



T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANTALYA SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
KULAK BURUN BOğAZ VE BAş BOYUN CERRAHİSİ
KLİNİğİ

POLİPLİ VE POLİPSİZ KRONİK RİNOSİNÜZİTİN
TAS2R38 GENOTİPİYLE İLİşKİSİNİN
ARAşTIRILMASI

Dr. Gökhan YILMAZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ
ANTALYA 2021



T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANTALYA SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
KULAK BURUN BOğAZ VE BAş BOYUN CERRAHİSİ
KLİNİğİ

POLİPLİ VE POLİPSİZ KRONİK RİNOSİNÜZİTİN
TAS2R38 GENOTİPİYLE İLİşKİSİNİN
ARAşTIRILMASI

Dr. Gökhan YILMAZ
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Hülya EYİGÖR

TIPTA UZMANLIK TEZİ
ANTALYA 2021

TEŞEKKÜR

Asistanlığım boyunca bilgi ve tecrübeleriyle her zaman yanımda olan, bana her konuda destek olan, iş hayatında disiplin anlayışımızın gelişmesinde katkısı olan, tez hazırlığı sürecinde her türlü destek ve yardımını esirgemeyen, aynı zamanda tez danışmanım ve eğitim sorumlumuz Prof.Dr. Hülya EYİĞÖR'e saygı ve şükranlarımı sunarım.

Birlikte çalışma onuruna eriştiğim, asistanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, her zaman yakın ilgi ve desteğini gördüğüm değerli hocam ve idari sorumlumuz Doç.Dr. Özer Erdem GÜR'e saygı ve şükranlarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimime başladığım günden itibaren ekip çalışmasının önemini öğreten, sonsuz çalışma enerjisi ve azmiyle bizleri kendisine hayran bırakan, her kötü durumumuzda yanımda olabileceğini hissettiren, uzmanlık eğitimi süresince bilgi, beceri ve tecrübelerinden istifade ettiğim, yetişmemde büyük paya sahip olan değerli hocalarım Doç.Dr. Ömer Tarık SELÇUK'a, Doç.Dr. Erdem Atalay ÇETİNKAYA'ya ve Doç.Dr. Nuray ENSARİ'ye saygı ve şükranlarımı sunarım.

Desteğini, yardımlarını ve fikirlerini hiçbir zaman unutmayacağım, bu günlere gelmemizde bizden yardım ve desteğini hiç esirgemeyen, hep yanımda olan saygıdeğer hocam Prof.Dr. Üstün OSMA'ya saygı ve şükranlarımı sunarım.

Cerrahi disiplinin önemini ve kıymetini öğreten, bilgi ve tecrübeleriyle mesleki yaşantıma yol gösteren değerli hocalarım Prof.Dr. M. Deniz YILMAZ'a ve Doç.Dr. Levent RENDA'ya saygı ve şükranlarımı sunarım.

Tez çalışmamda desteklerini esirgemeyen ve her aşamada bana yardımcı olan Uzm.Dr. Tarkan KALKAN'a ve Uzm.Dr. Nilgün GÜR'e saygı ve şükranlarımı sunarım.

Beraber çalışma fırsatı yakaladığım kliniğimizdeki uzman ağabeylerime ve ablalarımıza saygı ve şükranlarımı sunarım.

Bu yoğun çalışma temposunda birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, ağır iş yükünü beraber paylaştığımız, asistanlık eğitimini eğlenceli hale getiren bütün asistan kardeşlerime teşekkür ederim.

Poliklinik, servis ve ameliyathanede beraber çalıştığımız tüm hemşire hanımlara, sağlık memurlarına, sekreter hanımlara ve personelimize teşekkür ederim.

Üzerimdeki hakları hiçbir zaman ödenemeyecek olan, bugünlere gelmemde başrol oynayan canım anneme, babama ve kardeşime tüm varlığımla sonsuz teşekkür ederim.

Uzun ve meşakkatli asistanlık sürecinde her zaman yanımda olan ve bana cesaret veren sevgili biricik eşim Dr. Gamze ÖZTÜRK YILMAZ'a sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR.....	iii
TABLO LİSTESİ.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
ÖZET	vi
ABSTRACT.....	vii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
GEREÇ VE YÖNTEM	20
BULGULAR.....	31
TARTIŞMA.....	46
SONUÇ	55
KAYNAKLAR.....	56
ÖZGEÇMİŞ.....	62
EKLER.....	63

KISALTMALAR

ARS:	Akut Rinosinüzit
AFRS:	Alerjik Fungal Rinosinüzit
AVI:	Alanin, Valin ve İzolösin
AHL:	Açıl-homoserin Laktonlar
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
CFTR:	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
CSS:	Churg Strauss Sendromu
ESC:	Endoskopik Sinüs Cerrahisi
EPOS:	Nazal Polipler Üzerine Avrupa Durum Raporu
EDTA:	Disodyum Etilendiamin Tetraasetik Asit
EMB:	Eosin Methylene Blue
FTC:	Feniltiokarbamid
HLA:	İnsan Lökosit Antijeni
İNKS:	İntranazal Kortikosteroid
KRS:	Kronik Rinosinüzit
KF:	Kistik Fibrozis
KKA:	Koyun Kanlı Agar
NO:	Nitrik Oksit
NPKRS:	Nazal Polipli Kronik Rinosinüzit
NP_{siz}KRS:	Nazal Polipsiz Kronik Rinosinüzit
NP:	Nazal Polip
OKS:	Oral Kortikosteroid
PSD:	Primer Silier Diskinezi
PAV:	Prolin, Alanin ve Valin
PCR:	Polimeraz Chain Reaksiyonu
PROP:	Propiltiourasil
SNP:	Single Nucleotid Gene Polymorphism
SNOT-22:	22 Madde Sino-Nazal Sonuç Testi
SDA:	Sabouraud Dekstroz Agar

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Lund-Kennedy Evreleme Sistemi	15
Tablo 2: Lund-Mackay Evreleme Sistemi	16
Tablo 3: Çalışmada kullanılan primerler	24
Tablo 4: TAS2R38 geni için 25 µl'lik PCR reaksiyonunda kullanılan bileşenler ve miktarları	24
Tablo 5: PCR analiz programı	24
Tablo 6: Çalışma ve kontrol grubunun demografik özellikleri	31
Tablo 7: Kontrol ve KRS alt gruplarına göre hasta özellikleri	32
Tablo 8: Çalışma grubunun ESC öyküsü, alerjik rinit, astım, aspirin alerjisi dağılımı	33
Tablo 9: Çalışma grubunun SNOT-22, Modifiye Lund-Kennedy, Lund-Mackay ortalama skor dağılımı	34
Tablo 10: Çalışma grubunun kültür sonuçları	36
Tablo 11: KRS hastalarında genotipe göre hasta özellikleri	38
Tablo 12: Polipli KRS hastalarında genotipe göre hasta özellikleri	40
Tablo 13: Polipsiz KRS hastalarında genotipe göre hasta özellikleri	42
Tablo 14: KRS hastalarında SNOT-22 değişimi ile yaş, Modifiye Lund-Kennedy ve Lund-Mackay skoru korelasyonu	43
Tablo 15: KRS hastalarında hasta özelliklerine göre operasyon öncesi ve sonrası arasındaki SNOT-22 değişimi	44
Tablo 16: Çalışma grubundaki hastaların SNOT-22 ve Modifiye Lund-Kennedy skorlarındaki değişim	45
Tablo 17: Çalışma grubundaki hastaların SNOT-22 skorları ile Lund-Mackay skorları arasındaki korelasyon	45

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Burun lateral duvarı	3
Şekil 2: EPOS 2020 KRS sınıflaması	7
Şekil 3: TAS2R38 FASTA	26
Şekil 4: TAS2R38 Geni R1 primer görüntüsü	27
Şekil 5: TAS2R38 Geni F2 primer görüntüsü	28
Şekil 6: TAS2R38 Geni F3 primer görüntüsü	29
Şekil 7: KRS gruplarına göre preoperatif ve postoperatif 6.ay SNOT-22 dağılımı	35
Şekil 8: KRS gruplarına göre Modifiye Lund-Kennedy ve Lund-Mackay skor dağılımı	35
Şekil 9: KRS hastalarında genotipe göre preoperatif ve postoperatif 6.ay SNOT-22 dağılımı	37
Şekil 10: Polipli KRS hastalarında genotipe göre preoperatif ve postoperatif 6.ay SNOT-22 dağılımı	39
Şekil 11: Polipsiz KRS hastalarında genotipe göre preoperatif ve postoperatif 6.ay SNOT-22 dağılımı	41

ÖZET

Amaç: Kronik rinosinüzit (KRS) çok faktörlü patogenezi olan ve toplumda sık görülen sağlık problemi olarak yaşam kalitesini etkilemektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda TAS2R38 geninin, KRS hastalarının prognozunda ve yönetim stratejilerini belirlemede rolü olabileceği bildirilmiştir. Bu çalışmanın amacı KRS hastalarında TAS2R38 genotipinin, etken mikroorganizma ile ilişkisini ve cerrahi sonuçlara etkisini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya polipli veya polipsiz KRS (NPKRS, NPsizKRS) nedeniyle endoskopik sinüs cerrahisi (ESC) uygulanan 34 hasta ve izole nazal septum deviasyonu nedeniyle septoplasti planlanan 30 hasta dahil edildi. Hastaların değerlendirilmesinde ayrıntılı anamnez alınarak preoperatif ve postoperatif 22 madde sino-nazal sonuç testi (SNOT-22) uygulandı. Hastaların endoskopik Modifiye Lund-Kennedy ve radyolojik Lund-Mackay sistemine göre skorlaması yapıldı. Genel anestezi altında ESC uygulanan KRS hastalarından doku ve tüm hastalardan venöz kan genetik değerlendirme için alındı. KRS hastalarından intraoperatif olarak nazal sürüntü kültür örneği alındı.

Bulgular: Çalışma grubunu oluşturan 34 hastanın (23 NPKRS, 11 NPsizKRS) TAS2R38 genotip değerlendirilmesinde 11'i (%32,4) PAV/PAV, 16'sı (%47,1) PAV/AVI, 7'si (%20,6) AVI/AVI olarak tespit edildi. Kontrol, KRS ve KRS alt gruplarının TAS2R38 genotip dağılımları arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p>0,05$). Hastaların preoperatif ve postoperatif SNOT-22 skorlarındaki değişim genotipler arasında benzer bulundu ($p>0,05$). AVI-AVI grubunun tamamında (%100), PAV-PAV grubunun %81,8'inde, PAV-AVI grubunun ise %56,3'ünde kültürde üreme olduğu, ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi ($p>0,05$).

Sonuç: Polipli ve polipsiz KRS'de ESC başarı oranları ve etken mikroorganizmaların değerlendirildiği çalışmamızda, KRS ve TAS2R38 genotipi arasında bir ilişki saptamadık. Olgu sayısının Covid-19 pandemisi nedeniyle az olması çalışmamızın en önemli kısıtlılığı olmakla birlikte Türkiye'de ilk yapıldığını düşündüğümüz bu çalışmanın sonuçlarının literatüre katkı sunacağını düşünmekteyiz. KRS olgularında bireysel genotipleme ve dizileme kullanılarak bu genetik varyantların KRS'deki etkileri hakkında daha fazla bilgi sağlayacak daha geniş kapsamlı kohort çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kronik Rinosinüzit, Endoskopik Sinüs Cerrahisi, TAS2R38, Kültür, Patojen

ABSTRACT

Aim: Chronic rhinosinusitis (CRS) has a multifactorial pathogenesis and affects the quality of life as a common health problem in the community. In recent studies, it has been reported that the TAS2R38 gene may have a role in the prognosis and determining management strategies of CRS patients. The aim of this study is to evaluate the relationship of TAS2R38 genotype with the causative microorganism and its effect on surgical outcomes in CRS patients.

Materials and Methods: The study included 34 patients who underwent endoscopic sinus surgery (ESS) for CRS with or without polyps (CRSwNP, CRSsNP) and 30 patients who were scheduled for septoplasty due to isolated nasal septum deviation. In the evaluation of the patients, a detailed anamnesis was taken and preoperative and postoperative 22-item sino-nasal outcome test (SNOT-22) was applied. The patients were scored according to the endoscopic Modified Lund-Kennedy and radiological Lund-Mackay system. Tissue from CRS patients who underwent ESS under general anesthesia and venous blood from all patients were taken for genetic evaluation. Nasal swab culture samples were taken intraoperatively from CRS patients.

Results: In the TAS2R38 genotype evaluation of 34 (23 CRSwNP, 11 CRSsNP) patients in the study group, 11 (32.4%) were PAV/PAV, 16 (47.1%) were PAV/AVI, and 7 (20.6%) were AVI/AVI. There was no statistical difference between the TAS2R38 genotype distributions of the control, CRS and CRS subgroups ($p>0.05$). The changes in the preoperative and postoperative SNOT-22 scores of the patients were similar between genotypes ($p>0.05$). It was determined that there was growth in culture in all (100%) of the AVI-AVI group, 81.8% of the PAV-PAV group, and 56.3% of the PAV-AVI group, but the difference was not statistically significant ($p>0.05$).

Conclusion: In our study evaluating ESS success rates and causative microorganisms in CRS with and without polyps, we did not find a relationship between CRS and TAS2R38 genotype. The fact that the number of cases is low due to the Covid-19 pandemic is the most important limitation of our study, and we think that the results of this study, which in our knowledge the first study in Turkey, will contribute to the literature. Larger cohort studies are needed to provide more information about the effects of these genetic variants in CRS using individual genotyping and sequencing in CRS cases.

