerde İNKS'leri ilk kez kullanan Mygind ve ark. olmuştur (111). Üç hafta boyunca beklometazon dipropionate aerosol verdikleri hastaları plasebo grubu ile karşılaştırmış ve ilacı alan grupta etkinliği %80 bulurken, plasebo grubunda %13 olarak saptamışlardır.

Nazal polipli kronik rinosinüzitli hastalar için İNKS'leri inceleyen randomize kontrollü çalışmaları derleyen bir metaanalizde 3624 hastayı içeren toplam 40 çalışmanın sonuçları raporlanmıştır. Plasebo ile karşılaştırıldığında, İNKS'lerin genel semptom skorlarını iyileştirdiği; yedi çalışmada (n = 445), plaseboya kıyasla polip boyutunda azalma sağladığı; sekiz çalışmada (n = 785) ve ameliyattan sonra polip nüksünü önlediği, altı çalışmada (n = 437) saptanmıştır (112).

İntranazal kortikosteroidlerden mometazon furoatın değerlendirildiği çift kör, plasebo kontrollü, çok merkezli bir paralel grup çalışmasında, kalıcı sinüzit semptomları olan 60

hasta, 16 hafta (112 gün) boyunca günde iki kez MFNS veya plasebo almak üzere randomize edilmiştir. Sonunda 53 hastanın verileri değerlendirilmiştir. MFNS alan hastalarda toplam semptom skorları azalmış olarak görülse de plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmamıştır. Mometazonfuroat ile tedavi ile burun tıkanıklığı ve akıntı skorları azalmış ve hastaların koku alma fonksiyonlarının iyileştiği saptanmıştır (113).

Nazal polipli kronik rinosinüzit tedavisinde son zamanlarda aerosol yolu ile uygulanan budesonidin etkin olduğu gösterilmektedir(114). Johansen ve ark.'nın yaptığı çalışmada İNKS'lerin NPKRS hastalarında %50 oranında burun akıntısını, burun tıkanıklığını ve burun kaşıntısını azalttığını saptamışlardır. Ayrıca polip skorlarındaki değişme, 3 ay boyunca budesonide tedavisi verilen hastalarda %68 oranında iken plasebo grubunda %46 olarak saptanmıştır. Tedavinin en önemli dezavantajlarından biri ise etkisinin sadece tedavi devam ederken olması, tedavi kesildiğinde eski durumuna dönme eğiliminin olmasıdır (115).

Çalışmamızda tedavi olarak sadece İNKS olarak alan hasta grubunda takiplerde sol taraf polip, sağ taraf polip ve toplam polip boyutlarındaki değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Lund-mackey skorlarında anlamlı artış ya da azalma saptanmamıştır ($p>0,05$). Ayrıca bu grupta takiplerde Kennedy-osteit skorlarında zamanla artış olduğu izlenmiştir ($p=0,005$). Çalışmamızda sadece İNKS'ler ile yeterli medikal kontrolün sağlanamamasının nedeni çoğu hastanın ilk gelişteki polip evrelerinin ileri derece (sağ taraf:2,33, sol taraf:2,35, bilateral 2,34) olmasından kaynaklı ilacın nazal pasaja dağılımının yetersiz oluşu olabilir.

Doksisiklinin, NPKRS'de potansiyel kullanımı nedeniyle dikkat çeken antimikrobiyal özelliklere ek olarak immünomodülatör etkilere sahip olduğu bulunmuştur. Nazal polipli kronik rinosinüzitte, nazal poliplerde artmış şekilde izlenen ve matriks yeniden şekillenme, ödem ile kronik inflamasyon sürecine katkıda bulunduğu düşünülen matriks metaloproteinaz-9 aktivitesini inhibe etmektedir(72,74).

Doksisiklin uygulamasının ayrıca nazal sekresyonlardaki eozinofilik katyonik protein ve miyeloperoksidaz düzeylerini düşürdüğü bulunmuştur, böylece eozinofil ve nötrofil aktivitesinde azaltma olacağını düşündürmektedir. Doksisiklin, serbest radikallerin zararlı etkilerini azaltmakta, nitrik oksit sentaz düzeylerini düşürür ve TNF-a, IL-1b ve IL-6 dahil olmak üzere proinflamatuvar sitokinleri baskılamaktadır (72,75).

Nazal polipli kronik rinosinüzitdedoksisisiklinin kullanımını araştıran randomize kontrollü bir çalışmada 3 tedavi kolu oluşturulmuştur; 20 gün boyunca alınan metilprednizolon,doksisisiklin ve plasebo. Nazal sekresyonlar ve semptomlar, polip boyutu ve inflamatuvar belirteçler 12 hafta boyunca takip edilmiştir. Metilprednizolon grubunda, ilacı alırken polip boyutunun hızlı ve çarpıcı bir şekilde azaldığını, ancak çalışma süresinin sonunda temel boyutlarına geri döndüğünü, doksisisiklingrubundapolip boyutundaki azalmanın orta düzeyde olduğu ve12 haftaya kadar devam ettiği saptanmıştır. İkincil analizde 2 haftada postnazal drenajda bir azalma göstermesine karşın, bu gelişme diğer takip zaman noktalarında görülmemiştir. Görünür polip boyutunda bir azalmaya rağmen, hasta tarafından bildirilen burun tıkanıklığı skorlarında hiçbir fark görülmemiştir. Benzer şekilde, nazal inspiratuvar tepe akımı veya rinore semptomları ve koku kaybı için doksisisiklin ve plasebo arasında hiçbir fark görülmemiştir.İnflamatuvar belirteçler değerlendirildiğinde, doksisisiklingrubundaeozinofilik katyonik protein ve miyeloperoksidaz düzeylerinin düştüğü bulunmuştur, böylece eozinofil ve nötrofil aktivitesinde azalma olacağı düşünülmüşlerdir (72).

Diğer bir randomize kontrollü çalışmada ise, uygun tıbbi ve cerrahi tedaviye rağmen kalıcı semptomları olan NPKRS hastalarında uzun süreli doksisisiklinin etkinliğini değerlendirilmiştir. Hastalar, 12 haftalık doksisisiklin ve intranazalkortikosteroidlerve nazal irrigasyonlar veya intranazalkortikosteroidler ve nazal irrigasyon alacak şekilde randomize edilmiştir (73).Takipte12 hafta sonra, doksisisiklin grubundaki hastalarda, kontrol grubuna kıyasla semptomların ve nazal endoskopinin önemli ölçüde iyileştiği görülmüştür. Ayrıca, Samter's triadı, astımı ve yüksek serum IgE seviyeleri olan hastaların SNOT-20 skorlarında klinik olarak anlamlı iyileşme gösterme olasılığının daha düşük olduğunu bulmuşlardır. Bu sonuç alerji veya eozinofilili saptanan NPKRS hastalarında doksisisiklin tedavisine daha az yanıt alınabileceğindüşündürmüştür.

Literatürde doksisisiklininKRS'deki etkinliği hücresel düzeyde ve klinik olarak araştırmış birçok çalışma bulunmaktadır. Hücre düzeyinde doksisisiklin antibiyotiklerin proenflamatuvarsitokin ve interlökinleri baskılayarak antienflamatuvar etki ile fizyopatolojik sürece olumlu katkısı olduğu saptanmıştır. Doksisisiklin tedavisinin klinik semptom ve bulgular üzerine etkisini inceleyen çalışmalarda ise polip boyutunda anlamlı azalmaya karşın semptomlarda anlamlı oranda saptanmamıştır.

Çalışmamızdadoksisisiklin tedavisi İNKS'yeek olarak 2 ay süreyle verilmiştir.

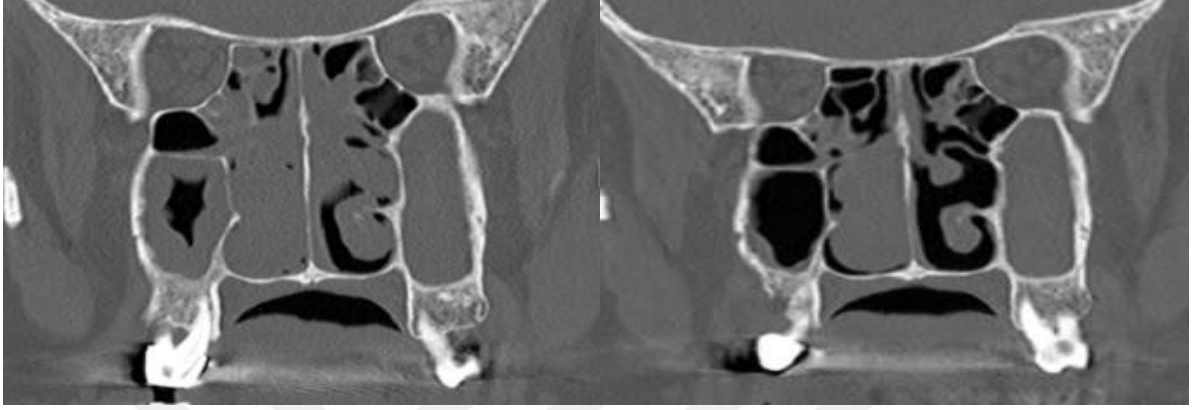
İntranazal kortikosteroid ile birlikte doksisisiklin kullanan hastalarda sol taraf polip ($p=0,010$), sağ taraf polip ($p=0,049$) ve bilateral polip evrelerinde ($p<0,001$) ve Lund- Mackey skorlarındaki anlamlı derecede azalma görülmüştür ($p=0,049$). Kennedy-osteit skorlarındaki değişimler incelendiğinde ise anlamlı derecede değişim izlenmemiştir ($p>0,05$). Ayrıca çalışmamızda literatürle uyumlu olarak polip boyutunda anlamlı azalmaya karşın SNOT-22 ile değerlendirilen semptom skorlarında azalma izlenmemiştir.

Makrolid tedavisinin etkinliğini değerlendiren farklı çalışmalarda, önce ve sonra görüntüleme bulgularını değerlendirilmiş ve hastaların çoğunda iyileşme görülmüştür (61,116,117,118,119). Bildirilen hastaların hiçbirinde görüntüleme bulgularında kötüleşme görülmemiştir. Suzuki ve ark., BT'deki sinüs opasifikasyonu yüzdesini ölçerek, Roksitromisin ile tedavi sonrası 10 hastada maksiller, etmoid, sfenoid ve frontal sinüslerin havalanmasında anlamlı derece gelişme olduğunu görmüşlerdir (61). Rhee ve ark. makrolid ile tedavi edilen hastalarda düşük viskozite ve daha sıvı mukusa sahip bir mukoza olması gibi çeşitli fiziksel özelliklerinde iyileşme bulmuştur (120).