Keywords: Chronic Rhinosinusitis, Endoscopic Sinus Surgery, TAS2R38, Culture, Pathogen

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Rinosinüzit, dünyanın birçok yerinde yaygın bir prevalansa sahiptir ve iş gücü kaybı açısından toplum üzerinde önemli bir yük oluşturmaktadır. Rinosinüzit, rinit ve sinüzitin birlikte var olduğunu, fizyolojik ve patofizyolojik olarak burun ve sinüsler arasında bir ayırım yapmanın zor olduğunu ifade etmektedir. Bu terim ilk olarak 1990'ların başında kullanılmıştır ve uluslararası alanda yaygın bir şekilde benimsenmiştir. Akut rinosinüzit (ARS)'in bir yıllık prevalansı % 6-15'tir ve genellikle viral soğuk algınlığı sonucunda görülmektedir. ARS genellikle kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır ancak ölüme yol açabilen ciddi komplikasyonları bulunmaktadır (1).

Kronik rinosinüzit (KRS) ise genel popülasyonun % 5-12'sini etkileyen önemli bir sağlık problemidir (1). KRS genel popülasyondaki yaygın prevalansı, yaşam kalitesini düşürmesi nedeniyle iş ve sağlık hizmetleri üzerinde bir yük oluşturmaktadır (2). Medikal tedaviye cevap vermeyen KRS hastaları için endoskopik sinüs cerrahisi (ESC) tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir. ESC sonrası çoğu hastada iyileşme görülse de, hastaların yaklaşık %25'inde KRS semptomları görülmeye devam etmektedir. Hangi hastaların semptomlarının devam edeceği tahmin edilememektedir. Bu yüzden cerrahi başarı oranları ile korelasyon gösteren biyobelirteçler gerekmektedir (3).

Son zamanlarda, acı tat reseptörlerinin (T2R'ler) genetik polimorfizimlerinin, KRS'ye katkıda buldukları ileri sürülmüştür. T2R'ler, G proteinine bağlı reseptörlerdir. Aktif hale geldiklerinde, hücre içinde kalsiyum salınımını ve bunun sonucunda tadın algılanmasını tetikleyen bir etki potansiyeline neden olurlar. Özellikle, kromozom 7q üzerinde bulunan T2R38 en iyi karakterize edilen genetik özelliklerden biri olan feniltiokarbamid (FTC)'in tat algısında rol oynar (2). Acı tat reseptörü T2R38'in insan üst hava yolu silyalı hücrelerinde de eksprese edildiği gösterilmiştir. Üst hava yolu silyalı hücrelerinde G protein bağlı reseptör olan acı tat reseptörü T2R38'in gram-negatif bakteriler tarafından uyarıldığı ve bunun nitrik oksit (NO) üretimi ile sonuçlandığı ifade edilmiştir. Hava yolunda NO, mukosilyer klirensi arttırmakta ve doğrudan bakterileri öldürmektedir (4).

Bakteriyel biyofilmler, bağışıklık sistemini harekete geçiren bakterilerin, toksinlerin ve antijenlerin kronik bir kaynağını oluşturur. KRS'deki biyofilmler, kalıcı enfeksiyon ve inflamasyonun yanı sıra daha kötü postoperatif sonuçlar ile ilişkilidir. Biyofilmler bazı KRS hastalarının nazal mukozasında kronik olarak bulunur ve akut enfeksiyonlar için zemin hazırlamaktadır. Zaman zaman bağışıklık cevabı, biyofilmler tarafından dökülen bakterilere ve bakteriyel ürünlere cevap vermekte yetersiz kalır ve akut bir enfeksiyon meydana gelebilir. Yine son zamanlarda T2R38 genotipi ile in vitro biyofilm oluşumu arasındaki ilişki gösterilmiştir. Düşük T2R38 aktivitesi sağlam biyofilm oluşturan mikroplara daha fazla izin vermiştir (4).

Özellikle, bazı bireylerin neden KRS oluşumuna diğerlerinden daha yatkın oldukları, bazı hastaların tedaviye neden iyi yanıt verdiği halde bazılarının inatçı hastalık veya sık görülen bakteriyel alevlenmeler gösterdiği bilinmemektedir. Bu da bize KRS patofizyolojine ilişkin henüz açıklanmamış sorular olduğunu göstermektedir. Son zamanlarda literatürde TAS2R38 ve KRS ilişkisini ve tedaviye yanıtını araştıran çalışmalar mevcuttur. Türkiye'de KRS'te TAS2R38 genotipleme üzerine yapılmış çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda TAS2R38 genotipinin sağlıklı kişiler ve KRS'li hastalar ile ilişkisinin karşılaştırılması, TAS2R38 genotipinin cerrahi sonuçlara etkisinin değerlendirilmesi, TAS2R38 genotipinin kronik rinosinüzit hastalarının sürüntü kültürlerinde üretilen mikroorganizma ile ilişkisinin saptanması hedeflenmiştir.

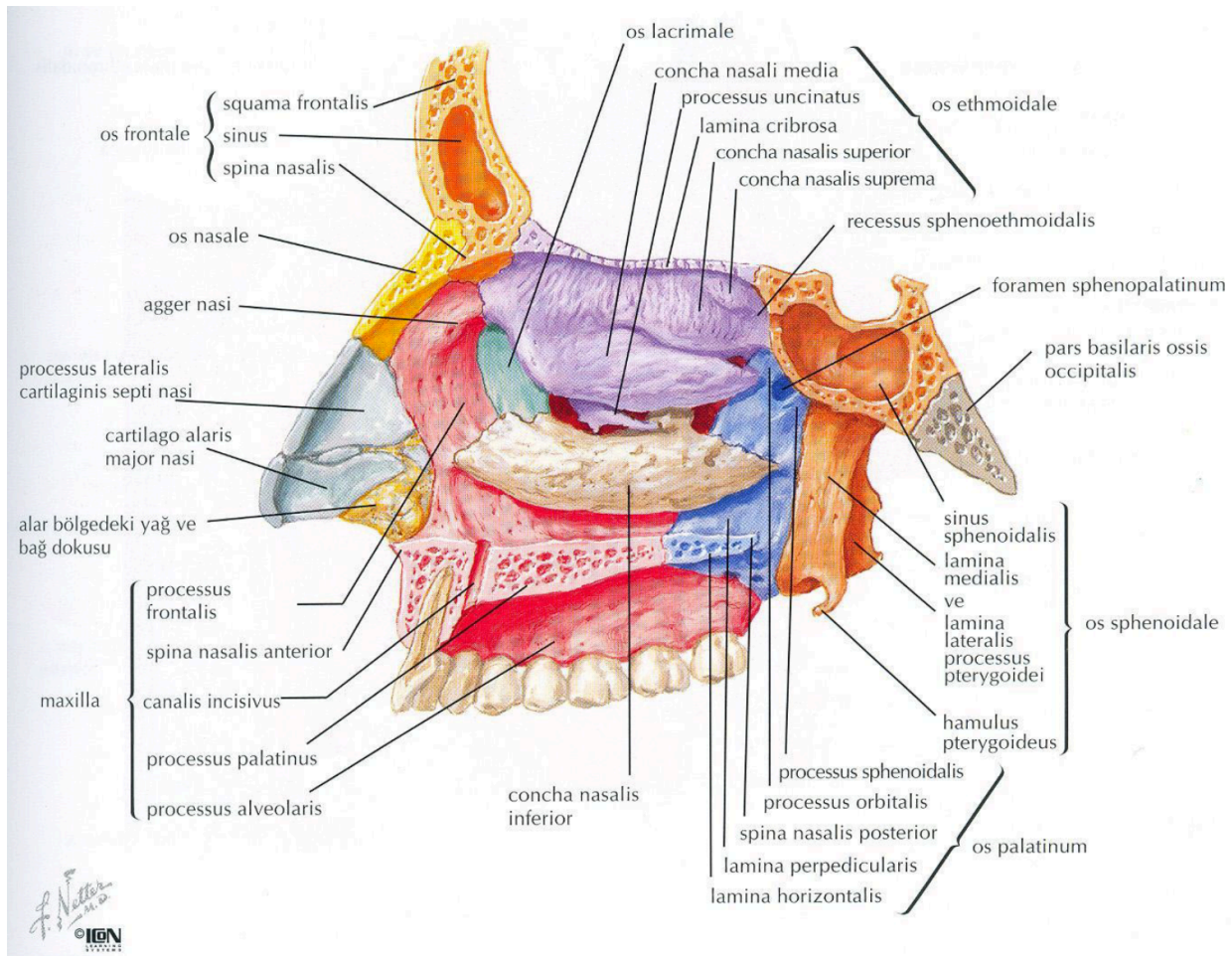
2.GENEL BİLGİLER

2.1.BURUN LATERAL DUVARI VE PARANAZAL SİNÜSLERİN ANATOMİSİ

2.1.1.BURUN LATERAL DUVARI VE ETMOİD SİNÜS

Burun lateral duvarını önde maksiller kemik frontal çıkıntısı ve lakrimal kemik, ön-üstte nazal ve frontal kemikler, orta kısımda etmoid kemiğin labirenti, maksiller kemik ve alt konka kemiği, arkada ise palatin kemik perpendiküler tabakası ve sfenoid kemiğin medyal pterigoid tabakası oluşturur (Şekil 1). İki taraflı olarak burun lateral duvarında etmoid hücreleri içeren etmoid labirentler bulunur. Etmoid labirentin ön-arka uzunluğu yaklaşık 4-5 cm, yüksekliği yaklaşık 2.5-3 cm ve genişliği yaklaşık olarak önde 0.5 cm, arkada ise 1.5 cm'dir. Labirentler üstte birbirlerine etmoid kemiğin horizontal tabakası ile bağlıdır. Bu tabaka mediyalde kribriiform tabakadan,

lateralde ise etmoid girintiden (etmoid fovea) oluşur. Etmoid girinti kribriform tabakanın üzerinde yer alır. Kribriform tabaka horizontal düzlemde etmoid girintinin ne kadar aşağısında yer alırsa, endoskopik sinüs cerrahisi sırasında kafa tabanının zedelenmesi ve BOS rinoresi riski artar. Bu nedenle yapılan Keros sınıflamasında; etmoid girinti ile kribriform tabaka arası vertikal uzaklık Keros tip 1'de 1-3 mm, Keros tip 2'de 4-7 mm, Keros tip 3'de 8-16 mm'dir. Burun lateral duvarında konka olarak adlandırılan önden arkaya doğru uzanan 3 adet çıkıntı bulunur. Alt konka ayrı bir kemik oluşum iken, orta ve üst konka etmoid kemiğe aittir. Bazı kişilerde etmoid kemiğe ait supreme konka da bulunabilir. Konkaların alt kısımlarında üst, orta ve alt mead denilen hava yolları bulunur (5).



Şekil 1: Burun lateral duvarı

Etmoid hücreler önden arkaya doğru 5 kemik lamella ile sınırlanmıştır. Bunlar en önde uncinat çıkıntı, daha sonra sırasıyla etmoid bulla, bazal lamella, üst konka ve supreme konkadır. Uncinat çıkıntı anterosüperioridan posteroinferiora uzanan ince bir kemiktir. Üst kısmı genellikle serbesttir ancak lamina paprisea, orta konka veya kafa tabanına yapışabilir. Etmoid bulla ön etmoid hücrelerin en büyüğüdür. Etmoid bulla ile uncinat çıkıntı arasındaki iki boyutlu yarığa hiatus semilunaris denir. Etmoid bulla, uncinat çıkıntı ve lamina paprisea arasındaki üç boyutlu alana ise etmoid infundibulum denir. Bazal lamella ön ve arka etmoid hücreleri birbirinden ayırır. Frontal resese doğru gelişmiş ön etmoid hücrelere agger nasi hücresi denir. Frontal resesi tıkayarak enfeksiyona zemin hazırlayabilir. Orbita tabanına doğru gelişmiş ön etmoid hücrelere haller hücresi denir. Maksiller sinüs ostiumunu daraltarak, sinüsün havalanmasını ve drenajını bozabilir. Sfenoid sinüse doğru havalandırılan ve sfenoid sinüsün süperolateralinde yer alan hücreye onodi hücresi denir. Sfenoid sinüs ile karıştırılabileceği için mutlaka cerrahi öncesi bilgisayarlı tomografi ile değerlendirilmesi çok önemlidir (6).

2.1.2.FRONTAL SİNÜS

Frontal sinüsler anterior etmoid hücrelerden köken alır ve doğumdan sonraki ilk birkaç yılda gelişmeye başlarlar ve puberteden sonra da gelişimlerine devam ederler. Frontal sinüs şekil ve boyut olarak farklılıklar göstermektedir. Hacim olarak 5-30 cc arasında değişim göstermektedir. İntersinüs septum ile ikiye ayrılmaktadır. Drenaj yollarını frontal resesler oluşturmaktadır. Frontal reses sınırlarını anterior ve inferiorunda agger nasi, posteriorunda etmoid bulla, medialde lateral olfaktör fossa, lateralde lamina paprisea ve süperiorunda fovea etmoidalis oluşturur. Frontal reses bölgesi lamina paprisea, ön kafa tabanı ve anterior etmoid arter ile yakın ilişkisi nedeniyle kompleks ve tehlikeli bir bölgedir (7).

2.1.3.MAKSİLLER SİNÜS

Maksiller sinüsler etmoidal-maksiller reses mukozasının fetal yaşamın 10-12. haftasında laterale doğru keseleşmesi ile meydana gelir. Doğumda 6-8 cc hacme sahiptir ve 15-18 yaşlarında erişkin boyutuna ulaşır (7). Pterigopalatin fossa, nazal kavite lateral duvarı, orbita tabanı ve alveolar çıkıntı ile komşulukları olan apeksi zigomatik çıkıntıya doğru uzanan şekli piramide benzeyen en büyük paranasal sinüstür. Maksiller sinüs doğal ostiumu cerrahi sırasında alt konka üst kenarı ve etmoid bulla ön-alt yüzünün oluşturduğu bölgede bulunur. Bazı kişilerde doğal ostiumun yanında aksesuar ostiumda bulunabilir (5).

2.1.4.SFENOİD SİNÜS

Gestasyonun 4. ayında sfenoid sinüs belirmeye başlar. Doğumdan sonra 3 yaşında ise pnömatizasyon başlar. Erişkin haline 14 yaşında ulaşır. Hacmi ortalama olarak 3-10 cc'dir (7). Sfenoid sinüs optik sinir ve karotis arter ile ilişkisi nedeniyle önemlidir. İntersfenoidal septum ile sağ ve sol olarak hemen daima asimetrik iki bölüme ayrılır. Sfenoid sinüsün drene olduğu yer sfenoetmoidal resestir. Sfenoid sinüs ostiumu koananın 1 cm yukarısında bulunmaktadır. Süperior konkanın posteroinferior ucunun mediyali %83 oranında ostiumun yerini göstermektedir (6).

2.2.BURUN FİZYOLOJİSİ

Burunun temel görevleri solunum, koruma ve koku almadır. Nazal kavitenin girintili çıkıntılı olması geniş bir yüzey oluşturarak bu görevlere yardımcı olur. Mukoza solunan havayı uygun ısıya getirir ve havanın nemlendirilmesini sağlar. Isı ve nem alt solunum yollarında alveolar gaz değişimi için önemlidir. Nazal türbülant hava akımı mukozaya ile teması arttırmaktadır. Nazal direnci oluşturan yapılar ise vestibül, nazal valv, konkalar ve nazal boşluktur. Nazal valv pasajın en dar yeri olduğu için direncin en yüksek olduğu bölgedir. Nazal pasajda kıllar büyük partikülleri, nazal mukozaya yüzeyi ise küçük partikülleri tutar. Mukosiliyer klirens bu partiküllerin atılmasını sağlar. Nazal mukozaya yapışan bakteri, virüs ve mantarlar immün sistemi uyarak immünitinin oluşmasında rol oynar. Nazal mukozadaki epitelyal yapı da bariyer görevi görmektedir (6).

2.3.BURUN HİSTOLOJİSİ

Nazal kavitenin mukoza ile örtülü divertikülleri paranasal sinüslerdir. Nazal kavite ve paranasal sinüslerin mukozası yalancı çok katlı silyalı kolumnar epitel ile örtülüdür. Histolojik olarak her iki mukoza birbirine benzemesine rağmen paranasal sinüs mukozası nazal kaviteye göre daha az goblet hücresi içerir ve daha ince lamina propria bulunur. Nazal kavite ve paranasal sinüs mukozasında parasempatik ve sempatik uyarı mevcuttur. Parasempatik uyarı vazodilatasyon ve konjesyona neden olur. Sempatik uyarı ise vazokonstrüksiyona neden olur. Parasempatik uyarı daha sulu salgı, sempatik uyarı daha kıvamlı salgı oluşturur (8).

2.4.RİNOSİNÜZİTLER

Fizyolojik ve patofizyolojik olarak burun ve sinüsler arasında ayırım yapmak zor olduğu için rinit ve sinüzit kavramlarının birlikte rinosinüzit olarak ele alınması gerektiği önerilmiştir. Bu terim 1990'lı yılların başlarında kullanılmış, günümüzde uluslararası olarak kabul görmüştür (1).

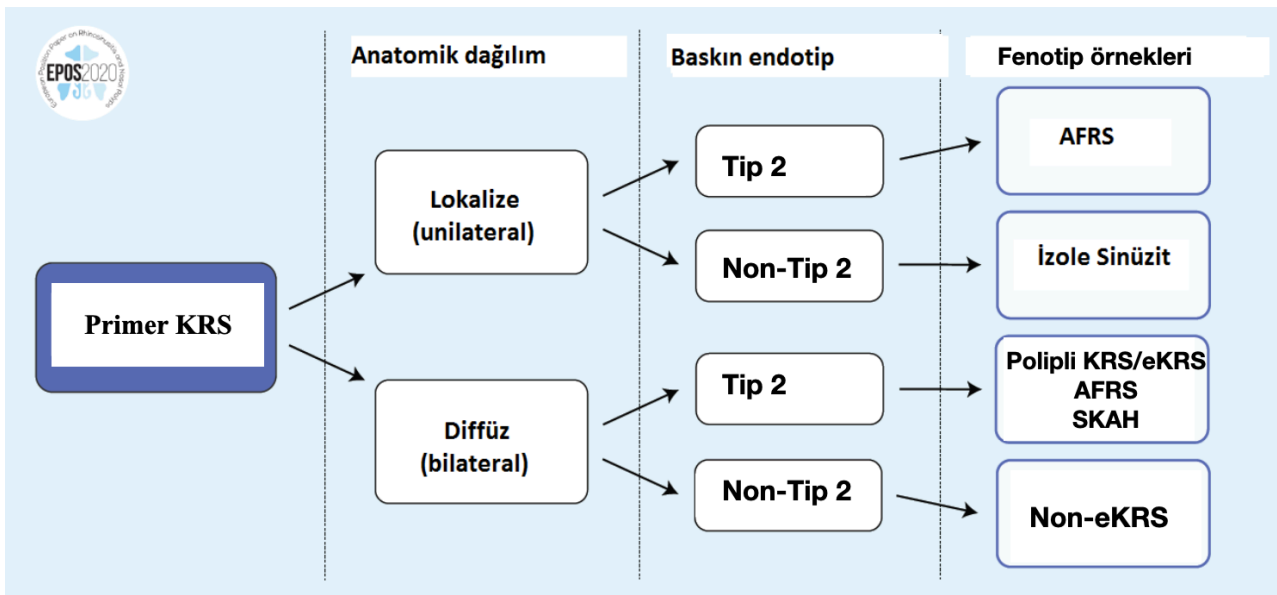
Akut rinosinüzit çoğunlukla viral soğuk algınlığı sonucunda meydana gelmektedir ve yıllık prevalansı % 6-15'tir. ARS genellikle kendi kendini sınırlamaktadır. Ancak hayatı tehdit eden ciddi komplikasyonlara da neden olabilmektedir. Rinosinüzit ve Nazal Polipler Üzerine 2020'de yayınlanan Avrupa Durum Raporu'nda (EPOS 2020) tanı kriterleri belirlenmiştir. ARS; en az birisi burun akıntısı (anterior/posterior nazal akıntı) veya burun tıkanıklığı olan, yüzde ağrı/basınç, koku almada azalma/kayıp semptomlarından iki veya daha fazla semptomun aniden başlaması ile seyreden ve 12 haftadan önce tamamen düzelme gösteren süreçtir (1).

Akut rinosinüzit akut viral rinosinüzit, akut postviral rinosinüzit ve akut bakteriyel rinosinüzit olarak sınıflandırılabilir. Semptomların 10 günden az sürmesi akut viral rinosinüzit olarak tanımlanırken, semptomların 5 günden sonra artması veya 10 günden sonra semptomların devam etmesi ve sürenin 12 haftadan kısa olması akut postviral rinosinüzit olarak tanımlanmaktadır. Rengi değişmiş burun akıntısı ve nazal boşluklarda pürülan akıntı, şiddetli lokal ağrı, 38 dereceden yüksek ateş, yükselmiş eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein, başlangıçta hafif olan hastalığın daha sonradan kötüleşmesi semptomlarından 3 veya daha fazlasının tek taraf baskın olacak şekilde görülmesi akut bakteriyel rinosinüzittir (1).

Kronik rinosinüzit iş gücü kaybı ve sağlık harcamaları açısından yük oluşturan genel popülasyonun % 5-12'sini etkileyen önemli bir sağlık problemidir. EPOS 2020'ye göre KRS; en az birisi burun akıntısı (anterior/posterior nazal akıntı) veya burun tıkanıklığı olan, yüzde ağrı/basınç, koku almada azalma/kayıp semptomlarından iki veya daha fazla semptomun 12 haftadan fazla süredir düzelmeden devam ettiği süreçtir. KRS anatomik dağılım ve endotip özelliklerine göre sınıflandırılmıştır (Şekil 2) (1).

Kronik rinosinüzit, nazal polipsiz kronik rinosinüzit (NPsizKRS) ve nazal polipli kronik rinosinüzit (NPKRS) olarak sınıflandırılabilir. KRS semptomlarına sahip olunması ancak endoskopik olarak orta meatusta gözle görülür polip olmaması NPsizKRS'dir. KRS semptomlarına sahip olunması ve endoskopik olarak orta meatusta bilateral gözle görülür polip olması NPKRS'dir (1).

Nazal endoskopi yada bilgisayarlı tomografinin akut ve kronik rinosinüzit tanısında kullanılması önerilmektedir. Nazal endoskopide özellikle orta meatusta iltihaplı akıntının görülmesi, ödem yada mukozal tıkanıklığın tespit edilmesi, poliplerin izlenmesi veya bilgisayarlı tomografide osteomeatal kompleks yada sinüs mukozasında mukozal değişiklikler izlenmesi gerekmektedir (1).



Şekil 2: EPOS 2020 KRS sınıflaması

AFRS:Alerjik Fungal Rinosinüzit, eKRS:Eozinofilik KRS, SKAH:Santral Kompartman Alerjik Hastalığı

2.5.NAZAL POLİP

2.5.1.TANIM VE TARİHÇE

Nazal polip (NP) burun ve paranasal sinüslerin kronik mukozal inflamasyonu ile nazal kavite içerisine doğru uzanan pediküllü, düzgün yüzeyle, jelatinöz benign mukozal çıkıntılardır. NP multifaktöriyel nedenlidir ve en sık burunda kitle nedenidir (9).

Nazal poliplerin tarihçesinin yaklaşık 4000 yıl öncesine, eski Mısır dönemine kadar uzandığı bilinmektedir. Hipokrat 2500 yıl önce (MÖ 460-370) nazal polipleri tanımlamış ve polipleri uzaklaştırmak için polipektomi teknikleri kullanmıştır. İbn-i Sina (MS 980-1037) günümüzde kullanılan aletlere benzer aletlerle polipleri eksize etmiş ve kızgın demirle koterizasyon işlemi yapmıştır (10).

Türk cerrah Şerafettin Sabuncuoğlu (MS 1385-1468) Cerrahiyyetül-Haniyye (İmparatorluk Cerrahisi) isimli kitabında NP'leri tanımlayarak Türk tıp literatüründe ilk olmuştur. Ayrıca kitabında cerrahi işlemleri resmetmiştir (11).

İlk histolojik tanımlama ise Billroth tarafından 19. yy'da yapılmıştır. Billroth NP'i neoplastik oluşum olarak ifade etmiştir. Zuckerkandl 1882 yılında poliplerin inflamatuvar olduklarını belirtmiştir. Widal ve ark. ise 1922'de astım ve aspirin intoleransı ile NP birlikteliğini bildirmiştir (12).

İlk nazal endoskopi 1901 yılında sistoskop kullanılarak Hirschmann tarafından yapılmıştır. 1975'de Wigand ve 1978'de Messerklinger kendi isimleri ile iki farklı cerrahi teknik ortaya koymuştur. Kennedy ve Stammberger ESC'nin gelişip yaygınlaşmasını sağlamışlardır (13).

2.5.2.EPIDEMİYOLOJİ

Anket çalışmaları ve nazal endoskopi ile nazal polip epidemiyolojisi ortaya konulmaktadır. Anket çalışmaları ile nazal polip prevalansı %1-4 olarak bulunmuştur (14). Prevalans sonuçları endoskopik muayene ile yapılan çalışmalarda daha doğru sonuçlar ortaya koymaktadır. Nazal endoskopi nazal polip tanısı için ön koşuldur. Nazal endoskopi ile yapılan bir çalışmada nazal polip prevalansı %2,7 olarak bulunmuştur (15). Nazal polip prevalansı endoskopik kadavra diseksiyonu ile yapılan bir çalışmada %42'ye ulaşmıştır (16). Çocuklarda nazal polip %0,1 prevalansla nadir görülmektedir. Nazal polip ve astım arasındaki ilişki gün geçtikçe daha önemli bir hal almıştır. Üst ve alt solunum yollarında aynı kronik inflamasyon sonucunda ortaya çıktıkları görüşü fazlaca kabul görmektedir. ABD'de yapılan 5000 hastanın katıldığı bir çalışmada NP prevalansı % 4.2 bulunmuş, astımlı hastalarda prevalans % 6.7 saptanmıştır (17).

2.5.3.ETİYOLOJİ

NP multifaktöriyel etyolojiye sahiptir. Temel patolojinin mukoza ödemi olduğu düşünülmektedir. Tüm teoriler ödemin nedenini anlamaya yöneliktir (9). NP'le ilişkili olan ve patogenezi açıklamaya çalışan teoriler şunlardır:

2.5.3.1.Kronik Lokal Enfeksiyonlar, Süperantijenler ve Biyofilmler

Nazal polip ile lokal enfeksiyonların ilişkisi ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Viral etkenlerin (Adenovirüs, Epstein Barr Virüs, Herpes Simpleks Virüs, Human Papilloma Virüs) NP etyolojisinde etkili olabileceği düşünülmüş ancak yapılan çalışmalarda kanıtlanamamıştır (18).

Nazal polipli hastaların bakteri kültürlerinde en sık *β-Hemolitik streptokoklar*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella Catarrhalis*, *Haemophylus influenza* ve *Streptococcus pneumonia* izole edilmiştir. *S. Aureus*'un ürettiği süperantijen olan enterotoksinlerin immün cevabı T helper 2 (Th2) lenfosit yanıtı yönüne kaydırıldığı ve bunun sonucunda eozinofilik inflamasyon yanıtını tetiklediği gösterilmiştir (19). Yapılan bir çalışmada Stafilokokal Enterotoksin A ve Enterotoksin B'ye karşı NP dokusunda %50 oranında, Stafilokokal Enterotoksin B ve Toksik Şok Sendromu Toksin-1'e karşı NP hastalarının serumunda %78 oranında IgE antikorları tespit edilmiştir (20).