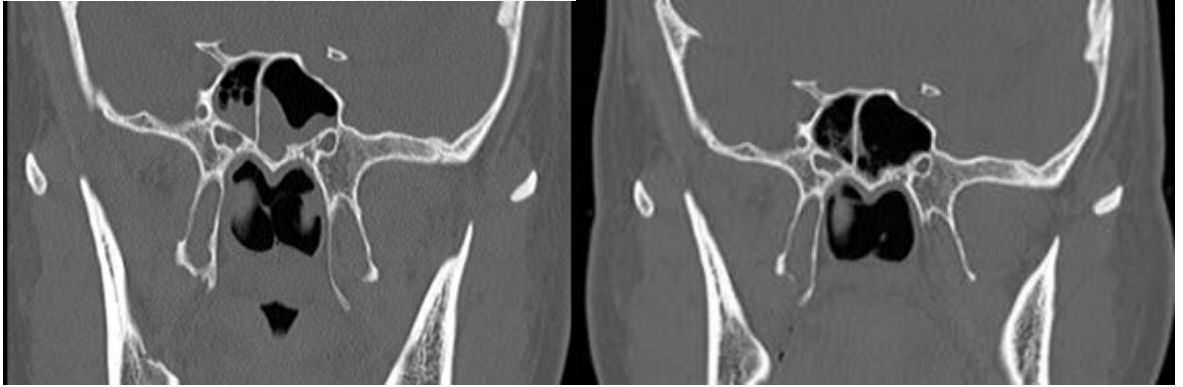
Klaritromisinin NPKRS ve NPSKRS hastalarındaki etkinliğini inceleyen bir çalışmada 66 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar iki grupta toplanmıştır; grup 1 İNKS (budesonid) alanlar ve grup 2 İNKS (budesonid) ile birlikte klaritromisin alanlar (121). Grup 1'deki koku azalması ve grup 2'deki yüz ağrısı haricinde, her iki grupta da 3 aylık tedaviden sonra tüm semptom skorları önemli ölçüde azalmıştır. İlacın ilk ayından sonra, burun tıkanıklığı, burun akıntısı ve genel semptomlar için VAS skorları önemli ölçüde azalmıştır ve bu azalma sonraki 2 ay boyunca devam etmiştir. Her iki tedaviden sonra SNOT-22'ye göre her iki tedavi kolunda da yaşam kalitesi artmış olarak izlenmiştir. Nazal endoskop ve BT taraması ile değerlendirildiği üzere iki grupta da poliplerin boyutları ve mukozal ödem 3 aylık tedaviden sonra önemli ölçüde azalmıştır. Lund-Mackey skoru, 3 aylık tedaviden sonra her iki grupta da önemli ölçüde azalmıştır. İkinci grubun puanı, birinci gruba göre daha yüksek olmasına rağmen gruplar arasındaki farklılıklar anlamlı olarak saptanmamıştır. Makrolid grubu antibiyotiklerin NPKRS yönetiminde kullanımı ile ilgili olumlu sonuçların varlığının yanında, yeterli kanıt düzeyine henüz ulaşılammıştır.

Çalışmamızda ise İNKS ve makrolid antibiyotik kullanan hastalarda ölçüm zamanlarına göre sol taraf polip, sağ taraf polip ve toplam polip boyutlarındaki değişimler istatistiksel olarak anlamlı değil iken ($p>0,05$) iken Lund- Mackey skorlarının anlamlı olarak azaldığı görülmüştür ($p=0,045$). Bu grupta Kennedy-osteit skorlarındaki değişimler

incelendiğinde ise anlamlı oranda artış olduğu görülmüştür ($p=0,005$). SNOT-22 değerlerindeki değişime bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).



Resim 1. Aynı hastaya ait ilk (sağ) ve son (sol) koronal PNSBT kesitleri incelendiğinde takiplerde Lund-Mackey skorunun azaldığı izlenmekte



Resim 2. Aynı hastaya ait ilk (sağ) ve son (sol) koronal PNSBT kesitleri incelendiğinde Kennedy-osteitskorunun değişmediği izlenmekte

Çalışmamızda hastaları İNKS, İNKS ile makrolid antibiyotik ve İNKS ile doksisisiklin antibiyotik kullanılan gruplar olarak üç ayrı medikal tedavi grubunda ele alınmıştır. Tüm hastalar tedavi gruplarına ayırılmadan değerlendirildiğinde, takiplerinde yapılan endoskopik polip evreleri incelendiğinde polip evrelerindeki değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Tedavi grupları arasında SNOT-22 skoru değişimleri açısından fark görülmemiştir ($p>0,05$). İntranazal kortikosteroid ile makrolid antibiyotik kullanan hastalar ve İNKS ile doksisisiklin antibiyotik kullanan hastalarda Lund-Mackey skorlarında

anlamli oranda azalma saptanmıştır ($p=0,045$, $p=0,049$). Sadece İNKS kullanan hastalarda ise Lund-Mackey skorlarında anlamli artış ya da azalma saptanmamıştır ($p>0,05$). Sadece intranazal kortikosteroid ($p=0,016$) ve İNKS ile birlikte makrolid kullanan grupta($p=0,005$) Kennedy-osteit skorlarında zamanla artış olduğu görülmüştür. Diğer tedavi gruplarında osteit skorlarında artış izlenirken, doksisisklin grubunda bu artışın izlenmemesi bu grupta tedavi etkinliğinin değerli bir sonucu olarak görülmektedir. Hasta grubumuzda doksisisklin tedavisinin osteit formasyonu gelişimini azaltmasa da ilerlemesinin önüne geçtiğini söyleyebilmekteyiz.

Komplike olmayanNPKRS'li yetişkin hastalar için yakın zamanda yapılan bir çalışmada, en az sekiz haftalık bir İNKS'ye ek olarak kısa süreli sistemik kortikosteroid veya ya geniş spektrumlu / kültüre yönelik kısa süreli sistemik antibiyotik veya uzun süreli sistemik düşük doz antiinflamatuvar antibiyotik kullanımı sonrası toplam SNOT-22 puan ≥ 20 olan hastalara FESC önerilebileceği belirtilmiştir. Bu kriterler minimum eşik olarak kabul edilmiştir ve kriteri karşılayan tüm hastaların ameliyat olmasigerekmediği bildirilmiştir.Ancak bunların uygulanması gereksiz cerrahi ve uygulama çeşitliliğini azaltmaktadır. Bu kriterlerin uygulandığı ve sonuçlarının geriye dönük olarak incelendiği çok merkezli bir kohort çalışmasında cerrahinin 'uygunsuz' kabul edildiği hastaların postoperatif yaşam kalitelerinde önemli ölçüde daha az iyileşme bildirdikleri bulunmuştur (122). İtranazal kortikosteroid tedavisinin yanına eklenecek olan düşük doz doksisisklin tedavisi ile rekürren cerrahilerin azalacağını düşünmekle birlikte bu konuda yapılacak daha fazla sayıda ileriye dönük kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Uluslararası kılavuzlarda belirtildiği üzere, uzun süreli antibiyotikler ile ilgili mevcut literatürdeki çelişkili kanıtlarve yan etkilere ilişkin endişeler ve tıbbi tedavinin bir parçası olarak dahil edilip edilmeyeceği konusunda farklılık göstermektedir(4). Çalışmamızda antibiyotik tedavisi verilen gruplarda önceki literatürde önerildiği gibi düşük dozda verilen antibiyotik tedavisinde herhangi bir yan etkiye rastlanılmamıştır

Glukotikoidlerin NPKRS tedavisinde diğer bir kullanım şekli de intrapolip enjeksiyondur. Bu uygulama şekli ile sistemik yan etkiler olmadan daha yüksek lokal konsantrasyonlar elde edilmeye çalışılmaktadır. Becker ve ark. intrapolipsteroid enjeksiyonu ile tedaviye bağlı komplikasyon oranının, FESC yapılan hastalara göre (%8,7) anlamli olarak daha düşük (%0,06) olduğunu göstermiştir. Polip içi steroid enjeksiyonu sonrası geçici diplopi epizodu rapor edilmiştir. Ayrıca, revizyon FESC ihtiya ının, tek

başına cerrahi olanlara kıyasla, cerrahi ve polip içi steroid enjeksiyonu yapılanlar için önemli ölçüde daha düşük olduğunu göstermişlerdir (44). Moss ve ark., konka veya nazal polip içine steroid enjeksiyonu yapılan KRShastalarının%84'ündesteroid enjeksiyonundan sonra klinik iyileşme bildirmiştir. Bir hastada sol taraflı polipe enjeksiyon sırasında tek taraflı görme azalması izlenmiş ancak görme kendiliğinden düzelmiştir (45).

Çalışmamızda takipte yeterli iyileşme göstermeyen ve intrapolip enjeksiyonu kabul eden 11 hastaya (%15,3) hastaya triamsinolon enjeksiyonu yapılmıştır. Hastalarda triamsinolon enjeksiyonu sonrası kısa dönem semptomlarda rahatlama belirtilmiş olsa da uzun dönem takiplerinde bu etkinin devam etmediği izlenmiştir. Triamsinolon enjeksiyonu yapılan hastalarda yapılmayanlara göre polip evreleri, SNOT-22, Lund-Mackey ve Kennedy osteit skorlarında anlamlı bir değişim saptanmamıştır. Bununla birlikte çalışmamızda triamsinolon enjeksiyonu yapılan hastalarda herhangi bir komplikasyon görülmemiştir.

Retrospektif olarak yapılan bir çalışmada medikal tedaviden sonra FESC geçiren 134 NPKRS hastası kaydedildiği bir çalışmada hastalar dört gruba ayrılmıştır: eozinofilik olmayan NPKRS, hafif eozinofilik NPKRS, orta derecede eozinofilik NPKRS ve şiddetli eozinofilik NPKRS. Hastalar ameliyattan 1 yıl sonra prognostik faktörler açısından değerlendirilerek iki grupta incelenmiştir: hastalık kontrollü ve hastalık kontrolsüz grup. Bulgular: eozinofilik olmayan NPKRS ve eozinofilik NPKRS grupları arasında hastalık kontrol durumu açısından anlamlı fark görülmemiştir. Yaş, Lund-Mackay BT skorları, global osteit skorları, doku nötrofil sayısı ve doku eozinofil sayısı hastalık kontrol durumuyla ilişkilendirilmiştir. Eozinofilik olmayan NPKRS grubunun alt grup analizinde, sadece yüksek doku nötrofil sayısı hastalık kontrol durumu ile ilişkiliyken, eozinofilik NPKRS grubu için genç yaş, yüksek Lund-Mackay BT skorları, yüksek global osteit skorları ve yüksek doku ve kan eozinofil sayıları hastalık kontrol durumu ile ilişkilendirilmiştir. Daha kötü hastalık kontrol durumuna sahip hastalar, eozinofilik olmayan grubun alt grup analizinde daha yüksek doku nötrofil sayılarına sahip iken doku eozinofil sayısı daha yüksek olan hastaların daha kötü hastalık kontrol durumu sergileme eğiliminde olduğu görülmüştür. Ek olarak, eozinofilik grupta, genç yaş, yüksek Lund-Mackay BT skorları, yüksek global osteit skorları ve yüksek kan eozinofil sayısının daha kötü hastalık kontrol durumu ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur (123).

Bu çalışmalardaki bulguların aksine, Zuo ve ark. EKRS olmayan gruptaki ortalama etmoid osteit indeksinin EKRS 'dekinden anlamlı derecede yüksek olduğunu

bildirmişlerdir(124).