Bakteriyal biyofilm koruyucu hücre dışı matris içine yerleşen bakteri toplulukları tarafından oluşur. Konakçıya ve ilaçlara karşı direnç oluşturur. KRS hastalarında tahmini %29 ile %72 arasında biyofilm oluşumu vardır (1). Biyofilmlerin KRS'in ilk oluşum ve ortaya çıkışındaki rolü tam netliğe kavuşturulamamıştır. *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Pseudomonas Aeruginosa* ve *Staphylococcus aureus* KRS hastalarında biyofilm oluşturmaktadır. Özellikle *Pseudomonas Aeruginosa* ve *Staphylococcus aureus* biyofilmleri kötü prognoz ile ilişkilidir (21).

Günümüzde tanı yöntemlerinin gelişmesiyle hem sağlıklı kişilerde hem de hasta kişilerde mantarların %100 oranında tespit edilebileceği gösterilmiştir (21). Ponikau ve ark. tarafından kültürde mantar üremesi oranları 210 KRS hastasında % 96 (202/210), 40 sağlıklı kontrol grubunda %100 bulunmuştur (22). KRS'de en çok izole edilen mantarlar *Aspergillus* ve *Dematiaceous* ailesi (*Alternaria*, *Curvularia*, *Cladosporium*, *Drechslera*, *Exserohilum*, *Bipolaris*) olarak izlenmiştir (23). Mantarların özellikle AFRS'de (alerjik fungal rinosinüzit) major role sahip oldukları ortaya çıkmıştır. Tip 1 hipersensitivite reaksiyonu, NP, karakteristik Bilgisayarlı Tomografi (BT) bulgusu, invazyon olmaksızın eozinofilik müsin, pozitif fungal boyama Bent ve Kuhn kriterlerinin major kriterleridir. Astım, Charcot-Leyden kristalleri, tek taraflı hastalık, serum eozinofili, fungal kültür, kemik erozyonu ise minör kriterleridir. AFRS özellikle genç, immünsistemi normal ve atopik kişilerde daha sık görülmektedir. En sık etken *Aspergillus*'dur. Mukusta ise en sık *Dematiaceous* türleri izlenmiştir (24).

2.5.3.2.Alerji

Nazal polipli hastalarda %10 ile %64 arasında alerji prevalansı olduğu bildirilmiştir. Alerjik riniti olan bireylerde ise NP prevalansı %0,5-4,5 olarak izlenmiştir (21). Nazal mukozadaki alerjik inflamasyon proinflamatuvar ajanların artışı ile ödem ve azalmış mukosilyer klirens nedeniyle olur. NPKRS ve AFRS hastalarında Tip 2 yardımcı T hücreleri ile sitokin aracılı inflamasyon ve eozinofilik baskın inflamasyon izlenmektedir. Yapılan çalışmalarda KRS hastalarında atopi sıkça izlenmektedir. Ancak NPKRS ve NPsiz KRS hastalarında alerjik inflamasyonun etkisi ile ilgili literatürde kesin bir sonuca varılamamıştır (1).

2.5.3.3.Astım

Nazal polipli hastalarda %31 ile %42 arasında solunum rahatsızlığı prevalansı gözüküğü bildirilmiştir. Astımı olan bireylerde ise NP prevalansı %7 olarak izlenmiştir. Astımı olan hastalarda nazal bulgular daha sık görülmektedir ve koku kaybı sık olarak izlenmektedir. Hastalarda sıklıkla polip görüldükten sonra astım ortaya çıkmaktadır. Hastaların %10 'unda ise eş zamanlı olarak polip görülmekte ve astım ortaya çıkmaktadır. EPOS'da nazal polip ile astım arasında kuvvetli bir ilişki olduğu belirtilmiştir (21).

2.5.3.4.Anatomik bozukluklar

Ager nazal hücreleri, hipertrofik etmoid bulla, konka bülloza, paradoks orta konka gibi osteomeatal komplekste darlık yapan anatomik patolojiler NP oluşumunu kolaylaştırmaktadır. Yapılan çalışmalarda NP olan ve olmayan hastalarda anatomik bozukluk açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Ancak NP sıklıkla osteomeatal kompleks bölgesinde izlenmektedir. Bu durum osteomeatal kompleks bölgesinin NP açısından önemli olduğunu bize göstermektedir (25).

2.5.3.5.Bernoulli Fenomeni

Havanın dar bir alandan geçerken arkasında negatif basıncı artırarak mukozanın negatif basınçlı alana yer değiştirmesi prensibi bu fenomeni oluşturmaktadır. Ancak bu fenomen burun için geçerli değildir. Çünkü hava akımı ve burun içi basınç devamlı olarak değişkenlik göstermektedir. Bu fenomen geçerlilik göstermiş olsa nazal valv bölgesi en sık NP görülme yeri olarak karşımıza çıkardı (25).

2.5.3.6.Mukozal Temas

Özellikle etmoid sinüslerde oluşan ödem karşı taraftaki mukoza ile temas ederek NP gelişimini tetiklemektedir. Mukozada hasar olması durumunda ise siliyer fonksiyon bozulmakta ve sinüs drenajı olumsuz etkilenmektedir. Bu durum bakteri kolonizasyonunu artırarak sinüzite zemin hazırlamaktadır. Sinüzit sonucunda artan ödem ve venöz staz NP oluşumuna neden olmaktadır (10).

2.5.3.7.Epitelyal Rüptür Teorisi

Mukoza ödeminin oluşturduğu basınç ile epitel rüptüre olmakta ve lamina propria herniye olmaktadır. Herniye olmaya devam ettikçe bu bölgeden içinde vasküler yapıları da içeren saplı polip oluşmaktadır (26).

2.5.3.8.Vazomotor İmbalans Teorisi

Otonom sinir sistemindeki uyarının azalması sonucunda bu bölgedeki sekretuvar aktivite azalır. Bunun sonucunda mukozada vasküler geçirgenlik artmaktadır. Uyarının az olması glandlarda kistik dönüşüm başlatır. Geri dönüşümsüz mukozal ödem de artması ile NP oluşmakta veya daha önce oluşmuş NP dokusu büyümektedir (26).

2.5.3.9.İlişkili Hastalıklar

Aspirin Duyarlılığı

Aspirin duyarlılığı, astım ve NP triadı Samter Sendromu olarak bilinmektedir. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç sonrasında 20 dk-2 saat aralığında astım atağı olmaktadır. Aspirin alınmasını takiben siklooksijenaz-2 enzimi inhibe olur. Bunun sonucunda prostoglandin sentezi azalır, lökotrien sentezi ise artar. Üst ve alt solunum yollarında inflamasyon artışı olmaktadır. Bilateral nazal pasajda yaygın NP izlenmektedir. Daha sık kadınlarda ve 30-40 yaş aralığında izlenmektedir. Tedavi sonrası sık nüks görülmektedir. Sık nüks görülen vakalarda aspirin desensitizasyonu tedavisi kullanılabilmektedir (27).

Kistik Fibrozis

Kistik fibrozis (KF) 7. Kromozomun uzun kolunda bulunan "Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)" gen lokusunun en sık olarak delta F508 mutasyonu sonucu oluşan otozomal resesif hastalıktır. Tüm ekzokrin glandları etkileyen klor kanallarında defekt olmaktadır. Bunun sonucunda dehidrate, viskozitesi artmış mukus oluşmaktadır. Hastalarda kronik akciğer hastalığı, pankreatik fonksiyon yetersizliği, infertilite gibi sorunlara neden olmaktadır. Tanısı ter testinde artmış klor düzeyleri ile konulmaktadır. Çocuklarda NP nadir

olarak görülmektedir. Ancak çocuk hastada NP görüldüğünde KF akla gelmelidir. KF hastalarındaki poliplerde normalden farklı olarak bazal membran incedir. Eozinofilik infiltrasyon yoktur, bunun yerine lenfosit hücreleri ve mast hücreleri hakimdir. Kültürlerde en sık *Pseudomonas Aeruginosa* üremektedir. NP'ler için medikal tedavide kullanılan topikal steroid, dekonjestanlar, antihistaminikler semptomatik rahatlama sağlamaktadır. Cerrahi olarak ESC yapılmaktadır. Son yıllarda KF hastalarında gen tedavisi denenmeye başlanmıştır. Gen tedavisinde vektörler aracılığı ile sağlam CFTR geni transfer edilmektedir. Bu konuda çalışmalar devam etmektedir (28).

Primer Silier Diskinezi

Primer silier diskinezi (PSD) silia mikrotübüllerinde defekt ile ortaya çıkan otozomal resesif hastalıktır. Daha çok dynein kollarında defekt olmaktadır. Kartagener tarafından 1933 yılında tanımlanan Kartagener Sendromunda sinüzit, bronşektazi ve situs inversus triadı bulunur. Kartagener Sendromu, PSD hastalarının %50'sinde görülmektedir. PSD rekürren otit, kronik sinüzit, kronik akciğer hastalığı ile kendini göstermektedir. NP %15 oranında görülmektedir (29).

Churg-Strauss Sendromu

Churg Strauss Sendromu (CSS) orta boy damarları tutan eozinofilik granüloamatöz infiltrasyon yapan nekrotizan vaskülitir. Rinit, astım ve NP bu hastalarda sıklıkla görülmektedir. Eozinofilik granüloamatöz polianjitis olarak da ifade edilmektedir. CSS'da perinükleer anti-nötrofil sitoplazmik antikor (p-ANCA) pozitifliği ve kanda eozinofili bulunmaktadır. Tedavide oral prednizolon ve immünosüpresan (siklofosfamid, azatiyoprin, mikofenolat mofetil ve metotreksat) ajanlar kullanılmaktadır (1).

Young Sendromu

Young sendromunda NP, azospermi ve bronşektazi triadı görülmektedir. Hastaların mukus viskozitesi artmış olmasına rağmen silia yapıları normaldir. Polip dokusu ağırlıklı olarak nötrofil içermektedir (30).

Woakes sendromu

Woakes sendromunda NP, burun kökünde genişleme ve nekrotizan etmoidit triadı görülmektedir. Hastalık sıklıkla gençlerde görülmekte ve otozomal resesif geçiş göstermektedir (30).

2.7.3.10. Genetik

İnflamatuvar hastalıkların şiddetini genetik ve epigenetik faktörler etkilemektedir. Sitokinler arası etkileşimler NP hastalarında proinflamatuvar ve antiinflamatuvar dengede rol almaktadır. Tek gen nükleotid polimorfizimleri (single nucleotid gene polymorphism: SNP) veya mikrosatellit polimorfizimleri hastalığı düzenleyici olarak rol almaktadır (31).

Yapılan çalışmalarda IL-1 α (interlökin 1 alfa), TNF (tumor necrosis factor) ve Acyloxyacyl Hydrolase NPKRS hastalarında tespit edilmiş SNP' lerdir. Diğer genetik çalışmalarda HLA(insan lökosit antijeni) alelleri arasından HLA-A74, HLA-DR7- DQA1*0201, HLA-DR7- DQB1*0202 ve HLA-DQA1*0201-DQB1*0201 haplotipi taşıyanlarda NP daha sık gözlenmiştir (21).

Acı tat reseptörü T2R38'e son zamanlarda ilgi artmıştır. T2R38 polimorfizimleri KRS ile ilişkili bulunmuş ve özellikle TAS2R38 geninin hastalığın prognozu ile ilişkisi literatürde tartışılmıştır. Bu açıdan risk altındaki popülasyonlarda çevresel maruziyetin azaltılması, yüksek riskli grupların taranması ve prognostik değere sahip genlerin tanımlanması çok değerli olacaktır (3).

2.6. KLİNİK BULGULAR, TANI VE EVRELEME

KRS tanısı hastanın anamnezi, muayenesi, temel ve ileri tetkikleri ile konulmaktadır. Çoğu hastanın KRS tanısında ilk 2 basamak yeterli olmaktadır. Genel olarak hastaların yakınmalarını burun akıntısı, burun tıkanıklığı, yüzde ağrı ve koku bozukluğu oluşturmaktadır. Ayrıca boğaz ağrısı, öksürük, disfoni, uyusukluk, halsizlik ve ateş gibi semptomlar da görülebilmektedir. Semptomlar NPKRS ve NPsizKRS hastalarında; en az birisi burun akıntısı (anterior/posterior nazal akıntı) veya burun tıkanıklığı olan, yüzde ağrı/basınç, koku almada azalma/kayıp semptomlarından

iki veya daha fazla semptomun 12 haftadan uzun süre devam etmesidir. Bu semptomların endoskopik ve BT görüntülemesi ile desteklenmesi gerekmektedir. Endoskopik olarak nazal polipler veya özellikle orta meada mukopürülan akıntı veya yine özellikle orta meada mukozal ödem/obstrüksiyon görülmelidir. BT de ise osteomeatal kompleks veya sinüslerde mukozal değişiklikler izlenmelidir. Hastalarda akıntı serözden koyu pürülan akıntıya kadar her çeşit olabilmektedir. Hastalarda en sık burun tıkanıklığı semptomu görülmektedir. Yüzde ağrı ve basınç özellikle dikkatli incelenmelidir. Çünkü nazal semptom ve bulgu olmayan ağrı ve basınç hissi KRS’de beklenmemektedir. KRS hastalarında özellikle üst çene, yüz yarısı, alında veya gözlerin arasında ağrı oluşabilir (32).

Özellikle NPKRS hastalarını tedavi öncesi ve sonrası standart olarak değerlendirmek için endoskopik evreleme sistemleri kullanılmaktadır. Evreleme yapılırken polip, akıntı, ödem ve postoperatif skarlaşma, kabuklanma durumu kullanılmaktadır. Endoskopik değerlendirmede sık kullanılan yöntemlerden biri Lund-Kennedy evreleme sistemidir (Tablo 1). Bu sistemde sağ ve sol ayrı olarak puanlanmaktadır. Bu evreleme sistemindeki postoperatif skarlaşma, kabuklanma durumu çıkarılarak oluşturulan Modifiye Lund-Kennedy evreleme sistemi de sık kullanılan bir sistemdir (33).