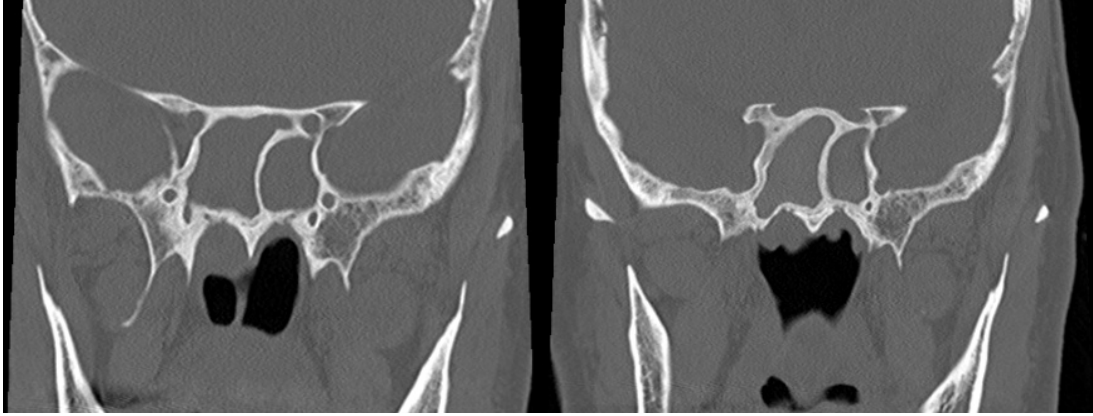
Çalışmamızda hastalık kontrolü değerlendirilmesinde Kennedy osteit skoru ve Lund Mackey skoru kullanılmıştır, fakat eozinofili düzeyi, sadece takipte opere olan 20 hastada saptanabilmiştir. Takip sırasında opere olan hastaların ameliyat patolojisi incelendiğinde 2 (%12,5) 'sinde hiçeozinofili saptanmamış, 6 (%37,5) 'sındaorta dereceli eozinofili saptanırken, 8 (%50)'sinde şiddetli eozinofilisaptanmıştır. İlkvizitteki bilateral polip evreleri, şiddetli eozinofili grubundaki hastalarda, eozinofili olmayan hasta grubunun değerlerinden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0,035$). Sağ ve sol taraf polip boyutları arasında ve orta şiddetli eozinofili grubuyla diğer gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Eozinofili grupları arasında karşılaştırma yapıldığında SNOT-22 skorları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Eozinofili saptanmayan hasta grubu sayısı çok az olduğu için istatikselsel olarak Lund-Mackey ve Kennedy-osteit skorları ile karşılaştırma yapılamamıştır.

Kronik rinosinüzit hastalarında hastalık yaygınlığının bir göstergesi olan osteit, insidansını belirlemek için histolojik ya da radyolojik olarak değerlendirmeler yapılan çalışmalar bulunmaktadır. Radyoloji kullanarak insidansı bildiren üç çalışma bulunmaktadır. Lee (The Kennedy Osteitis Score) ve Snidvongs ve Geogalas (The Global Osteitis Scoring Scale) tarafından kullanılan farklı radyolojik kriterler, toplam KRS popülasyonu için farklı insidans oranlarının çıkmasına neden olmuştur (sırasıyla %36, %51, %64) (51,126,127). Huang ve ark., Geogalas ve ark., Cho ve ark., Kim ve ark- ve Snidvongs ve ark. tarafından yapılmış geniş prospektif çalışmalar bir kez daha yüksek osteitik skorlar ile daha yüksek hastalık şiddeti arasındaki istatistiksel olarak anlamlı ilişkiyi yeniden teyit etmiştir(125,127, 128,129).

Kronik Rinosinüzit olan toplam 190 yetişkin hastanınprospektifolarakosteit açısından değerlendirildiği bir çalışmada osteitli hastaların ($n = 79$), osteiti olmayan hastalara göre daha yüksek nazal polipprevalansı,astım, aspirinintoleransı, FESC öyküsü (her ikisi de $p < 0.001$) ve önemli ölçüde daha kötü BT, endoskopi ve koku alma skorlarına (tümü $p < 0.001$) sahip olduğunu görmüşlerdir. Osteitin daha kötü hastalık şiddetiyle pozitif korelasyonuna dair güçlü kanıtlara rağmen birlikte, bu ilişkinin klinik ciddiyetle ilişkisinin olmadığını savunan çalışmalar da mevcuttur. Görsel analog skala(127), Rinosinüzit Engellilik İndeksi (127,130)Kronik Sinüzit Araştırması (130), Rinosinüzit Sonuç Ölçümünün skala (127), nazal bileşeni ve SNOT-22 (125)gibi çok çeşitli doğrulanmış

araçlar ile yapılan bu çalışmalarda osteit olmayan hastalara kıyasla osteitli hastalarda daha kötü bir baseline yaşam kalitesi skoru bildirilmemektedir.

Çalışmamızda ilk vizitte hastaların 35'inde (%48,6) osteit olduğu izlenmiştir. Osteit saptanan hastalarda operasyon öyküsü istatistiksel olarak anlamlı oranda fazla bulunmuştur ($p<0,05$). Aynı zamanda osteit saptanan hastaların ilk ve son vizitteki Lund-Mackey skorlarında osteit saptanmayan hastaların Lund-Mackey skorlarına göre istatistiksel olarak anlamlı oranda fazla bulunmuştur ($p=0,037$, $p=0,006$). İntranazal kortikosteroid ve İNKS ile makrolid kullanan hastalarda Kennedy-osteit skorlarında zamanla anlamlı oranda artış saptanmıştır ($p=0,016$, $p=0,005$). İntranazal kortikosteroid ve doksisisiklin antibiyotik kullanan hastalarda Kennedy skorlarında artış olmaması, doksisisiklinin osteit gelişimini durdurduğu yönünde bir umut vadetmektedir.



Resim 3. Aynı hastaya ait ilk (sağ) ve son (sol) koronal PNSBT kesitleri incelendiğinde Kennedy-osteit skorunun arttığı izlenmekte

Sağlıkla ilgili hayat kalitesi değerlendirilmesinde SF-36 anketi sıklıkla kullanılmaktadır. Nazal polipli kronik rinosinüzit hastalarında SF-36 anketi ile hayat kalitesini araştıran Radenne ve arkadaşları kronik rinosinüzit ve hayat kalitesinde düşüş olduğunu saptamışlardır (131). Nazal polipli kronik rinosinüzit ve perennial alerjik rinit hastalarının sonuçları karşılaştırıldığında NPKRS hastalarında hayat kalitesinin daha kötü etkilendiği ortaya konulmuştur. Bu durum anosmi ve burun tıkanıklığının NPKRS'de daha şiddetli izlenmesine bağlanmıştır. Bousquet ve arkadaşları astımın eşlik ettiği NPKRS hastalarında eşlik etmeyen hastalara göre hayat kalitelerinin daha olumsuz etkilendiğini saptamışlardır (132,133).

Yaşam kalitesi değerlendirme ölçeği olarak Chronic Sinusitis Survey ve

RinosinusitisDisabilityIndex'in kullanıldığı Bhandarkar ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada 190 KRS hastası değerlendirilmiştir. Osteit saptanan hastaların, ölçümlerin çoğunda osteitsaptanmayan hastalara göre daha az iyileşme göstermiş olmasına karşın, sadece RinosinusitisDisability Index fiziksel alt ölçeğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (%62,3'e karşı%79.0)(134). Kronik rinosinüzitsemptomlarının şiddetini etkileyen en önemli intrinsik faktörlerden biri cinsiyettir (135,136).Bazı yayınlar KRS'li kadın hastaların erkeklere kıyasla daha şiddetli semptomlar yaşadığını iddia ettiğini bildirmektedir(136,137).

Çalışmamızda hastaların tedavi gruplarına göre SF-36 Kısa yaşam formu puanları dağılımı incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Ancaksemptomların şiddeti mutlaka hastalığın şiddetini yansıtmamaktadır ve çevresel faktörler hastanın semptom şiddeti algısını etkileyebilmektedir (138). Çalışmamızda erkek hastaların Fiziksel Fonksiyon ($p=0,001$), Fiziksel Rol güçlüğü ($p=0,027$) ve Genel sağlık algısı skorları ($p=0,005$), kadın hastaların puanlarından istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Opere olmuş ve olmamış hastalarda SF-36 değerleri karşılaştırıldığında; opere olmamış hastalarda ilk ve son vizitteki genel sağlık algısı puanları, daha önce opere olmuş hastalardan anlamlı derecede fazla bulunmuştur ($p= 0,021$, $p=0,024$).Başlangıçtaosteit saptanan hastalarda enerji ($p=0,019$) ve genel sağlık algısı ($p=0,002$) puanlarında, takiplerdeki değişimosteit saptanmayan hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Diğer puanlardaki değişimler ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Bu ankette yüksek puanların iyi hayat kalitesini yansıttığı göz önüne alındığında opere olmamış hastalarda sağlıkla ilişkili hayat kalitesi opere olmuş hastalardan daha iyi oranda saptanmıştır. Osteit saptanmayan hastalarda tedavi sonucunda hayat kalitesi puanları değişmezken osteit varlığında enerji ve genel sağlık algısı parametrelerinde daha iyi bir hayat kalitesi puanı elde edilmiştir. Bu sonucun hastaların komorbid sağlık durumlarından kaynaklanmış olabileceğini düşünmekteyiz.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda elde ettiğimiz en önemli bulgu İNKS tedavisi ile birlikte kullanılan düşük doz doksisisiklinantibiyoterapisinin anlamlı oranda radyolojik ve klinik iyileşme sağlamış olmasıdır.

Çalışmamızda elde ettiğimiz diğer sonuçlar alt başlıklar halinde sıralanmıştır.

İlk Vizitte Elde Edilen Bulgular

1. Nazal polipli kronik rinosinüzit olan hastalarda erkek cinsiyet daha yüksek oranda saptanmıştır. Tüm hastalara bakıldığında yaş ortalaması $48,69 \pm 15,71$ şeklinde bulunmuştur.
2. Çalışmamızda hastaların %47,1'inde alerji pozitifliği saptanmıştır.Samter'striadı ise %11,1 oranındadır.
3. Çalışmamızda hastaların %58,3'ünün daha önceden FESC geçirme öyküsü vardır. Samter'striadı olanlarda ise %100'nün daha önceden FESC geçirme öyküsü olduğu ortaya konmuştur.
4. Hastaların %27,8'si takip sırasında opere olmuştur. Hastanemizde opere olan hastaların patoloji örneklerinde %12,5 hiç eozinofili saptanmamış %37,5 orta dereceli eozinofili saptanırken, %50 şiddetli eozinofili saptanmıştır.
5. Çalışmamızda hastaların ilk vizitteki erkek hastaların yaşam kalitesi alt boyutlarından fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü ve genel sağlık algısı skorları, kadın hastaların puanlarından anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.
6. Çalışmaya alınan hastaların polip boyutlarına bilateral bakıldığında ilk vizitteki polip evreleri ortalamaları $2,34 \pm 0,79$, ikinci vizitteki polip evreleri ortalamaları $2,05 \pm 0,81$,

üçüncü vizitteki polip evreleri ortalamaları $2,04 \pm 0,78$ olarak saptanmıştır.

Farklı Klinik Durumlara (Alerji, Samter, Operasyon Öyküsü, Eozinofili, Osteit) Göre Karşılaştırmalar

1. Alerji saptanmayan hastalarda polip boyutlarında ve Lund Mackey skorlarında azalma izlenirken, alerji olan hastalarda bu azalma izlenmemiştir. Hem alerji olan hem de alerji olmayan hastalarda Kennedy-osteit skorları artmış olarak izlenmiştir.
2. Samter'striadı varlığına göre polip evreleri, SNOT-22 skorları, Lund-Mackey ve Kennedy-Osteit skorları dağılımında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.
3. Hastaların operasyon öyküsü Samter'striadı olanlarda anlamlı oranda yüksek bulunmuştur.
4. Samter'striadı olmayan hastalarda polip evrelerinde ve Lund-Mackey skorlarında anlamlı azalma saptanırken, Kennedy-osteit skorlarında anlamlı artış saptanmıştır. Samter'striadı olan hastalarda ise incelenen parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı değişim saptanmamıştır.
5. Daha önce opere olmuş hastalar, daha önce opere olmamış hastalarla karşılaştırıldığında ilk vizitteki SNOT-22 ($p=0,020$), ilk ve son vizitteki Lund Mackey ve Kennedy osteit skorları opere olmamış hastalardan anlamlı oranda yüksek bulunmuştur.
6. Opere olmamış ve daha önce opere olmuş hastalarda tedavi ile sağ taraf ve bilateral polip evrelerinde anlamlı oranda azalma saptanmıştır. Daha önce opere olmuş hastalarda Lund Mackey ve Kennedy osteit skorlarında anlamlı oranda artış saptanmıştır.
7. Opere olmamış hastaların ilk ve son vizitte yaşam kalitesi alt boyutlarından olan genel

sağlık algısı puanları, daha önce opere olmuş hastaların puanlarından anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

8. Takip sırasında operasyon olan hastalarda sol ve bilateral polip evreleri, takip sırasında opere olmayan hastalarda sağ ve bilateral polip evrelerinde azalma anlamlı bulunmuştur. Takipte opere olmuş hastalarda SNOT-22, Lund-Mackey skorlarında azalma ve Kennedy-osteit skorlarında artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Takipte opere olmamış hastalarda SNOT-22 ve Kennedy osteit skorlarında artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.
9. Şiddetli eozinofili saptanan hastaların 1.vizitteki bilateral polip boyutları, eozinofili olmayan hastalardan anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Takip sonucunda 2. ve 3. vizitlerde bu gruplar arasında polip boyutları arasında farklılık izlenmemiştir.
10. Şiddetli eozinofili saptanan hastalarda ilk vizitteki bilateral polip evreleri 2. ve 3.vizitteki polip evrelerinden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.
11. Başlangıçta osteit olan hastalarda SF-36 kısa yaşam formunun alt boyutu olan enerji ve genel sağlık algısı puanlarında anlamlı oranda artış saptanmıştır.
12. Başlangıçta osteit varlığına göre karşılaştırma yapıldığında, ilk ve son vizitteki Lund-Mackey skorları osteit olan hastalarda daha yüksek bulunmuştur.
13. Başlangıçta osteit saptanan hastalarda operasyon öyküsü daha yüksek oranda saptanmıştır.

Tedavi Gruplarına Göre Bulgularımız

1. Tüm hastalar tedavi gruplarına ayrılmadan değerlendirildiğinde, hastaların kontrollerinde sol taraf, sağ taraf ve bilateral polip evrelerindeki azalma anlamlı bulunmuştur.
2. İntranazal kortikosteroid ile birlikte doksisisiklin kullanan hastaların sol taraf, sağ taraf ve bilateral polip evrelerindeki azalma anlamlı bulunmuştur. Diğer iki grupta ise ölçüm zamanlarına göre sol taraf polip, sağ taraf polip ve toplam polip evrelerindeki değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.
3. Yalnızca İNKS ve İNKS ile makrolid antibiyotik kullanan hastalarda Kennedy-osteit

skorlarında anlamlı oranda artış saptanmıştır.

4. İntranazal kortikosteroid ve makrolid antibiyotik kullanan hastalarda Lund-Mackey skorlarında anlamlı oranda azalma saptanmıştır. İntranazal kortikosteroid ve Doksisisiklin antibiyotik kullanan hastalarda Lund-Mackey skorlarındaki azalma anlamlı bulunmuştur.
5. Hastaların tedavi protokollerine göre alerji durumu, Samter's triadı, operasyon öyküsü, takipte opere olma durumu, eozinofili ve kurtarma tedavisi yapılma dağılımı incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Gruplar homojen dağılmıştır.
6. Hastaların tedavi gruplarına göre SF-36 puan dağılımlarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.
7. Kurtarma tedavisi olarak triamsinolon enjeksiyonuyapılanlarda 2.ve 3. vizitteki bilateral polip evreleri ve ilk vizitteki SNOT-22 skorları, kurtarma tedavisi yapılmayan hastalara göre anlamlı oranda yüksek bulunmuştur.

Elde edilen çalışma sonuçları doğrultusunda;

Çalışma grubumuzda elde ettiğimiz bulgular nazal polipli kronik rinosinüzit hastalarında düşük doz doksisisiklin tedavisinin klinik ve radyolojik iyileşme sağlayabileceğini göstermektedir. Nazal polipli kronik rinosinüzitte daha fazla hasta sayısı içeren gruplarla daha uzun süre izlem yapılacak randomize kontrollü çalışmalar ile medikal tedavi algoritması yeniden düzenlenmesi önerilebilir. Böylece NPKRS hastalarının hayat kalitesi artırılarak, tekrarlı cerrahilere ve semptomların kronik sürecine bağlı morbidite, komplikasyon ve iş gücü kaybı azaltılabilir.

ÖZET

KLİNİĞİMİZDE GÖRÜLEN NAZAL POLİPLİ KRONİK RİNOSİNÜZİT HASTALARININ UZUN DÖNEM SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Başlık: Kliniğimizde Görülen Nazal Polipli Kronik Rinosinüzit Hastalarının Uzun Dönem Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Amaç: Nazal polipli kronik rinosinüzit tedavisinde kullanılan uzun dönem antibiyotik tedavisinin etkinliğini değerlendirmek ve yaşam kalitesine olan etkisini belirlemektir.

Yöntem: Çalışmaya NPKRS tanısı konulan erişkin 72 hasta dahil edilmiştir. Hastalar altı aylık takip döneminde üç kez değerlendirilmiş ve sonuçlar istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. İlk ve son değerlendirmeler nazal endoskopiye de içeren KBB muayenesi SNOT-22, SF-36 anketleri, Lund–Mackey skoru ve Kennedy-osteit skoru ile yapılmıştır. İlk vizit sırasında Prick testi uygulanmıştır. Hastalar aldıkları tedavilere göre üç gruba ayrılmıştır; sadece İNKS (grup 1), İNKS ve makrolid grubu antibiyotik (grup 2), İNKS ve doksisisiklin grubu antibiyotik (grup 3). Antibiyotikler sekiz hafta düşük doz olarak kullanılmıştır. Tüm hastalar ek olarak nazal irrigasyon uygulamıştır. Tedaviden fayda görmeyen hastalara intrapolip triamsinolon enjeksiyonu yapılmıştır. Takip sırasında opere edilen hastaların doku örnekleri eozinofili açısından değerlendirilmiştir. İlk vizitte hastaların 35’inde (%48,6) osteit olduğu izlenmiştir.

Bulgular: Çalışmamıza katılan 72 hastanın; 43’ü (%59,7) erkek, 29’u (%40,3) kadın cinsiyette saptanmıştır. Yaş ortalamaları; erkek cinsiyette 47,67 ±16,26, kadın cinsiyette 50,21 ±15, tüm hastalara bakıldığında 48,69± 15,71 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda 72 hastanın 68’ine deri Prick testi yapılmış 32 (%47,1) ’sinde pozitif olduğu görülmüştür.

Samter's triadı tüm hasta grubunda 8 kişide (%11,1) saptanmıştır.

Grup 3'te polip evrelerinde azalma saptanırken ($p<0,05$), Kennedy-osteit skorlarında anlamlı derecede değişim izlenmemiştir ($p>0,05$). Grup 2 ve grup 3'te Lund-Mackey skorlarında azalma anlamlı bulunmuştur ($p=0,045$, $p=0,049$). Grup 1'de ise Lund-Mackey skorlarında anlamlı değişim saptanmamıştır ($p>0,05$). Grup 1 ($p=0,016$) ve grup 2'de ($p=0,005$) Kennedy-osteit skorlarında zamanla artış olduğu görülmüştür. Tedavi grupları arasında SNOT-22 skoru ve SF-36 puanları değişimleri açısından fark görülmemiştir. Triamsinolon enjeksiyonu yapılan hastalarda yapılmayanlara göre polip evreleri, SNOT-22, Lund-Mackey ve Kennedy-osteit skorlarında anlamlı bir değişim saptanmamıştır.

Sonuç: Çalışmamızda NPKRS hastalarında düşük doz verilen doksisisiklin tedavisi ile klinik ve radyolojik iyileşmenin diğer gruplardan daha iyi olduğu saptanmıştır. Nazal polipli kronik rinosinüzitte daha fazla hasta sayısı içeren gruplarla daha uzun süre izlem yapılacak çalışmaların medikal tedavi algoritmasının düzenlenmesine katkısı olacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Doksisisiklin, Lund-mackey, Makrolid, Nazal polip, Osteit,

ABSTRACT

EVALUATION OF LONG-TERM RESULTS OF CHRONIC RHINOSINUSITIS PATIENTS WITH NASAL POLYP IN OUR CLINIC

Subject: Evaluation of Long-Term Outcomes of Chronic Rhinosinusitis Patients with Nasal Polyps in Our Clinic

Objective: To evaluate the effectiveness of long-term antibiotic therapy used in the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps and to determine its effect on quality of life.

Method: 72 adult patients diagnosed with NPCRS were included in the study. The patients were evaluated three times during the six-month follow-up period and the results were compared statistically. Initial and final evaluations were made with ENT examination including nasal endoscopy, SNOT-22, SF-36 questionnaires, Lund–Mackay score, and Kennedy-osteitis score. Prick test was applied during the first visit. The patients were divided into three groups according to the treatments they received; only INS (group 1), INS and macrolide group antibiotics (group 2), INS and doxycycline group antibiotics (group 3). Antibiotics were used as low dose for eight weeks. All patients additionally applied nasal irrigation. Intrapolymp injection of triamcinolone was administered to patients who did not benefit from the treatment. Tissue samples of patients who were operated during follow-up were evaluated for eosinophilia. At the first visit, osteitis was observed in 35 (48.6%) of the patients.