Tablo 1: Lund-Kennedy Evreleme Sistemi

Endoskopik görünüm	Sağ	Sol
Polip	0-1-2	0-1-2
Akıntı	0-1-2	0-1-2
Ödem	0-1-2	0-1-2
Postoperatif skarlaşma	0-1-2	0-1-2
Postoperatif kabuklanma	0-1-2	0-1-2
TOPLAM	0-10	0-10

Polip; 0: Polip yok, 1: Sadece orta meatusta polip, 2: Orta meatus dışında polip

Akıntı; 0: Akıntı yok, 1: Temiz sulu akıntı, 2: Koyu pürülan akıntı

Ödem, Postoperatif skarlaşma, Postoperatif kabuklanma ; 0: Yok, 1: Hafif, 2: Şiddetli

KRS hastalarında paranazal sinüs bilgisayarlı tomografi en çok tercih edilen yöntemdir. Ancak tek taraflı bulgular veya tedaviye yanıt alamama dışında ilk tercih edilen yöntem değildir. Radyolojik evreleme sistemleri içinde sinüs opasifikasyonuna dayanan Lund-Mackay evreleme sistemi en sık kullanılan sistemdir (Tablo 2). Bu sistemde sağ ve sol ayrı olarak değerlendirilmektedir. Sinüsler normal 0, parsiyel opasifikasyon 1 ve total opasifikasyon 2 olarak puanlanmaktadır. Maksiller, anterior etmoid, posterior etmoid, frontal ve sfenoid sinüs bu şekilde puanlanır. Osteomeatal kompleks ise tıkalı değil 0 ve tıkalı 2 olarak puanlanmaktadır. Sağ ve sol kendi içinde 12 puan üzerinden skorlanmaktadır (32,34).

Tablo 2: Lund-Mackay Evreleme Sistemi

Etkilenen sinüs	Sağ	Sol
Maksiller	0-1-2*	0-1-2*
Anterior etmoidal	0-1-2*	0-1-2*
Posterior etmoidal	0-1-2*	0-1-2*
Sfenoidal	0-1-2*	0-1-2*
Frontal	0-1-2*	0-1-2*
Osteomeatal kompleks	0 veya 2**	0 veya 2**
TOPLAM	0-12	0-12

*0-Normal; 1-Parsiyel opasifikasyon; 2-Total opasifikasyon

**Osteomeatal kompleks: 0-Tıkalı değil; 2-Tıkalı

2.7. TEDAVİ

Klinik bulgular ile kronik sinüzit tanısı konulan hastaya öncelikle konservatif tedavi ve hastalığı agra ve eden faktörlerden kaçınması gerektiği önerilmelidir. Medikal tedavide ilk olarak nazal salin ve İntranazal kortikosteroid (İNKS) EPOS 2020’de başlangıç tedavisini oluşturmaktadır. Bu evrede antibiyotik tedavisinden kaçınmak gerekmektedir (1). Nazal salin irrigasyonu sekresyonları temizlemekte, postnazal drenajı azaltmakta, iritan ve alerjenleri temizlemekte ve mukosilyer klerensi düzenlemektedir (35). İNKS kullanımı güvenli ve etkin bir yöntem olmakla birlikte kanama, burunda kuruluk gibi yan etkileri görülebilmektedir (32).

Hastada 6-12 hafta sonra düzelme olmaması durumunda salin irigasyonuna ve İNKS tedavisine devam edilebilirken, oral kortikosteroid (OKS) tedavi seçeneği olarak değerlendirilebilir. Tedaviye yanıt vermeyen hastalarda eşlik eden komorbiditeleri ve hastanın tedaviye uyumu değerlendirilmelidir. Bu aşamada antibiyotiklerden kaçınılmalıdır (1). Sistemik steroidler yan etkilerinden dolayı ilk tercih edilen tedavi olmamakla birlikte İNKS tedavisinden tam yanıt alınmaması durumunda kısa süreli sistemik steroid tedavisi kullanılabilir (32).

EPOS 2020 raporuna göre hastanın 6-12 haftalık takibinde düzelme olmaması durumunda ayrıntılı kulak burun boğaz muayenesi ve nazal endoskopi önerilmektedir. Yapılan muayene sonrası diffüz/bilateral KRS veya lokalize/unilateral KRS tanısı konulmaktadır. Diffüz/bilateral KRS olan hastaya nazal salin irigasyonu, İNKS ve gerekli durumlarda OKS tedavisi önerilmektedir. Yine EPOS 2020 raporuna göre hastanın tip 2 veya non-tip 2 KRS gruplamasında hangi gruba dahil olduğunun tesbit edilmesi önerilmektedir. Tip 2 KRS’de nazal endoskopide polip ve eozinofilik mün görüldüğünde, laboratuvar testlerinde yüksek IgE ve eozinofili görülmektedir. Non-tip 2 KRS’de ise nazal endoskopide pürülan akıntı izlenmekte olup, testlerinde IgE ve eozinofili düzeyleri normal bulunmaktadır. Tip 2 KRS hastalarında uygun tıbbi tedaviye ek olarak OKS, non-tip 2 KRS’de ise uzun süreli antibiyotik eklenebileceği rapor edilmiştir. Ancak medikal tedavinin yeterli olmadığı durumlarda ESC güvenli tedavi olarak tanımlanmıştır (1).

Tip 2 KRS hastalarından sık nüks geçiren, aspirin intoleransı olan hastaların aspirin desensitizasyonu sonrası uzun dönem sonuçları incelendiğinde üst ve alt solunum yollarındaki inflamasyonun belirgin derecede azaldığı gösterilmiştir (36). Sık nüks geçiren hastaların tedavisinde biyolojik ajan kullanımı günümüzde önemli bir tedavi seçeneği olmuştur. Biyolojik ajan tedavisi için hastanın EPOS 2020 de tanımlanan 5 kriterden 3 kriteri karşılması gerekmektedir. Bu kriterleri, hastada tip 2 inflamasyon kanıtı (doku eozinofili 400 büyütmede 10 ve üzeri, veya kan eozinofili 250 ve üzeri, veya total IgE 100 ve üzeri), sistemik kortikosteroid ihtiyacı veya sistemik kortikosteroidlere kontrendikasyon (yılda 2 ve üzeri kür almak, veya 3 aydan uzun süre kullanmak), önemli ölçüde bozulmuş yaşam kalitesi (SNOT-22 40 puan ve üzeri), önemli ölçüde koku kaybı (koku testinde anosmik), komorbid astım teşhisi (düzenli olarak inhaler kortikosteroid kullanmak) oluşturmaktadır (1).

2.8. TAS2R38

KRS'li hastalar, hem hastalığa özgü hem de genel olarak yaşam kalitesinde belirgin düşüşe sahiptir. Medikal tedaviye cevap vermeyen hastalarda ESC tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır. Her ne kadar hastaların çoğu ESC sonrası belirgin düzelme gösterse de, hastaların yaklaşık %25'inde KRS semptomları görülmeye devam etmektedir. Hangi hastalarda kalıcı semptomlar olacağını tahmin etmek güçtür. Bu nedenle cerrahi başarı oranları ile korelasyon gösteren biyobelirteçler tanımlanabilirse, hastaları iyileşmeye yönlendirmek için kullanılabilir (3). Son yıllarda acı tat reseptörü T2R38'in insan üst hava yolunun silyalı hücrelerinde eksprese edildiği, mukosilyer klirensi uyaran ve doğrudan antibakteriyel etkiye sahip olan NO üretimini düzenlediği gösterilmiştir (2).

Tat reseptörleri tat 1 ve tat 2 reseptörleri (TAS1R'ler ve TAS2R'ler) ile ilgili G protein bağımlı reseptörlerdir. TAS1R ailesi tatlı veya umami tat reseptörleri, TAS2R ailesi ise acı tat reseptörleridir. Tat sinyalizasyonu oral bölge ile sınırlı değildir. Solunum yolları, gastrointestinal dokular, üreme organları ve beyinde bir çok hücre tipinde de ortaya çıkmaktadır. Bunlar silyalı epitel hücreleri, kimyasal duyu hücreleri ve düz kas hücrelerini içermektedir. Hava yollarında tahriş edici kimyasallara tepki vererek koruyucu hava yolu reflekslerini uyarmaktadır. Hem çocuklarda hem de yetişkinlerde TAS2R ekspresyonu ile astım şiddeti klinik belirteçleri arasında anlamlı korelasyon gösterilmiştir (37).

T2R'ler G proteinine bağı reseptörlerdir. Aktif hale geldiklerinde hücre içi birikimlerden kalsiyum salınımını, bunun sonucunda geçici reseptör potansiyel kanalı M5'in açılmasını ve tadın algılanmasını tetikleyen bir etki potansiyeline neden olurlar. Özellikle kromozom 7q üzerinde bulunan T2R38 insan popülasyonlarında dağılımı için en iyi karakterize edilen genetik özelliklerden biri olan FTC'in tat algısında rol oynar. Fonksiyonunun açıl-homoserin laktonlar (AHL) tarafından in vitro aktive edildiği gösterilmiştir. AHL *Pseudomonas Aeruginosa* gibi gram negatif bakteriler tarafından salgılanan, biyofilm oluşumu ve patojenite gibi farklı bakteriyel yaşam döngüsü süreçlerini yönlendirmek için gen ifadesinin düzenlenmesinde görev alan moleküllerdir. Kalsiyum bağımlı yollardan T2R38 doğal immüneyi sağlamakta, mukosilyer klerensi ve NO üretimini arttırmaktadır (2).

Reseptör aktivitesi TAS2R38 geni içindeki üç ortak tek nükleotid polimorfizmine bağıdır. Daha yaygın olan 49, 262 ve 296 pozisyonlardaki aminoasit kalıntılarına bağı olarak iki T2R38 proteini mevcuttur. Reseptörün fonksiyonel aleli prolin, alanin ve valin (PAV) içerirken, reseptörün işlevsel olmayan aleli alanin, valin ve izolösin (AVI) içermektedir. Bu bağlamda aktif haplotip PAV olarak adlandırılır, inaktif haplotip AVI olarak adlandırılır (4). Bu yaygın haplotipler %20, %50, %30'luk popülasyon dağılımına sahip klasik Mendel Kalıtımı'na yakın olan 3 ortak genotip (PAV/PAV, PAV/AVI ve AVI/AVI) oluşturmaktadır (3). Belirtilen genel haplotipler FTC tat algısının derecesini fenotip olarak süper tat (PAV/PAV), ara tat (PAV/AVI) ve tat olmayan (AVI/AVI) olarak belirlemektedir. Yapılan çalışmalarda süper tat genotipinin diğeri iki genotiple karşılaştırıldığında pseudomonal çekirdek algılayıcı moleküllere önemli ölçüde artmış yanıt verdiği gösterilmiştir (38).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Örneklerin Toplanması

Çalışma planlamasında istatistiksel power analizi yapılarak çalışma grubu için 60 hasta, kontrol grubu için 80 hasta belirlendi ancak COVID-19 pandemisi nedeniyle elektif ameliyatların yapılamaması veya pandemi nedeniyle hastaların hastaneye gelmek istememeleri dolayısıyla gönüllü sayısı hedeflenen sayıya ulaşamamıştır. Çalışmaya haziran 2019-şubat 2021 tarihleri arasında Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Kliniği'ne başvuran; çalışma grubu için medikal tedaviye cevap vermeyen, ESC uygulanan, çalışmaya katılmayı kabul eden 34 hasta ve kontrol grubu için izole nazal septum deviasyonu nedeniyle cerrahi planlanan çalışmaya katılmayı kabul eden 30 hasta dahil edildi.

Çalışmaya dahil etme kriterleri:

Çalışma grubu: En az 12 haftadır şikayetleri olan endoskopik sinonazal inflamasyon bulguları (mukozal ödem veya polipoid dejenerasyon) veya belirgin mukopürülan akıntısı olan ya da BT'de osteomeatal kompleks veya sinüslerde mukozal değişiklikler izlenen 18 yaşın üzerindeki KRS hastaları çalışma grubuna dahil edilmiştir.

Kontrol grubu: Rinosinüzit semptom ve bulguları olmayan, daha önce sinonazal cerrahi geçirmemiş olan izole nazal septum deviasyonu olan 18 yaşın üzerindeki hastalar kontrol grubuna dahil edilmiştir.

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

On sekiz yaş altı ve 75 yaş üstü hastalar, otoimmün hastalık, immün yetmezlik, siliyer bozukluk, malignite olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Hastaların değerlendirilmesinde ayrıntılı anamnez alınarak, temel demografik veriler (cinsiyet, yaş), daha önce geçirmiş olduğu ESC sayısı, diyabet, hipertansiyon, sigara içme durumu, alerjik rinit, astım ve aspirin alerjisi sorgulandı. Preoperatif ve postoperatif 180. günde tüm hastalara 22 madde sino-nazal sonuç testi (SNOT-22) uygulandı. SNOT-22'de 22 soru sorularak ve

0-5 arası puanlandırılarak test cevaplanır. Ölçek kendi içinde 5 alt başlıkta kategorize edilmektedir. Kategorileri rinolojik semptomlar (puan aralığı= 0-30), ektranazal rinolojik semptomlar (puan aralığı= 0-15), kulak ve/veya yüz semptomları (puan aralığı= 0-25), psikolojik işlev bozukluğu (puan aralığı= 0-35) ve uyku disfonksiyonu (puan aralığı= 0-25) oluşturmaktadır. Sinonazal yaşam kalitesini değerlendirmek için SNOT-22 Türkçe versiyonu kullanıldı. Daha yüksek SNOT-22 toplam skoru ve alan skorları genel olarak daha kötü sinonazal semptom şiddetini yansıtmaktadır (39). Hastaların preoperatif endoskopik nazal muayeneleri yapılarak bulguların Modifiye Lund-Kennedy evreleme sistemine göre evrelemesi yapıldı. Preoperatif çekilen paranazal sinüs BT’de izlenen bulguların Lund Mackay radyolojik evreleme sistemine göre evrelemesi yapıldı.