Results: Of the 72 patients who participated in our study; 43 (59.7%) were male and 29 (40.3%) were female. Average age; It was found to be 47.67 ± 16.26 in male gender, 50.21 ± 15 in female gender, and 48.69 ± 15.71 in all patients. In our study, skin prick test was performed on 68 of 72 patients and it was found to be positive in 32 (47.1%). Samter's triad was detected in 8 patients (11.1%) in the entire patient group.

While a decrease in polyp stages was detected in Group 3 ($p<0.05$), no significant change was observed in Kennedy-osteit scores ($p>0.05$). A significant decrease in Lund-Mackey scores was found in group 2 and group 3 ($p=0.045$, $p=0.049$). There was no significant change in Lund-Mackey scores in Group 1 ($p>0.05$). In group 1 ($p=0.016$) and group 2 ($p=0.005$), Kennedy-osteit scores increased over time. There was no difference between the treatment groups in terms of changes in SNOT-22 score and SF-36 scores. There was no significant change in polyp stages, SNOT-22, Lund-Mackey and Kennedy-osteit scores in patients who received triamcinolone injection compared to those who did not.

Conclusion: In our study, it was determined that clinical and radiological improvement was better with low-dose doxycycline treatment in NPCR patients than in other groups. We think that studies in which groups with a larger number of patients will be followed for a longer period of time in chronic rhinosinusitis with nasal polyps will contribute to the regulation of the medical treatment algorithm.

KeyWords: Doxycycline, Lund-mackey, Macrolide, Nasal polyp, Osteitis,

KAYNAKLAR

1. Önerci, M. Nazal polipozis. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Basımevi, 2006:9-162.
2. Dursun E, Samim E, Korkmaz H, Bayızü UK, Akmansu H, Özeri C. Nazal polipozisli olgularda endoskopik sinüs cerrahisi. KBB ve BBC Dergisi, 1998; 6: 71-80.
3. 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, Price D, Riechelmann H, Schlosser R, Senior B, Thomas M, Toskala E, Voegels R, Wang de Y, Wormald PJ. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. Rhinology. 2012 Mar;50(1):1-12.
4. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps. Rhinology, 2020;58(Suppl S29):1-464.
5. Johansson L, Akerlund A, Holmberg K, Melen I, Bende M. Prevalence of nasal polyps in adults: the Skovde population based study. Ann Otol Rhinol Laryngol, 2003;112:625-9.
6. Klossek JM, Neukirch F, Pribil C, Jankowski R, Serrano E, Chanal I, El Hasnaoui A. Prevalence of nasal polypsis in France: a cross-sectional, case-control study. Allergy, 2005 60(2):233-7.
7. Larsen PL, Tos M. Origin of nasal polyps: an endoscopic autopsy study. Laryngoscope. 2004 Apr;114(4):710-9. Davidson A, Hellquist HB. The so-called 'allergic' nasal polyp. ORL, 1993;55:30-5.
9. Kitapçı F, Muluk NB, Atasoy P, Koç C. Nazal polipler. Van Tıp Dergisi, 2005;12(3):212-222.
10. Haraldstad K, Wahl A, Andenæs R, Andersen JR, Andersen MH, Beisland E, Borge CR, Engebretsen E, Eisemann M, Halvorsrud L, Hanssen TA, Haugstvedt A, Haugland T, Johansen VA, Larsen MH, Løvereide L, Løyland B, Kvarme LG, Moons P, Norekvål TM, Ribu L, Rohde GE, Urstad KH, Helseth S; LIVSFORSK network. A systematic

review of quality of life research in medicine and health sciences. Qual Life Res. 2019 Oct;28(10):2641-2650.

11. Settipane GA. Epidemiology of Nasal Polyps. In: Settipane GA, Lund VJ, Bernstein JM, Tos M (eds). Nasal polyps: Epidemiology, Pathogenesis and Treatment, Oceanside Publications, Rhode Island: Inc Providence, 1997:17.
12. Mullol J, Picado C. Rhinosinusitis and nasal polyps in aspirin-exacerbated respiratory disease. Immunology Allergy Clin North Am 2013;33:163-76.
13. Stevens WW, Peters AT, Hirsch AG, Nordberg CM, Schwartz BS, Mercer DG, Mahdavinia M, Grammer LC, Hulse KE, Kern RC, Avila P, Schleimer RP. Clinical Characteristics of Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps, Asthma, and Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. J Allergy Clin Immunol Pract, 2017;5(4):1061-1070.
14. Atan D, Özcan KM, Köseoğlu S, İkinciogulları A, Çetin MA, Ensari S, Dere H. Nazal polipte yeni öngörücü parametreler: Nötrofil lenfosit oranı ve trombosit lenfosit oranı. Kulak Burun Bogaz İhtisas Dergisi, 2015; 25(2):97-101.
15. Caye-Thomasen P, Hermansson A, Tos M, Prellner K. Pt. pathogenesis-a histopathological study in experimental otitis media. Acta Otolaryngol (Stockh), 1995;115:76-82.
16. Tos M, Mogensen C. Pathogenesis of nasal polyps. Rhinology, 1977; 15:87-95.
17. Lavezzi A, Mantovani M, Cazzullo A, Turconi P, Mattun p53 over-expression and its correlation with PCNA index in nasal polyps. Rhinology, 1999;37:160-3.
18. Okur E, İnanç F, Yıldırım İ, Kılıç MA, Kılınç M. Nazal mukoz ve nazal polip dokularında nitrik oksit düzeyleri KBB-Forum, 2005;4(3):136-139.
19. Nomura K, Obata K, Keira T, Miyata R, Hirakawa S, Takano K, Kohno T, Sawada N, Himi T, Kojima T. Pseudomonas aeruginosa elastase causes transient disruption of tight junctions and down regulation of PAR-2 in human nasal epithelial cells. Respir Res. 2014;15(1):21.
20. Van Zele T, Gevaert P, Watelet JB, Claeys G, Holtappels G, Claeys C, van Cauwenberge P, Bachert C. Staphylococcus aureus colonization and IgE antibody formation to enterotoxins

is increased in nasal polypsis. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(4):981-3.

21. Bachert C, Gevaert P, Holtappels G, Johansson SG, vanCauwenberge P. Total and specific IgE in nasal polyps is related to local eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol*, 2001; 07:607–14.
22. Abreu NA, Nagalingam NA, Song Y, Roediger FC, Pletcher SD, Goldberg AN, Lynch SV. Sinus microbiome diversity depletion and *Corynebacterium tuberculosae* enrichment mediates rhinosinusitis. *Sci Transl Med*. 2012 Sep 12;4(151):151ra124.
23. Ünal ÖF, Önerci M. Nazal Polip. *Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi*, 1994; 2, 260-261.
24. Brook CD, Kuperstock JE, Rubin SJ, Ryan MW, Platt MP. The association of allergic sensitization with radiographic sinus opacification. *Am J Rhinol Allergy*, 2017;31:12-5.
25. Kirsch CFE, Bykowski J, Aulino JM, et al. ACR Appropriateness Criteria((R)) Sinonasal Disease. *J Am Coll Radiol*, 2017;14:550-9.
26. Younis RT, Anand VK, Davidson B. The role of computed tomography and magnetic resonance imaging in patients with sinusitis with complications. *Laryngoscope*, 2002;112:224-9.
27. Lund VJ, Kennedy DW. Staging for rhinosinusitis. *Otolaryng –Head & Neck Surg*, 1997;117:S35-40.
28. Kim DH, Seo Y, Kim KM, Lee S, Hwang SH. Usefulness of Nasal Endoscopy for Diagnosing Patients With Chronic Rhinosinusitis: A Meta-Analysis. *Am J Rhinol Allergy*. 2019, 10.1177/1945 892419892157:1945892419892157.
29. Hopkins C, Hettige R, Soni-Jaiswal A, et al. Chronic Rhinosinusitis Outcome Measures (CHROME), developing a core outcome set for trials of interventions in chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 2018;56:22-32.
30. Flores Kim J, McCleary N, Nwaru BI, Stoddart A, Sheikh A. Diagnostic accuracy, risk assessment, and cost-effectiveness of component-resolved diagnostics for food allergy: A

- systematicreview. *Allergy*. 2018;73:1609-21.
31. Lotsch J, Hummel T. A data science-based analysis of seasonal patterns in outpatient presentations due to olfactory dysfunction. *Rhinology*. 2020 Apr 1;58(2):151-157.
 32. Leite SHP, Jain R, Douglas RG. The clinical implications of computerised fluid dynamic modelling in rhinology. *Rhinology*, 2019;57:2-9.
 33. Snidvongs K, Lam M, Sacks R, et al. Structured histopathology profiling of chronic rhinosinusitis in routine practice. *Int Forum All&Rhinology*, 2012;2:376-85.
 34. Jiang N, Kern RC, Altman KW. Histopathological evaluation of chronic rhinosinusitis: a critical review. *Am J of Rhinol&Allergy*, 2013;27:396- 402.
 35. Karakuş MF, Özcan KM, Özcan M, Karakurt SE, Çetin MA, Çolak M, Eravcı FC, Yüksel Y, Titiz A, Ünal A. Does the Change in the Indications of Endoscopic Sinonasal Surgery Continue? Data between 1994-2018. *Turk Arch Otorhinolaryngol*. 2020;58(1):5-9.
 36. Lildholdt T, Rundcrantz H, Lindqvist N. Efficacy of topical corticosteroid powder for nasal polyps: a double-blind, placebo-controlled study of budesonide. *Clin Otolaryngol Allied Sci*, 1995;20(1):26-30.
 37. Pujols L, Mullol J, Torrego A, Picado C. Glucocorticoid receptors in human airways. *Allergy*, 2004;59(10):1042-52.
 38. Vento SI, Vento K, Blomgren K, Hytönen M, Simola M, Malmberg H. Prevention of relapses of nasal polyposis with intranasal triamcinolone acetate after polyp surgery: a prospective double-blind, placebo-controlled, randomised study with a 9-month follow-up. *Clin Otolaryngol*, 2012;37:117-23.
 39. Jorissen M, Bachert C. Effect of corticosteroids on wound healing after endoscopic sinus surgery. *Rhinology*, 2009;47:280-6.
 40. Uhno J, Andersson B, Denburg J, Anderson M, Hitch D, Lapp P, Vanzielegheem M, Dolovich J. A double-blind comparison of intranasal budesonide with placebo for nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol*. 1990 Dec;86(6 Pt 1):946-53.
 41. Mygind N, Pedersen CB, Prytz S, Sørensen H. Treatment of nasal polyps with intranasal beclomethasone dipropionate aerosol. *Clin Allergy*, 1975;5(2):159-64.