Genel anestezi altında ESC uygulanan NPKRS hastalarından polip dokusu, NPsizKRS hastalarından uncinektomi bölgesinden mukoza dokusu genetik değerlendirme için alındı. Alınan dokular 15 ml falkon tüpüne serum fizyolojik ile birlikte konuldu. Dokular Tıbbi Genetik laboratuvarına direkt olarak çalışılmak üzere götürüldü. Ayrıca çalışma ve kontrol grubundaki tüm hastalardan genetik değerlendirme için 5 ml venöz kan alınarak EDTA (disodyum etilendiamin tetraasetik asit)’li tüpe konuldu. Kanlar Tıbbi Genetik laboratuvarına direkt olarak çalışılmak üzere götürüldü.

Cerrahi uygulanan KRS hastalarının nazal sürüntü örnekleri intraoperatif endoskop eşliğinde her iki OMC bölgesine steril pamuklu eküvyonun sürülmesi ile alındı. Alınan örnekler Amies transport besiyerine konularak Tıbbi Mikrobiyoloji laboratuvarına götürüldü.

3.2.Sürüntü Kültürlerinin Değerlendirilmesi

Tıbbi Mikrobiyoloji laboratuvarına getirilen örneklerden mikroskopik inceleme yapılması, aerob ve anaerob kültürlerinin yapılması, üreyecek mikroorganizmanın tanımlanması ve antibiyotik duyarlılıklarının test edilmesi planlandı.

Her bir örnek; genel üretim besiyeri olan % 5’lik koyun kanlı agar (KKA) besiyerine, gram negatif basiller için eosin methylene blue (EMB) besiyerine, olası fastidiyöz bakterilerin üreyebilmelerini desteklemek için çokolata agar besiyerine ve mantarlar için iki adet sabouraud dekstroz agar (SDA) besiyerine ekildi. Ekimi yapılan KKA ve EMB besiyerleri 36°C ‘lik etüvde 24-48 saatlik, bir SDA besiyeri aynı etüvde 10 günlük inkübasyona alındı. Çokolata agar besiyerleri

CO₂'li etüvde 24-48 saatlik inkübasyona alındı. Diğer bir SDA besiyeri ise oda ısısında 10 gün inkübasyona alındı. Anaerob kültür için KKA besiyerine ekimi yapılan plaklar GasPak (Anaerobe Container System, BD, USD) sistemine yerleştirilerek 36°C'lik etüvde 48-72 saat inkübasyona alındı. Sürüntü örneklerinin mikroskopik incelemesi için ekimleri yapılan eküvyonlardan gram boyama preparatları hazırlandı.

İnkübasyonları tamamlanmış plaklarda varolan üremeler VITEK® MS (bioMérieux, France) MALDI-TOF (Matriks assisted laser desorption ionization time of flight mass spectrometry) cihazı ile tanımlandı. Tanımlanmış bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları Vitek-2 (bioMérieux, France) cihazında çalışıldı.

3.3.PCR ve DNA Dizi Analizi

3.3.1.Dokudan DNA izolasyonu

Örnek 1.5 ml'lik ependorf tüpe alındıktan sonra üzerine 200 µl Buffer C1 eklendi. Ardından vortex-spin işlemi uygulandı. Sonrasında 20 µl Proteinase K eklendi. Tekrar vortex- spin işlemi uygulandı. Doku 56°C'de eriyene kadar inkübasyona bırakıldı. Tüp içerisine 200 µl Lysis Binding Buffer eklendi ve vortex-spin yapıldı. 70°C'de 10 dk inkübasyona bırakıldı. Üzerine 200 µl absolute etanol eklendi. 5 sn vorteks yapıp spin atıldı. Karışım kolonlu tüpe aktarıldı. Kolonlu tüpe 10000 rpm'de 1 dk santrifüj işlemi uygulandı. Sonrasında kolon atılıp, tüp yeni kolona aktarıldı. 600 µl buffer BW eklendi. 10000 rpm'de 1 dk santrifüj işlemi uygulandı. Kolon tekrar atılıp, tüp yeni kolona aktarıldı. 700 µl Buffer TW eklendi. 10000 rpm'de 1 dk santrifüj işlemi uygulandı. Kolon altında biriken sıvı döküldü. Ardından 18650 rpm'de (maksimum düzey) 3 dk santrifüj işlemi uygulandı. Kolon altı atılarak kolon 1.5 ml'lik ependorf tüpe aktarıldı. 150-200 µl Buffer AE konuldu. Minimum 3 dk oda ısısında bekletildi. Ardından 18650 rpm'de 1 dk santrifüj işlemi uygulandı. Dokudan DNA izolasyonunda GeneAll Exgene Cell SV mini, 250 preps kiti K106-152 kullanıldı.

3.3.2.Kandan DNA izolasyonu

180 µl kan ependorf tüpe alındı. Üzerine 20 µl Proteinase K ile 20 µl RNase A eklendi ve vortex-spin yapıldı. Oda ısısında 2 dk bekletildi. Ardından 200 µl Genomic-Lysis/ Binding Buffer tüpe eklendi. 55 °C 'de 10 dk termal blokta bekletildi. Ardından 200 µl absolute etanol eklendi ve sonrasında vortex-spin yapıldı. Tüm karışım kolonlu tüp içerisine aktarıldı. Kolonlu tüp 10000 rpm 'de 1 dk santrifüj edildi. Kolon altı atılıp yeni kolon altı takıldı. Üzerine 500 µl Wash Buffer 1 eklendi. Ardından 10000 rpm'de 1 dk santrifüj edildikten sonra kolonun altında bulunan sıvı döküldü. Kolonlu tüp içerisine 500 µl Wash Buffer 2 eklendi. 10000 rpm 'de 1 dk santrifüj işlemi uygulandı. Kolonlu tüp santrifüjden çıkartıldıktan sonra kolon altında kalan sıvı dökülüp 18650 rpm'de 3 dk santrifüj işlemi uygulandı. 100 µl Elution Buffer eklendi ve minimum 3 dk oda ısısında bekletildi. 18650 rpm'de 1 dk santrifüj işlemi uygulandı. Kandan DNA izolasyonunda Invitrogen PureLink Genomic DNA kiti K1820-02 kullanıldı.

3.3.3.Polimeraz Chain Reaksiyonu (PCR)

Polimeraz zincir reaksiyonu DNA'nın özgül hedef dizilerinin bölgeye özgü primerler kullanılarak in vitro çoğaltılmasıdır. PCR işlemi denatürasyon denilen yüksek sıcaklıklarda çift zincirli DNA molekülünün ayrılması, hibridizasyon denilen çoğaltılmak istenen bölgeye uygun sıcaklıklarda primer denilen sentetik oligonükleotidlerin bağlanması ve polimerizasyon denilen DNA zincirinin oluşarak uzamasıdır. Bu işlem belirli miktarda tekrardan oluşmaktadır. PCR için Applied Biosystems SimpliAmp Thermal Cycler cihazını kullandık.

Tablo 3: Çalışmada kullanılan primerler

Primer adı	Primer dizisi
1F	5' – CCTGGCTTGGAACGTACAT – 3'
1R	5' – TGGCTTGGTTTGCAATCATC – 3'
2F	5' – CTTTTCTGCATGGACTGC – 3'
2R	5' – ATTGTCCTCATGTGCCTTCC – 3'
3F	5' – TACAAGGCTCAACTGGCAG – 3'
3R	5' – GAGGAATCAGAGTTGTATTCTTG – 3'

Tablo 4: TAS2R38 geni için 25 µl'lik PCR reaksiyonunda kullanılan bileşenler ve miktarları

Bileşen	Miktar
DreamTaq Mastermix	12,5 µl
Primer Forward (10 pmol/µl)	0,5 µl
Primer Reverse (10 pmol/µl)	0,5 µl
dH ₂ O	9,5 µl
DNA (100-150 ng)	2 µl

Tablo 5: PCR analiz programı

Sıcaklık	Süre	Döngü
94°C	5 dk	1
94°C	30 sn	30
60°C	30 sn	
72°C	45 sn	
72°C	10 dk	1

3.3.4. Agaroz Jelin Hazırlanışı

Polimeraz zincir reaksiyonu ürünlerinin boyutuna göre %2,5'luk jel için 1,25 g agaroz (Sigma, A5093-5006) tartularak 200 ml'lik erlen içerisine eklendi. Üzerine son hacim 50 ml olacak şekilde 1X Tris-Borate-EDTA tamponu ilave edilerek mikrodalga fırında kaynatılarak çözüldü. 3 µl ethidium bromide ilave edilerek karıştırıldı. Hazırlanan jel, mini jel yatağı içerisine döküldü ve içine yükleme kuyuları oluşturmak için taraklar yerleştirilip oda sıcaklığında donmaya bırakıldı. Jel donduktan sonra taraklar dikkatlice çıkarılarak örnek yüklenmesi için elektroforez tankına yerleştirildi.

3.3.5. Polimeraz Zincir Reaksiyonu Ürünlerinin Agaroz Jele Yüklenmesi

Tanka yerleştirilen jelin üzerine 1X Tris-Borate-EDTA tamponu ilave edildi. PCR ürününden 5µl, yükleme boyasından (Amresco, E190) 1µl alınarak ayrı bir yerde karıştırıldı. Karışım jelde oluşturulan kuyulara sırasıyla yüklendi. Jele yüklenen PCR ürünleri 80 V sabit gerilim ve 30 mA akım koşullarında DNA belirteci ile birlikte yürütüldü.

3.3.6. DNA Dizi Analiz Reaksiyonu

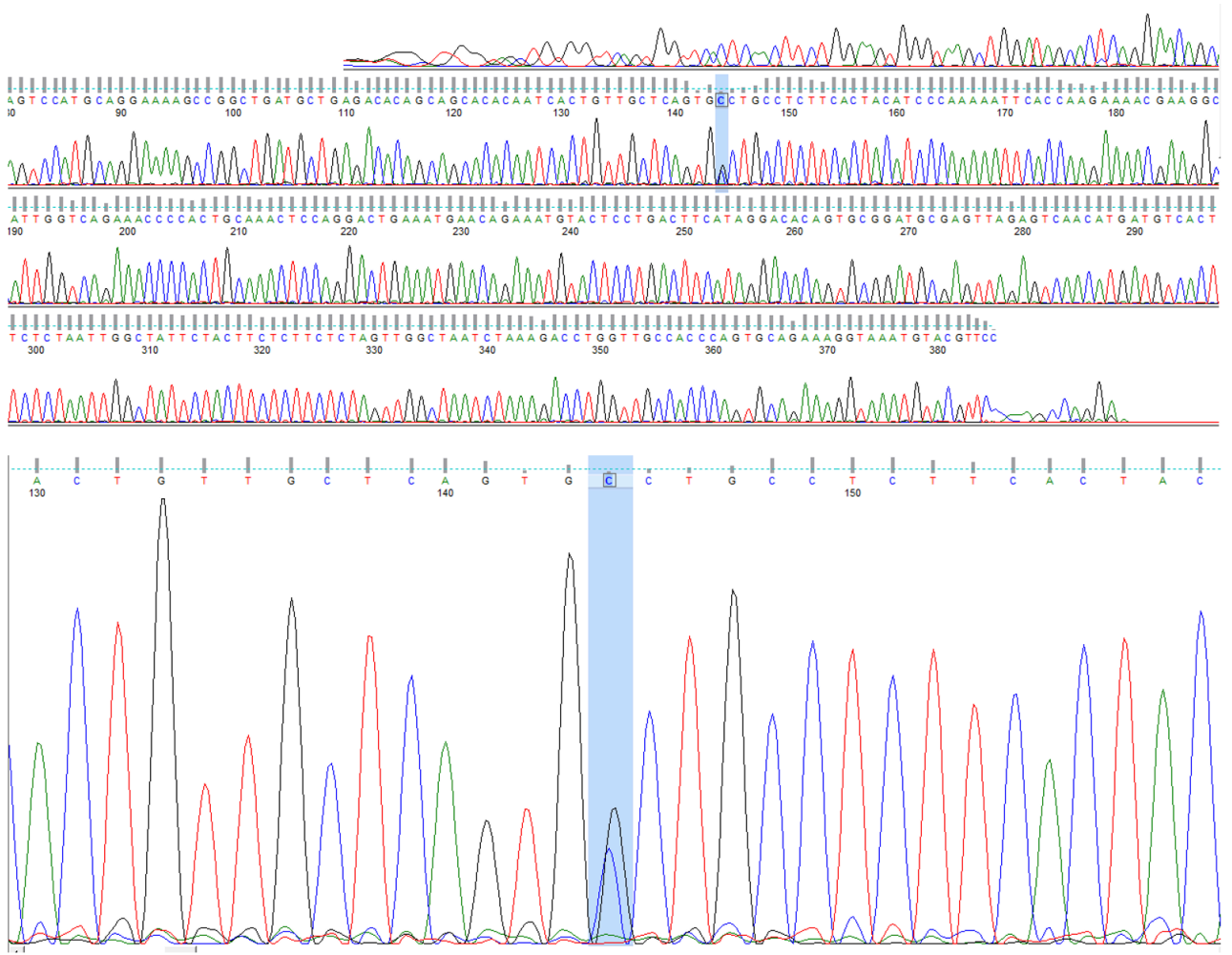
DNA'nın sahip olduğu nükleotidlerin belirlenmesine DNA dizi analizi denir. Biz çalışmamızda Sanger DNA dizi analizi yöntemine dayalı olan AB 3130 Genetic Analyzer/627-0040 cihazını kullandık. Dizisi belirlenecek DNA önce tek zincir haline dönüştürülür. Tek zincirli DNA 3'ucuyla birleşecek olan primer ile karıştırılır. Primer bağlı tek zincirli DNA dört ayrı tüpe paylaşılır. Daha sonra tüplere DNA polimeraz ve dört tip deoksiribonükleotid trifosfat (dATP, dCTP, dGTP, dTTP) eklenir. Ayrıca her tüpe dideoksinükleotid (ddATP, ddCTP, ddGTP, ddTTP) denilen yapısı değiştirilmiş deoksiribonükleotidlerden bir tanesi eklenir. Dideoksinükleotidler 3'-OH grubu yerine 3'-H içerir. Her tüpe DNA Polimeraz konarak primer kalıp zincirin komplementer dizisi oluşacak

biçimde 5'-3'yönünde zincir uzatılır. DNA sentezi gerçekleşirken DNA polimeraz deoksiribonükleotid yerine ara sıra dideoksinükleotid takar. Dideoksinükleotid yapısında 3'-OH bulunmadığı için diğer nükleotid ile 3' bağı yapamaz ve DNA sentezi durur. Dört ayrı nükleotidi içeren tüplerde reaksiyon A, G, C ve T ile sonlanır. Her bir reaksiyon ürünü jel elektroforezinde yan yana yüklenerek ayrıştırılır. Aşağıdan yukarı doğru okunan nükleotid dizisi kalıba komplementer olan DNA zincirinin 5'-3' yönündeki dizisine karşılık gelir. Bu işlemde dört dideoksinükleotid analoglarından her biri farklı floresan boya ile işaretlenir. Böylece her bir baz için sonlanan zincirler farklı renkte izlenir.