42. Weber R, Keerl R, Radziwill R, Schick B, Jaspersen D, Dshambazov K, Mlynski G, Drafi W. Videoendoscopic analysis of nasal steroid distribution. *Rhinology*, 1999;37(2):69-73.
43. Sorensen H, Mygind N, Tygstrup I, Winge Flensborg E. Histology of nasal polyps of different etiology. *Rhinology*. 1977;15(3):121-8.
44. Becker SS, Duncavage JA. The role of steroid injection in the management of sinonasal polyps. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 2008;16(1):38-43.
45. Moss WJ, Kjos KB, Karnezis TT, Lebovits MJ. Intranasal steroid injections and blindness: our personal experience and a review of the past 60 years. *Laryngoscope*, 2015;125(4):796-800.
46. Han JK, Forwith KD, Smith TL, Kern RC, Brown WJ, Miller SK, et al. RESOLVE: a randomized, controlled, blinded study of bioabsorbable steroid-eluting sinus implants for in-office treatment of recurrent sinonasal polyposis. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2014;4:861-70.
47. Cassano P, Marini F, Indraco AS, Curatoli FP. Corticosteroid therapy in the prevention of recurrent post-surgical nasal polyposis. *Acta Otorhinolaryngol Ital*, 1996;16(4):334-8.
48. Rasp G, Kramer MF, Ostertag P, Kastenbauer E. Ein neues System zur Einteilung der Siebbeinpolypose. A new system for the classification of ethmoid polyposis. Effect of combined local and systemic steroid therapy. *Laryngorhinootologie*, 2000;79(5):266-72.
49. Van Camp C, Clement PA. Results of oral steroid treatment in nasal polyposis. *Rhinology*, 1994;32(1):5-9.
50. Soler ZM, Oyer SL, Kern RC, Senior BA, Kountakis SE, Marple BF, Smith TL. Antimicrobials and chronic rhinosinusitis with or without polyposis in adults: an evidence-based review with recommendations. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2013;3(1):31-47.
51. Lees KA, Orlandi RR, Oakley G, Alt JA. The Role of Macrolides and Doxycycline in Chronic Rhinosinusitis. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2020;40(2):303-315.

52. Wallwork B, Coman W, Mackay-Sim A, Greiff L, Cervin A. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of macrolide in the treatment of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*, 2006;116(2):189-93.
53. Ragab SM, Lund VJ, Scadding G. Evaluation of the medical and surgical treatment of chronic rhinosinusitis: a prospective, randomised, controlled trial. *Laryngoscope*, 2004;114(5):923-30.
54. Moriyama H, Yanagi K, Ohtori N, Fukami M. Evaluation of endoscopic sinus surgery for chronic sinusitis: post-operative erythromycin therapy. *Rhinology*, 1995;33(3):166-70.
55. Hashiba M, Baba S. Efficacy of long-term administration of clarithromycin in the treatment of intractable chronic sinusitis. *Acta Otolaryngol Suppl*, 1996;525:73-8.
56. Ichimura K, Shimazaki Y, Ishibashi T, Higo R. Effect of new macrolide roxithromycin upon nasal polyps associated with chronic sinusitis. *Auris Nasus Larynx*, 1996;23:48-56.
57. Luo Q, Chen F, Liu W, Li Z, Xu R, Fan Y, Chen R, Xu Y, Liu Z, Xu G, Fu Q, Zuo K, Shi J, Li H; Nasal Health Group, China (NHGC). Evaluation of long-term clarithromycin treatment in adult Chinese patients with chronic rhinosinusitis without nasal polyps. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 2011;73(4):206-11.
58. Wallwork B, Coman W, Mackay-Sim A, Greiff L, Cervin A. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of macrolide in the treatment of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*, 2006;116(2):189-93.
59. Huang Z, Zhou B. Clarithromycin for the treatment of adult chronic rhinosinusitis: a systematic review and meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2019;9(5):545-555.
60. Yamasaki T, Ichimiya T, Hirai K, Hiramatsu K, Nasu M. Effect of antimicrobial agents on the proliferation of *Pseudomonas aeruginosa* and adherence to mouse tracheal epithelium. *J Chemother*, 1997;9(1):32-7.
61. Suzuki H, Shimomura A, Ikeda K, Oshima T, Takasaka T. Effects of long-term low-

- dose macrolide administration on neutrophil recruitment and IL-8 in the nasal discharge of chronic sinusitis patients. *Tohoku J Exp Med*, 1997;182(2):115-24.
62. Fujita K, Shimizu T, Majima Y, Sakakura Y. Effects of macrolides on interleukin-8 secretion from human nasal epithelial cells. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2000;257(4):199-204.
 63. Majima Y, Kurono Y, Hirakawa K, Ichimura K, Haruna S, Suzaki H, Kawauchi H, Takeuchi K, Naito K, Kase Y, Harada T, Moriyama H. Efficacy of combined treatment with S-carboxymethylcysteine (carbocysteine) and clarithromycin in chronic rhinosinusitis patients without nasal polyp or with small nasal polyp. *Auris Nasus Larynx*, 2012;39(1):38-47.
 64. Videler WJ, Badia L, Harvey RJ, Gane S, Georgalas C, van der Meulen FW, Menger DJ, Lehtonen MT, Toppila-Salmi SK, Vento SI, Hytönen M, Hellings PW, Kalogjera L, Lund VJ, Scadding G, Mullol J, Fokkens WJ. Lack of efficacy of long-term, low-dose azithromycin in chronic rhinosinusitis: a randomized controlled trial. *Allergy*, 2011;66(11):1457-68.
 65. Cervin A, Kalm O, Sandkull P, Lindberg S. One-year low-dose erythromycin treatment of persistent chronic sinusitis after sinus surgery: clinical outcome and effects on mucociliary parameters and nasal nitric oxide. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2002;126(5):481-9.
 66. Fang AF, Palmer JN, Chiu AG, Blumer JL, Crownover PH, Campbell MD, Damle BD. Pharmacokinetics of azithromycin in plasma and sinus mucosal tissue following administration of extended-release or immediate-release formulations in adult patients with chronic rhinosinusitis. *Int J Antimicrob Agents*, 2009;34(1):67-71.
 67. Harder R, Holmquist H, Molander S, Svanström M, Peters GM. Review of Environmental Assessment Case Studies Blending Elements of Risk Assessment and Life Cycle Assessment. *Environ Sci Technol*, 2015;49(22):13083-93.
 68. Ray WA, Murray KT, Hall K, Arbogast PG, Stein CM. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med*, 2012;366(20):1881-90.

69. Svanström H, Pasternak B, Hviid A. Use of azithromycin and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*, 2013;368(18):1704-12.
70. Inghammar M, Nibell O, Pasternak B, Melbye M, Svanström H, Hviid A. Long-Term Risk of Cardiovascular Death With Use of Clarithromycin and Roxithromycin: A Nationwide Cohort Study. *Am J Epidemiol*, 2018;187(4):777-785.
71. Albert RK, Connett J, Bailey WC, Casaburi R, Cooper JA Jr, Criner GJ, Curtis JL, Dransfield MT, Han MK, Lazarus SC, Make B, Marchetti N, Martinez FJ, Madinger NE, McEvoy C, Niewoehner DE, Porsasz J, Price CS, Reilly J, Scanlon PD, Sciurba FC, Scharf SM, Washko GR, Woodruff PG, Anthonisen NR; COPD Clinical Research Network. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med*, 2011;365(8):689-98.
72. Van Zele T, Gevaert P, Holtappels G, Beule A, Wormald PJ, Mayr S, Hens G, Hellings P, Ebbens FA, Fokkens W, Van Cauwenberge P, Bachert C. Oral steroids and doxycycline: two different approaches to treat nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol*, 2010;125(5):1069-1076.
73. Nishi K, Mizuguchi M, Tachibana H, Ooka T, Amemiya T, Myou S, Fujimura M, Matsuda T. [Effect of clarithromycin on symptoms and mucociliary transport in patients with sino-bronchial syndrome]. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi*, 1995;33(12):1392-1400.
74. Watelet JB, Bachert C, Claeys C, Van Cauwenberge P. Matrix metalloproteinases MMP-7, MMP-9 and their tissue inhibitor TIMP-1: expression in chronic sinusitis vs nasal polyposis. *Allergy*, 2004;59(1):54-60.
75. De Schryver E, Derycke L, Calus L, Holtappels G, Hellings PW, Van Zele T, Bachert C, Gevaert P. The effect of systemic treatments on periostin expression reflects their interference with the eosinophilic inflammation in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Rhinology*, 2017;55(2):152-160.
76. Joshi N, Miller DQ. Doxycycline revisited. *Arch Intern Med*, 1997;157(13):1421-8.

77. Sundberg L, Edén T, Ernstson S. Penetration of doxycycline in respiratory mucosa. *Acta Otolaryngol*, 1983;96(5-6):501-8.
78. PintoBezerraSoter AC, Bezerra TF, Pezato R, Teles Abdo TR, Pihan RM, Pinna FR, Gevaert P, vanZelev T, Bachert C, Voegels RL. Prospective open-label evaluation of long-term low-dose doxycycline for difficult-to-treat chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Rhinology*, 2017;55(2):175-180.
79. Hedman J, Kaprio J, Poussa T, Nieminen MM. Prevalence of asthma, aspirin intolerance, nasal polyposis and chronic obstructive pulmonary disease in a population-based study. *Int J Epidemiol*, 1999;28(4):717-22.
80. Franzese CB. The Role of Biologics in the Treatment of Nasal Polyps. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2020;40(2):295-302.
81. Hoy SM. Dupilumab: A Review in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *Drugs*, 2020;80(7):711-717.
82. Scangas GA, Wu AW, Ting JY, Metson R, Walgama E, Shrimme MG, Higgins TS. Cost Utility Analysis of Dupilumab Versus Endoscopic Sinus Surgery for Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps. *Laryngoscope*, 2021;131(1):E26-E33.
83. Renvall U, Lindqvist N. A double-blind clinical study with Morydrin tablets in patients with non-allergic chronic rhinitis. *J Int Med Res*, 1979;7(3):235-9.
84. Parnes SM, Chuma AV. Acute effects of antileukotrienes on sinonasal polyposis and sinusitis. *Ear Nose Throat J*. 2000 Jan;79(1):18-20, 24-5.
85. Mösges R, Spaeth J, Klimek L. Efficacy and tolerability of levocabastine and azelastine nasal sprays for the treatment of allergic rhinitis. *Mediators Inflamm*, 1995;4(7):11-5.
86. Awad OG, Lee JH, Fasano MB, Graham SM. Sinonasal outcomes after endoscopic sinus surgery in asthmatic patients with nasal polyps: a difference between aspirin-tolerant and aspirin-induced asthma? *Laryngoscope*, 2008;

118:1282–6.

87. Hopkins C, Andrews P, Holy CE. Does time to endoscopic sinus surgery impact outcomes in chronic rhinosinusitis? Retrospective analysis using the UK clinical practice research data. *Rhinology*, 2015; 53:18–24.
88. Cakir Cetin A, Kumus O, Keskinoglu P, Sutay S, Ecevit MC. Turkish validation of the Sino-Nasal Outcome Test-22. *Clin Otolaryngol*, 2019;44(4):557-564.
89. Snidvongs K, McLachlan R, Sacks R, Earls P, Harvey RJ. Correlation of the Kennedy osteitis score to clinico-histologic features of chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2013;3:369-75.
90. Lund VJ, Mackay IS. Staging in rhinosinusitis. *Rhinology*, 1993;31:183-4.
91. Fidan D. Sağlığa ilişkin Yaşam Kalitesi Kavramı ve Ölçüm Yöntemleri. *Sağlık ve Toplum*, 2003;13:3-8.
92. Busuttill A, Chandrachud H, Kerr AI, Meudell G. Simple nasal polyps and allergic manifestations. *J Laryngol Otol*, 1978;92(6):477-87.
93. Holopainen E, Mäkinen J, Paavolainen M, Palva T, Salo OP. Nasal polyposis. Relationship to allergy and acetylsalicylic acid intolerance. *Acta Otolaryngol*, 1979;87(3-4):330-4.
94. Sin A, Terzioğlu E, Kokuludağ A, Veral A, Sebik F, Karci B, Kabakçi T. Allergy as an etiologic factor in nasal polyposis. *J Invest Allergol Clin Immunol*, 1997;7(4):234-7.
95. Wilson KF, McMains KC, Orlandi RR. The association between allergy and chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps: an evidence-based review with recommendations. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2014;4(2):93-103.
96. Tan BK, Zirkle W, Chandra R, et al. Atopic profile of patients failing medical therapy for chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2011;1:88–94.
97. Houser SM, Keen K. The role of allergy and smoking in

- chronic rhinosinusitis and polyposis. *Laryngoscope*, 2008;118:1521–1527.
98. Muñoz del Castillo F, Jurado-Ramos A, Fernández-Conde BL, et al. Allergenic profile of nasal polyposis. *Investig Allerg Clin Immunol*, 2009;19:110–116.
 99. Asero R, Bottazzi G. Hypersensitivity to molds in patients with nasal polyposis: a clinical study. *J Allergy Clin Immunol*, 2000;105:186–188.
 100. Asero R, Bottazzi G. Nasal polyposis: a study of its association with airborne allergen hypersensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2001;86:283–285.
 101. Erbek S, Topal O, Cakmak O. The role of allergy in the severity of nasal polyposis. *Am J Rhinol*, 2007;21:686–690.
 102. Bonfils P, Avan P, Malinvaud D. Influence of allergy on the symptoms and treatment of nasal polyposis. *Acta Otolaryngol*, 2006;126:839–844. 22.
 103. Bonfils P, Malinvaud D. Influence of allergy in patients with nasal polyposis after endoscopic sinus surgery. *Acta Otolaryngol*, 2008;128:186–192.
 104. Marcus S, Schertzer J, Roland LT, Wise SK, Levy JM, DelGaudio JM. Central compartment atopic disease: prevalence of allergy and asthma compared with other subtypes of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2020 Feb;10(2):183-189.
 105. Hulse KE, Stevens WW, Tan BK, Schleimer RP. Pathogenesis of nasal polyposis. *Clin Exp Allergy*, 2015;45:328-46.
 106. Laidlaw TM, Mullol J, Woessner KM, Amin N, Mannent LP. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps and Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(3):1133-1141.
 107. Schneider S, Champion NJ, Villazala-Merino S, Liu DT, Bartosik T, Landegger LD, Ahmadi N, Mueller CA, Vyskocil E, Stanek V, Quint T, Bangert C, Eckl-Dorna J. Associations between the Quality of Life and Nasal Polyp Size in Patients Suffering from Chronic Rhinosinusitis without Nasal Polyps, with Nasal Polyps or Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *J Clin Med*. 2020 Mar 28;9(4):925.

108. Mygind N. Advances in the medical treatment of nasal polyps. *Allergy*, 1999;54 Suppl 53:12-6.
109. Lildholdt T, Rundcrantz H, Bende M, Larsen K. Glucocorticoid treatment for nasal polyps. The use of topical budesonide powder, intramuscular dexamethasone, and surgical treatment. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1997;123(6):595-600.
110. Norlander T, Brönnegård M, Stierna P. The relationship of nasal polyps, infection, and inflammation. *Am J Rhinol*, 1999;13(5):349-55.
111. Mygind N, Prytz S, Sørensen H, Pedersen CB. Long-term treatment of nasal polyps with beclomethasone dipropionate aerosol. I. Treatment and rationale. *Acta Otolaryngol*, 1976;82(3-4):252-5.
112. Kalish L, Snidvongs K, Sivasubramaniam R, Cope D, Harvey RJ. Topical steroids for nasal polyps. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012;12:CD006549.
113. Mösges R, Bachert C, Rudack C, Hauswald B, Klimek L, Spaeth J, Rasp G, Vent J, Hörmann K. Efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray in the treatment of chronic rhinosinusitis. *Adv Ther*, 2011;28(3):238-49.
114. Hartwig S, Lindén M, Laurent C, Vargö AK, Lindqvist N. Budesonide nasal spray as prophylactic treatment after polypectomy (a double-blind clinical trial). *J Laryngol Otol*, 1988;102(2):148-51.
115. Vendelo-Johansen L, Illum P, Kristensen S, Winther L, Vang-Petersen S, Synnerstad B. The effect of budesonide (Rhinocort) in the treatment of small and medium-sized nasal polyps. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1993;18(6):524-7.
116. Haruna S, Shimada C, Ozawa M, Fukami S, Moriyama H. A study of poor responders for long-term, low-dose macrolide administration for chronic sinusitis. *Rhinology*. 2009;47(1):66-71.
117. Song Y, Bai W, Ji W. An empirical study of treating chronic sinusitis with low dose Roxithromycin. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2009 Apr;23(8):357-

8, 363.

118. Katsuta S, Osafune H, Takita R, Sugamata M. Therapeutic effect of roxithromycin on chronic sinusitis with nasal polyps: clinical, computed tomography, and electron microscopy analysis. *Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho*. 2002;105(12):1189-97.
119. Moriyama H, Yanagi K, Ohtori N, Fukami M. Evaluation of endoscopic sinus surgery for chronic sinusitis: post-operative erythromycin therapy. *Rhinology*, 1995;33(3):166-70.
120. Rhee CS, Majima Y, Arima S, Jung HW, Jinn TH, Min YG, Sakakura Y. Effects of clarithromycin on rheological properties of nasal mucus in patients with chronic sinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2000;109(5):484-7.
121. Deng J, Chen F, Lai Y, Luo Q, Xu R, Ou C, Fu Q, Shi J. Lack of additional effects of long-term, low-dose clarithromycin combined treatment compared with topical steroids alone for chronic rhinosinusitis in China: a randomized, controlled trial. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2018;8(1):8-14.
122. Beswick DM, Mace JC, Rudmik L, Soler ZM, DeConde AS, Smith TL. Productivity changes following medical and surgical treatment of chronic rhinosinusitis by symptom domain. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2018;8:1395-405.
123. Kim JY, Han YE, Seo Y, Choe G, Kim MK, Huh G, Cho D, Yang SK, Kang SH, Kim DW. Revisiting the Clinical Scoring System for the Prognosis of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *Yonsei Med J*, 2019;60(6):578-584.
124. Zuo K, Guo J, Chen F, Xu R, Xu G, Shi J, Li H. Clinical characteristics and surrogate markers of eosinophilic chronic rhinosinusitis in Southern China. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2014;271(9):2461-8.
125. Snidvongs K, McLachlan R, Chin D, Pratt E, Sacks R, Earls P, Harvey RJ. Osteitic bone: a surrogate marker of eosinophilia in chronic rhinosinusitis. *Rhinology*, 2012;50(3):299-305.
126. Lee JT, Kennedy DW, Palmer JN, Feldman M, Chiu AG. The incidence of concurrent osteitis in patients with chronic rhinosinusitis: a clinicopathological study. *Am J*

- Rhinol, 2006;20(3):278-82.
127. Georgalas C, Videler W, Freling N, Fokkens W. Global Osteitis Scoring Scale and chronic rhinosinusitis: a marker of revision surgery. Clin Otolaryngol, 2010;35(6):455-61.
 128. Huang Z, Hajjij A, Li G, Nayak JV, Zhou B, Hwang PH. Clinical predictors of neo-osteogenesis in patients with chronic rhinosinusitis. Int Forum Allergy Rhinol, 2015;5(4):303-9.
 129. Kim HY, Dhong HJ, Lee HJ, Chung YJ, Yim YJ, Oh JW, Chung SK, Kim HJ. Hyperostosis may affect prognosis after primary endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. Otolaryngol Head Neck Surg, 2006;135(1):94-9.
 130. Bhandarkar ND, Mace JC, Smith TL. The impact of osteitis on disease severity measures and quality of life outcomes in chronic rhinosinusitis. Int Forum Allergy Rhinol, 2011;1(5):372-8.
 131. Radenne F, Lamblin C, Vandezande LM, Tillie-Leblond I, Darras J, Tonnel AB, Wallaert B. Quality of life in nasal polyposis. J Allergy Clin Immunol, 1999;104(1):79-84.
 132. Bousquet J, Bullinger M, Fayol C, Marquis P, Valentin B, Burtin B. Assessment of quality of life in patients with perennial allergic rhinitis with the French version of the SF-36 Health Status Questionnaire. J Allergy Clin Immunol, 1994;94:182-8.
 133. Bousquet J, Knani J, Dhivert H, Richard A, Chicoye A, Ware JE Jr, Michel FB. Quality of life in asthma. I. Internal consistency and validity of the SF-36 questionnaire. Am J Respir Crit Care Med, 1994;149:371-5.
 134. Haraldstad K, Wahl A, Andenæs R, Andersen JR, Andersen MH, Beisland E, Borge CR, Engebretsen E, Eisemann M, Halvorsrud L, Hanssen TA, Haugstvedt A, Haugland T, Johansen VA, Larsen MH, Løvereide L, Løyland B, Kvarme LG, Moons P, Norekvål TM, Ribu L, Rohde GE, Urstad KH, Helseth S; LIVSFORSK network. A systematic review of quality of life research in medicine and health sciences. Qual Life Res. 2019 Oct;28(10):2641-2650.
 135. Baumann I, Blumenstock G, Zalaman IM, Praetorius M, Klingmann C, Sittel C, et al. Impact of gender, age, and comorbidities on quality of life in

patientswithchronicrhinosinusitis. Rhinology, 2007; 45(4):268-72.

136. Nanayakkara JP, Igwe C, Roberts D, Hopkins C. Theimpact of mentalhealth on chronicrhinosinusitissymptomscores. EurArchOtorhinolaryngol, 2013;270(4):1361-4.
137. Hopkins C, Gillett S, Slack R. Are men really more full of SNOT? Clin Otolaryngol, 2009;34(3):267-8.
138. Mendolia-Loffredo S, Laud PW, Sparapani R, Loehrl TA, Smith TL. Sex differences in outcomes of sinüs surgery. Laryngoscope, 2006;116(7):1199-203.