DNA dizi reaksiyonu daha önce elde edilen PCR ürünlerinin floresan işaretli dideoksinükleotid (ddNTP) kullanılarak işaretlenmesine dayanır. Bu amaçla ürünler "cycle sequencing" denilen yeni bir PCR döngüsüne sokulur. Cycle sequencing işleminde PCR ürünleri kalıp DNA işlevini görür. DNA polimeraz varlığında tek bir primer yardımı ile floresan işaretli ddNTP'ler zincire girer ve reaksiyon normal PCR 35 döngüsü gibi devam eder. Aradaki fark primerin uzaması sırasında işaretli ddNTP'lerin bağlanması ile zincirin sonlanmasıdır. Reaksiyon sonucunda oluşan renkli DNA fragmentleri, kapiller tüp içine doldurulan polimerde ayrıştırılır. Yürüme sonucunda ortaya çıkan renkli pikler, lazer okuyucu tarafından saptanarak analiz programına aktarılır.

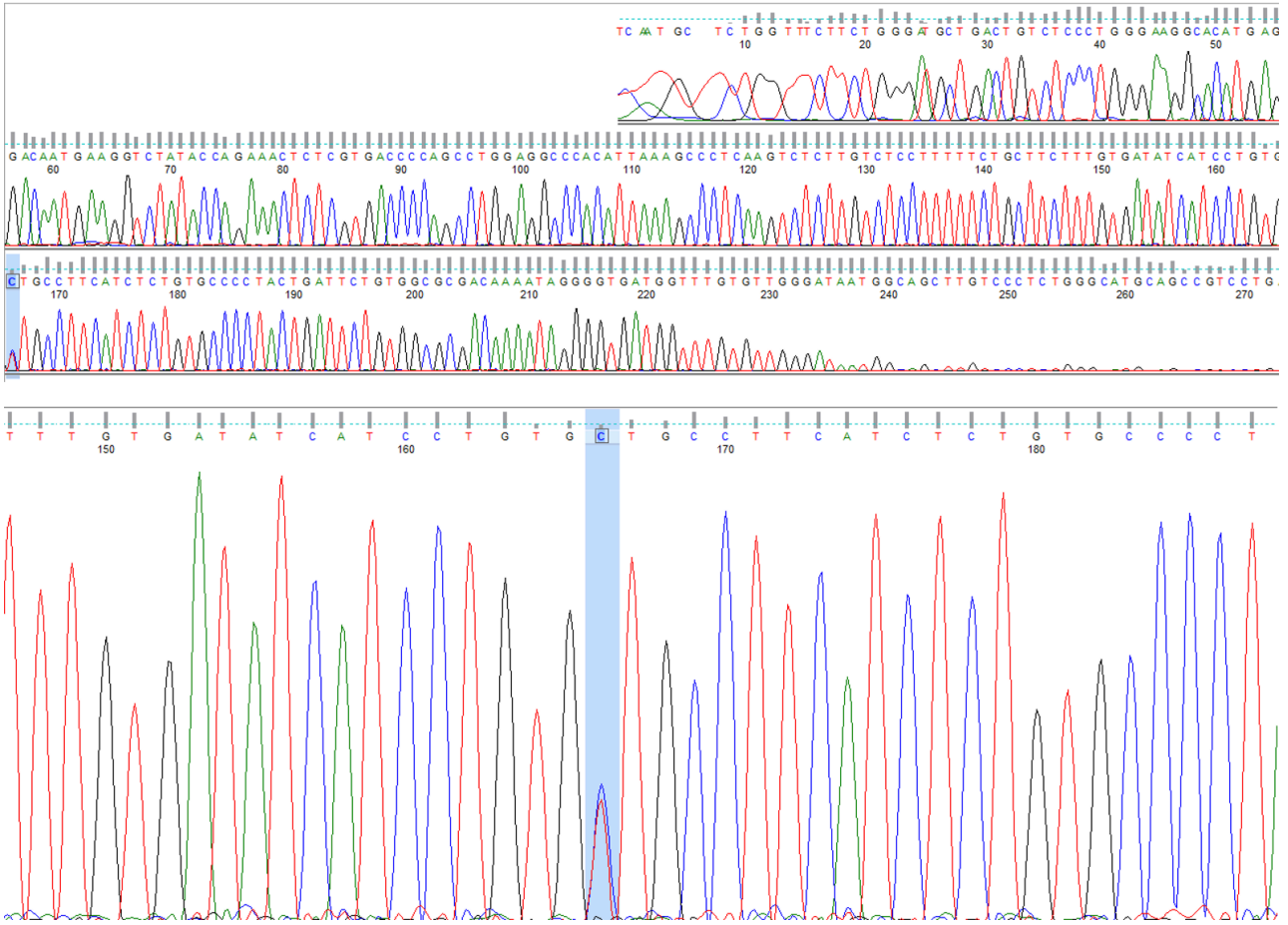
```
CCTTTCTGCACTGGGTGGCAACCAGGTCTTTAGATTAGCCAAGTAGAGAAGAGAAGTAGAATAGCCAATT
AGAGAAGTGACATCATGTTGACTCTAACTCGCATCCGCACTGTGTCCTATGAAGTCAGGAGTACATTTCT
GTTCAATTTAGTCCCTGGAGTTTGCAGTGGGGTTTCTGACCAATGCCTTCGTTTTCTTGGTGAATTTTTGG
GATGTAGTGAAGAGGCAGGCACTGAGCAACAGTGATTGTGTGCTGCTGTGTCTCAGCATCAGCCGGCTTT
TCCTGCATGGACTGCTGTTCCCTGAGTGCTATCCAGCTTACCCACTTCCAGAAGTTGAGTGAACCACTGAA
CCACAGCTACCAAGCCATCATCATGCTATGGATGATTGCAAACCAAGCCAACCTCTGGCTTGCTGCCTGC
CTCAGCCTGCTTTACTGCTCCAAGCTCATCCGTTTCTCTCACACCTTCCCTGATCTGCTTGGAAGCTGGG
TCTCCAGGAAGATCTCCCAGATGCTCCTGGGTATTATTCTTTGCTCCTGCATCTGCACTGTCTCTGTGT
TTGGTGCTTTTTTAGCAGACCTCACTTCACAGTCACAAGTGTGCTATTTCATGAATAACAATAAAGGCTC
AACTGGCAGATTAAGATCTCAATTTATTTTATTCTTTCTCTTCTGCTATCTGTGGTCTGTGCCTCCTT
TCCTATTGTTTTCTGTTTTCTTCTGGGATGCTGACTGTCTCCCTGGGAAGGCACATGAGGACAATGAAGGT
CTATAACAGAACTCTCGTGACCCAGCCTGGAGGCCACATTAAGCCCTCAAGTCTCTTGTCTCCTTT
TTCTGCTTCTTTGTGATATCATCCTGTGCTGCCTTCATCTCTGTGCCCTACTGATTCTGTGGCGCGACA
AAATAGGGGTGATGGTTTTGTGTTGGGATAATGGCAGCTTGTCCCTCTGGGCATGCAGCCATCCTGATCTC
AGGCAATGCCAAGTTGAGGAGAGCTGTGATGACCATTCTGCTCTGGGCTCAGAGCAGCCTGAAGGTAAGA
GCCGACCACAAGGCAGATTCGCGACACTGTGCTGAGAATGGACATGAAATGAGCTCTTCATTAATACGC
CTGTGAGTCTTCATAAATATGCC
```

Şekil 3: TAS2R38 FASTA



Şekil 4: TAS2R38 Geni R1 primer görüntüsü

Mavi işaretli baz c.145G>C; A49P polimorfizminin saptandığı baz



Şekil 5: TAS2R38 Geni F2 primer görüntüsü

Mavi işaretli baz c.785C>T; A262V polimorfizminin saptandığı baz

3.4.Çalışmanın Bütçesi

Çalışmada kullanılan kitlerin alımı için gerekli bütçe S.B.Ü. Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu tarafından alınan karar ile Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından sağlanmıştır.

3.5.Etik Kurul İzni

Bu çalışma 11/04/2019 tarih ve 11/13 karar numarası ile S.B.Ü. Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu onayı alınarak yapılmıştır.

3.6.İstatistiksel Analiz

Tüm analizler IBM SPSS 23.0 paket programı (IBM Corp., Armonk, NY) ile yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler, kategorik değişkenler için frekans ve yüzde, sürekli değişkenler için ortalama±standart sapma (SS) değerleri ile sunulmuştur. Normallik varsayımı Shapiro Wilk testi ile kontrol edilmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin analizinde Fisher's Exact Test veya Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. İki grubun ölçüm değerleri arasındaki farkın analizinde Student's t testi kullanılmıştır. Üç ve daha fazla grubun ölçümlerinin karşılaştırılmasında ANOVA testi ve ikili karşılaştırmalar için varyans homojenliği sağlandığında Tukey HSD testi, sağlanmadığında Dunnett T3 testi kullanılmıştır. Hastaların SNOT-22 değişimi ile diğer sürekli değişkenler arasındaki ilişkinin belirlenmesi için Pearson korelasyon testi uygulanmıştır. 0,05'den küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Çalışmaya kriterleri karşılayan toplam 64 kişi dahil edildi. Gönüllülerin 34'ü (%53,1) çalışma grubunu, 30'u (%46,9) kontrol grubunu oluşturdu. Çalışma grubunda bulunan 34 kişinin 23'ü (%67,6) NPKRS, 11'i (%32,4) NPsizKRS hastasıydı. Çalışma grubunun 26'sını (%76,5) erkek, 8'ini (%23,5) kadın hasta oluşturdu. Çalışma grubunun yaş ortalaması $38,7\pm 13,5$ (min-max:18-60) idi. Kontrol grubunda bulunan 30 kişinin 14'ü (%46,7) erkek, 16'sı (%53,3) kadındı. Kontrol grubunun yaş ortalaması $35\pm 12,2$ (min-max:20-61) olarak saptandı. Çalışma ve kontrol grubunun yaş ortalaması istatistiksel açıdan benzer bulunurken ($p=0,258$), çalışma grubunda erkek oranı kontrol grubuna göre daha yüksekti ($p=0,014$).

TAS2R38 kan genotipleri incelendiğinde çalışmaya katılan 64 kişinin 19'u (%29,7) PAV/PAV, 27'si (%42,2) PAV/AVI, 18'i (%28,1) AVI/AVI idi. Çalışma grubunda bulunan 34 kişinin 11'i (%32,4) PAV/PAV, 16'sı (%47,1) PAV/AVI, 7'si (%20,6) AVI/AVI olarak tespit edildi. Kontrol grubunda bulunan 30 kişinin ise 8'i (%26,7) PAV/PAV, 11'i (%36,7) PAV/AVI, 11'i (%36,7) AVI/AVI idi. Çalışma ve kontrol grubunun TAS2R38 kan genotip dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0,359$). Çalışma ve kontrol grubunun demografik özellikleri Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6: Çalışma ve kontrol grubunun demografik özellikleri

Değişkenler	Çalışma (n:34)	Kontrol (n:30)	p
Yaş	$38,7\pm 13,5$	$35\pm 12,2$	0,258
Cinsiyet			
Erkek	26(76,5)	14(46,7)	0,014
Kadın	8(23,5)	16(53,3)	
TAS2R38			
PAV-PAV	11(32,4)	8(26,7)	0,359
PAV-AVI	16(47,1)	11(36,7)	
AVI-AVI	7(20,6)	11(36,7)	

Bulgular $\text{ort}\pm\text{SS}$ veya n (%) ile verilmiştir. Student's t-test, Pearson ki-kare test.

Nazal polipli KRS hasta grubunun 20'si (%87) erkek, 3'ü (%13) kadın hastadan oluşmaktaydı. NPKRS grubunun yaş ortalaması 39,4±13,2 (min-max:8-60) saptandı. NPsizKRS hasta grubunun 6'sı (%54,5) erkek, 5'i(%45,5) kadın hastaydı. NPsizKRS grubunun yaş ortalaması 37,2±14,7 (min-max:18-56) saptandı.

Nazal polipli KRS grubunun genotipi 8'i (%34,8) PAV/PAV, 10'u (%43,5) PAV/AVI, 5'i (%21,7) AVI/AVI olarak belirlendi. NPsizKRS grubundaki bireylerin 3'ü (%27,3) PAV/PAV, 6'sı (%54,5) PAV/AVI, 2'si (%18,2) AVI/AVI olarak tespit edildi. Kontrol ve KRS alt gruplarının özellikleri karşılaştırıldığında, grupların yaş ortalaması (p=0,474) ve TAS2R38 kan genotip dağılımları (p=0,688) istatistiksel olarak benzer saptandı. Kontrol ve KRS alt gruplarının hasta özellikleri Tablo 7'de sunulmuştur.