EKLER

Ek 1. Etik kurul onayı



T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı : 53043469-050.04.04
Konu : Kararlar

Sayın Prof.Dr. Hatice Sema BAŞAK
Anabilim Dalı Başkanı

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 26.04.2018 tarihinde yapılan olağan toplantısında çalışmanızla ilgili alınan 11 nolu karar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinize sunarım.

e-imzalıdır

Prof.Dr. Mustafa Selim ÖZKÖK
Kurul Başkanı

KARAR 11

Protokol No : 2018/1392
Sorumlu Yürütücü : Prof.Dr. H.Sema BAŞAK
Kulak Burun Boğaz Hastalıkları AD

Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof.Dr. H.Sema BAŞAK'ın "Kliniğimizde görülen nazal polipli kronik rinosinüzit hastalarının uzun dönemi sonuçlarının değerlendirilmesi" başlıklı klinik araştırmasının 22.03.2018 tarihli kurul kararında eksiklikler saptanmıştı. 18.04.2018 tarihli gelen dilekçesi ve ekleri görüşüldü.

Sonuçta, klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde (ADÜBAP başvuru onay belgesinin alınıp dosyaya konulmak üzere gelmesi şartıyla) gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına oy birliğiyle karar verilmiştir.

Yine sorumlu araştırmacıya; Form 2'nin 14.1'in son bölümünde taahhüt edilen çalışma bittikten sonra nihai raporun [Sonuç Raporu (web'te), BGOF (Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu-gönüllüler tarafından bizzat kendilerinin kendi adı-soyadını yazması ve imzalamasının sağlanması ile adreslerinin eksiksiz olarak formlara yazılmasına dikkat edilmelidir.) ve ORF (Olgu Rapor Formu/Anket)] gönderilmesi gerektiğinin hatırlatılmasına ve sorumlu yürütücülerinin bu hususa özen göstermesi gerektiğinin bir kez daha vurgulanmasına oy birliğiyle karar verilmiştir.

Evrak Doğrulamak İçin: <https://ebys.adu.edu.tr/enVision/Dogrula/6L4DZR8>

Adnan Menderes Üniversitesi Merkez Kampüs Tıp Fakültesi Merkez Kampüs Kepez
Mevki 09010 Efeler/Aydın
Telefon No: 0256 225 31 66 / 4506 Faks No: 0256 212 31 69
E-Posta: goetik@adu.edu.tr İnternet Adresi:
<http://www.akademik.adu.edu.tr/fakulte/med/>

Bilgi İçin: Necla Yıldız

Unvan: Memur

Ek 2.Hasta Takip Formu

Kliniğimizde Görülen Nazal Polipli Kronik Rinosinüzit Hastalarının Uzun Dönem Sonuçlarının Değerlendirilmesi Tez Çalışması Hasta Takip Formu

HASTA NUMARASI:

HASTA AD-SOYAD:

YAŞ:

ALERJİ/SAMTER:

EK HASTALIK:

DAHA ÖNCE FESS ÖYKÜSÜ:

TAKİPTE OPERE OLMA:

TEDAVİ PROTOKOLÜ:

EK MEDİKAL TEDAVİ:

1.KONTROL:

2.KONTROL:

3.KONTROL:

Ek 3.SNOT-22

Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-22) (Sinüs-BurunSonuç Testi)

Hasta adı, soyadı: Tarih:

Ameliyat: Kontrol:

Aşağıda rinosinüzitinin semptom vesosyal/duygusal etkileriyle ilgili bir liste bulacaksınız. Bu problemlerinizi hakkında daha çok bilgi sahibi olmak istiyoruz ve busorulara en uygun şekilde cevap verirsiniz memnun olacağız. Doğru veya yanlış cevap yoktur. Geçmiş 2 haftada yaşadığınız problemlerinizi derecelendiriniz. Katılımınız için teşekkür ederiz. Açıklama gerektiği zaman yardım istemekten çekinmeyiniz.

I. Sorun başınız geldiğinde, ne kadar ciddi olduğunu ve ne kadar sıklıkla olduğunu düşünün ve tabloya göre ne kadar kötü hissettiğinizi ona karşılık gelen numarayla daire içine alarak işaretleyiniz.	Sorun yok	Çok hafif sorun	Hafif sorun	Orta derecede sorun	Olabilecek en kötü durumda	En önemli 5 madde
1. Burnusümürme ihtiyacı	0	1	2	3	4	O
2. Burun tıkanıklığı	0	1	2	3	4	O
3. Hapşıрма	0	1	2	3	4	O
4. Burun akıntısı	0	1	2	3	4	O
5. Öksürük	0	1	2	3	4	O
6. Geniz akıntısı	0	1	2	3	4	O
7. Katı burun akıntısı	0	1	2	3	4	O
8. Kulak dolgunluk	0	1	2	3	4	O
9. Sersemlik hissi	0	1	2	3	4	O
10. Kulak ağrısı	0	1	2	3	4	O
11. Yüzde ağrı ve basınç hissi	0	1	2	3	4	O
12. Koku veya tat alma kaybı	0	1	2	3	4	O
13. Uykuya dalmakta zorluk	0	1	2	3	4	O
14. Gece uyanma	0	1	2	3	4	O
15. İyice uykusuzluğu	0	1	2	3	4	O
16. Yorgun uyanma	0	1	2	3	4	O
17. Yorgunluk	0	1	2	3	4	O
18. Verimliliğindüşmesi	0	1	2	3	4	O
19. Konsantrasyon azalması	0	1	2	3	4	O
20. Sinirlilik/huzursuzluk/asabilik	0	1	2	3	4	O
21. Üzüntülü durum	0	1	2	3	4	O
22. Sıkılganlık	0	1	2	3	4	O
II. Lütfen, sizin sağlığını etkileyen (en fazla 5 öge) en önemli öğeleri işaretleyiniz. □						

ENT Updates 2015;5(2):51–57 doi:10.2399/jmu.2015002001

MF07-01 ÇALIŞMASI YAŞAM KALİTESİ (SF36) FORMU

Adı-Soyadı:

Tarih:

1. Genel sağlığını nasıl değerlendirirsiniz ?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

Mükemmel	1
Çok iyi	2
İyi	3
Orta	4
Kötü	5

2. Geçen yıl ile karşılaştırıldığında, sağlığını şu an için nasıl değerlendirirsiniz ?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

Geçen seneden çok daha iyi	1
Geçen seneden biraz daha iyi	2
Geçen sene ile aynı	3
Geçen seneden biraz daha kötü	4
Geçen seneden çok daha kötü	5

3. Aşağıdaki tipik bir günümüzde yapmış olabileceğiniz bazı aktiviteler yazılmıştır. Sağlığınız bunları yaparken sizi sınırlandırmakta mıdır ? Öyleyse ne kadar ?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

AKTİVİTELER	Evet, çok kısıtlıyor	Evet, çok az kısıtlıyor	Hayır, hiç kısıtlamıyor
a. Kuvvet gerektiren aktiviteler, koşma, ağır eşyaları kaldırmak, zor sporlar	1	2	3
b. Orta aktiviteler, bir masayı oynatmak, elektrik süpürgesi ile süpürmek, bowling, golf	1	2	3
c. Sebze-meyveleri kaldırmak, taşımak	1	2	3
d. Pek çok katı çıkmak	1	2	3
e. Tek katı çıkmak	1	2	3
f. Çömelmek, diz çökmek, eğilmek	1	2	3
g. 1 kilometreden fazla yürüyebilmek	1	2	3
h. Pek çok mahalle arası yürüyebilmek	1	2	3
i. Bir mahalleden (sokak) diğerine yürümek	1	2	3
j. Kendi kendine yıkanmak, giyinmek	1	2	3

4. Son 4 hafta içerisinde, fiziksel sağlığınız yüzünden günlük iş veya aktivitelerinizde aşağıdaki problemlerle karşılaştınız mı ?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

	EVET	HAYIR
a. İş yada diğer aktiviteler için harcadığımız zamanda kesinti	1	2
b. İsteddiğinizden daha az miktar işin tamamlanması	1	2
c. İşin veya diğer aktivitelerin çeşidinde kısıtlama	1	2
d. İş veya diğer aktiviteleri yaparken zorluk olması	1	2

5. Son 4 hafta içerisinde, duygusal problemler (örnek-üzüntü ya da sinirli hissetmek) yüzünden günlük iş veya aktivitelerinizde aşağıdaki problemlerle karşılaştınız mı ?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

	EVET	HAYIR
a. İş yada diğer aktiviteler ayırdığımız süreden kesilme oldu mu ?	1	2
b. İsteddiğinizden daha az kısım tamamlanması	1	2
c. İşin veya diğer aktiviteleri eskisi gibi dikkatli yapmama	1	2

6. Geçen 4 hafta içinde, fiziksel sağlık veya duygusal problemler, aileniz, arkadaşınız, komşularınız veya gruplar ile olan normal sosyal aktivitelerinize ne kadar engel oldu?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

Hiç	1
Çok az	2
Orta derecede	3
Biraz	4
Oldukça	5

7. Son 4 hafta içerisinde, ne kadar fiziksel acı (ağrı) hissettiniz?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

Hiç	1
Çok az	2
Orta	3
Çok	4
İleri derecede	5
Çok şiddetli	6

8. Son 4 hafta içerisinde, ağrı normal işinize ne kadar engel oldu?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

Hiç	1
Çok az	2
Orta	3
Çok	4
İleri derecede	5

9. Aşağıdaki sorular sizin son 4 hafta içerisinde kendinizi nasıl hissettiğiniz ve işlerin nasıl gittiği ile ilgilidir. Lütfen her soru için hissettiğinize en yakın olan sadece 1 cevap verin.

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

	Her Zaman	Çoğu Zaman	Bir Kısım	Bazen	Çok Nadir	Hiçbir Zaman
a. Kendinizi capcanlı hissediyormusunuz?	1	2	3	4	5	6
b. Çok sinirli bir kişi misiniz?	1	2	3	4	5	6
c. Kendinizi hiçbir şey güldürmeyecek kadar batmış hissediyormusunuz?	1	2	3	4	5	6
d. Kendinizi sakın ve huzurlu hissettiniz mi?	1	2	3	4	5	6
e. Çok enerjiniz var mı?	1	2	3	4	5	6
f. kendinizi çökmüş ve karamsar hissettiniz mi?	1	2	3	4	5	6
g. Yıpranmış hissettiniz mi?	1	2	3	4	5	6
h. Mutlu bir insan mıydınız?	1	2	3	4	5	6
i. Yorulmuş hissettiniz mi?	1	2	3	4	5	6

10. Geçen 4 hafta içinde, fiziksel sağlık veya duygusal problemler, sosyal aktivitelerinize (arkadaşları, akrabaları ziyaret etmek gibi) ne kadar engel oldu?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

Her zaman	1
Çoğu zaman	2
Bazı zamanlarda	3
Çok az zaman	4
Hiçbir zaman	5

11. Aşağıdaki cümleler sizin için ne kadar doğru ya da yanlış?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

	Tamamen Doğru	Çoğunlukla Doğru	Bilmiyorum	Çoğunlukla Yanlış	Tamamen Yanlış
a. Diğer insanlardan biraz daha kolay hasta oluyorum	1	2	3	4	5
b. Tanıdığım herkes kadar sağlıklıyım	1	2	3	4	5
c. Sağlığımın kötüleşmesini bekliyorum	1	2	3	4	5
d. Sağlığım mükemmel	1	2	3	4	5