TAS2R38 doku genotipleri incelendiğinde çalışma grubunda bulunan 34 kişinin 11'i (%32,4) PAV/PAV, 16'sı (%47,1) PAV/AVI, 7'si (%20,6) AVI/AVI olarak tespit edildi. Genotipler incelendiğinde 34 çalışma grubunun tamamının kan ve doku genotipinin aynı olduğu tespit edildi.

Tablo 7: Kontrol ve KRS alt gruplarına göre hasta özellikleri

Değişkenler	Polipli KRS (n:23)	Polipsiz KRS (n:11)	Kontrol (n:30)	p
Yaş	39,4±13,2	37,2±14,7	35±12,2	0,474
Cinsiyet				
Erkek	20(87)	6(54,5)	14(46,7)	0,009
Kadın	3(13)	5(45,5)	16(53,3)	
TAS2R38				
PAV-PAV	8(34,8)	3(27,3)	8(26,7)	0,688
PAV-AVI	10(43,5)	6(54,5)	11(36,7)	
AVI-AVI	5(21,7)	2(18,2)	11(36,7)	

Bulgular ort±SS veya n (%) ile verilmiştir. ANOVA, Pearson ki-kare test, Fisher's Exact test.

Kronik rinosinüzit alt tiplerine göre hasta özellikleri karşılaştırıldığında, NPKRS ve NPsizKRS gruplarındaki hastaların yaş dağılımları istatistiksel açıdan benzer bulundu ($p=0,657$). İki grubun TAS2R38 genotip dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,894$). Çalışma grubundaki 34 kişinin 10'u (%29,4) önceden ESC operasyonu geçirmişti. Çalışma grubundaki hastaların 1'inde (%2,9) diyabet, 4'ünde (%11,8) hipertansiyon mevcutken hastaların 13'ünün (%38,2) sigara kullandığı öğrenildi. Çalışma grubunu oluşturan hastaların 25'inde (%73,5) alerjik rinit, 10'unda (%29,4) astım ve 4'ünde (%11,8) aspirin alerjisi mevcuttu. NPKRS grubunda önceden ESC geçirme oranı %39,1 NPsizKRS grubunda bu oran %9,1 olup fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,113$). NPKRS grubunda alerjik riniti olan hasta yüzdesi (%82,6) NPsizKRS grubuna göre (%54,5) daha yüksek belirlenirken farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p=0,111$). KRS alt gruplarında astım ($p=0,437$) ve aspirin alerjisi ($p=0,280$) görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 8).

Tablo 8: Çalışma grubunun ESC öyküsü, alerjik rinit, astım, aspirin alerjisi dağılımı

Değişkenler	Tüm hastalar (n:34)	Polipli KRS (n:23)	Polipsiz KRS (n:11)	p
Yaş	38,7±13,5	39,4±13,2	37,2±14,7	0,657
Cinsiyet				
Erkek	26(76,5)	20(87)	6(54,5)	0,079
Kadın	8(23,5)	3(13)	5(45,5)	
TAS2R38				
PAV-PAV	11(32,4)	8(34,8)	3(27,3)	0,894
PAV-AVI	16(47,1)	10(43,5)	6(54,5)	
AVI-AVI	7(20,6)	5(21,7)	2(18,2)	
Daha önce ESC geçirmiş olma	10(29,4)	9(39,1)	1(9,1)	0,113
Alerjik Rinit	25(73,5)	19(82,6)	6(54,5)	0,111
Astım	10(29,4)	8(34,8)	2(18,2)	0,437
Aspirin Alerjisi	4(11,8)	4(17,4)	0(0)	0,280

Bulgular ort±SS veya n (%) ile verilmiştir. Student's t-test, Fisher's Exact test.

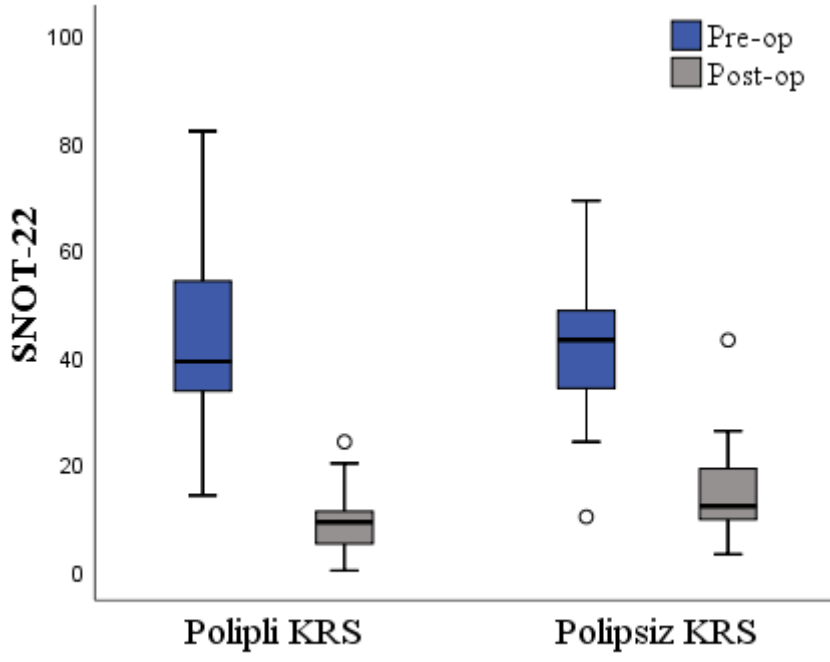
Çalışma grubunun preoperatif SNOT-22 total skor ortalaması $43,2\pm 16,5$ (min-max: 10-82), postoperatif 6. ay SNOT-22 total skor ortalaması $11,2\pm 8,8$ (min-max: 0-43) olarak bulundu. NPKRS hastalarının preoperatif SNOT-22 ortalaması $44,4\pm 17,2$ (min-max:14-82), postoperatif 6. ay ortalaması $9,3\pm 6,6$ (min-max:0-24) elde edildi. NPsizKRS hastalarında ise preoperatif SNOT-22 ortalaması $40,7\pm 15,5$ (min-max:10-69), postoperatif 6. ay ortalaması $15,3\pm 11,5$ (min-max: 3-43) saptandı. İki grubun preoperatif SNOT-22 ortalaması arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark belirlenmedi ($p=0,554$). NPsizKRS grubunun postoperatif SNOT-22 ortalamasının NPKRS grubuna göre daha yüksek olduğu gözlenirken bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,062$) (Tablo 9, Şekil 7).

Tablo 9: Çalışma grubunun SNOT-22, Modifiye Lund-Kennedy, Lund-Mackay ortalama skor dağılımı

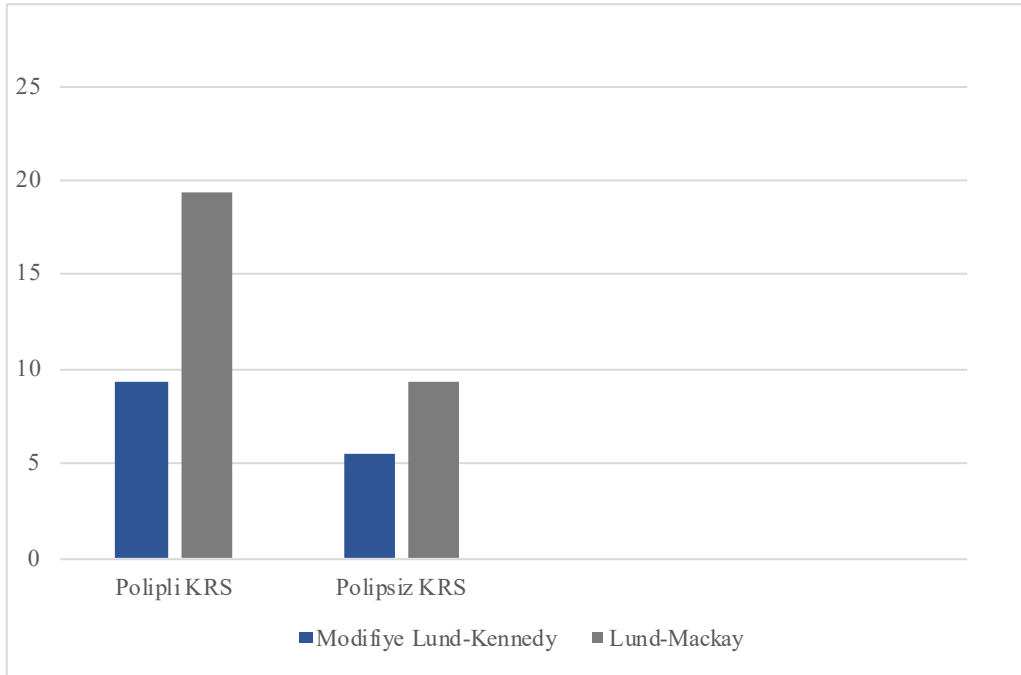
Değişkenler	Tüm hastalar (n:34)	Polipli KRS (n:23)	Polipsiz KRS (n:11)	p
Pre-operatif SNOT-22 total skor	$43,2\pm 16,5$	$44,4\pm 17,2$	$40,7\pm 15,5$	0,554
Post-operatif SNOT-22 6. ay total skor	$11,2\pm 8,8$	$9,3\pm 6,6$	$15,3\pm 11,5$	0,062
SNOT-22 total skor farkı	$32\pm 17,5$	$35,1\pm 17,7$	$25,5\pm 16,1$	0,136
Modifiye Lund-Kennedy skor	$8,1\pm 2,1$	$9,3\pm 0,8$	$5,5\pm 1,5$	<0,001
Lund-Mackay skor	$16,2\pm 6,7$	$19,4\pm 4,7$	$9,4\pm 4,8$	<0,001

Bulgular $\text{ort}\pm\text{SS}$ ile verilmiştir. Student's t-test, Fisher's Exact test.

Çalışma grubunun endoskopik modifiye Lund-Kennedy ortalaması $8,1\pm 2,1$ (min-max: 4-10), radyolojik Lund-Mackay ortalaması $16,2\pm 6,7$ (min-max: 2-24) idi. NPKRS hastalarının modifiye Lund-Kennedy ortalaması $9,3\pm 0,8$ (min-max: 8-10), Lund-Mackay ortalaması $19,4\pm 4,7$ (min-max: 9-24) olarak bulundu. NPsizKRS hastalarının ise modifiye Lund-Kennedy ortalaması $5,5\pm 1,5$ (min-max: 4-8), Lund-Mackay ortalaması $9,4\pm 4,8$ (min-max: 2-16) idi. NPKRS grubunun endoskopik modifiye Lund-Kennedy ve radyolojik Lund-Mackay ortalaması istatistiksel olarak daha yüksek saptandı ($p<0,001$) (Tablo 9, Şekil 8).



Şekil 7: KRS gruplarına göre preoperatif ve postoperatif 6.ay SNOT-22 dağılımı



Şekil 8: KRS gruplarına göre Modifiye Lund-Kennedy ve Lund-Mackay skor dağılımı

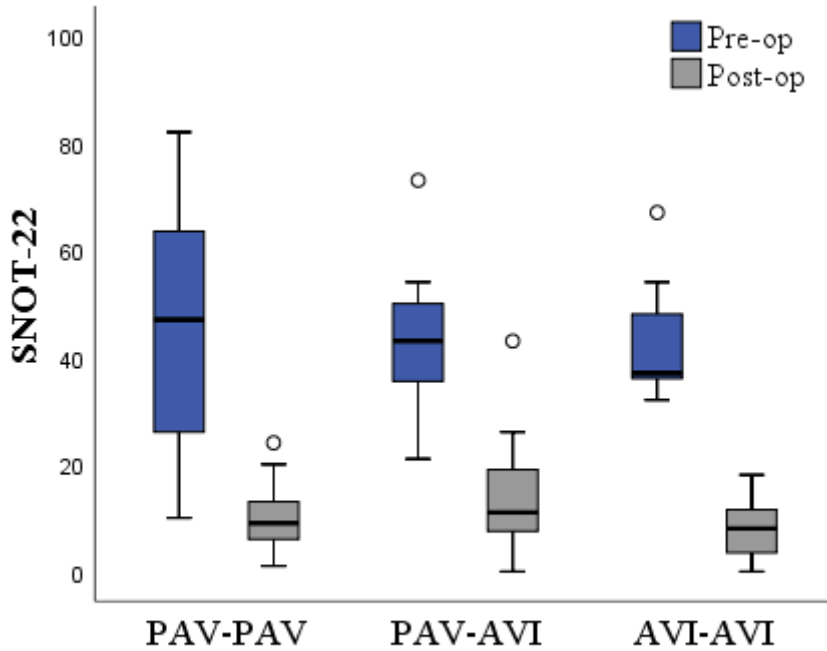
Çalışma grubunun nazal sürüntü örnekleri değerlendirildiğinde 25 (%73,5) hasta örneğinde üreme saptanırken, 6 (%17,6) hastanın örneğinde ise çoklu üreme olmuştur. NPsizKRS hasta grubunda üreme oranı (%90,9) NPKRS grubuna göre (%65,2) daha yüksek gözlenirse de aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,214$). KRS alt gruplarının çoklu üreme görülme oranları istatistiksel olarak benzer saptandı ($p=0,999$). NPKRS ve NPsizKRS grubundaki hastaların mikroorganizmaların üreme sayıları ve gram pozitif veya negatif olma oranları açısından da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 10).

Tablo 10: Çalışma grubunun kültür sonuçları

Değişkenler	Tüm hastalar (n:34)	Polipli KRS (n:23)	Polipsiz KRS (n:11)	p
Bakteri üreme	25(73,5)	15(65,2)	10(90,9)	0,214
Çoklu üreme	6(17,6)	4(17,4)	2(18,2)	0,999
Mikrobiyoloji				
<i>Streptococcus pneumonia</i>	1(2,9)	1(4,3)	0(0)	0,999
<i>Fingoldia magna</i>	2(5,9)	2(8,7)	0(0)	0,999
<i>Staphylococcus aureus</i>	6(17,6)	5(21,7)	1(9,1)	0,638
<i>Enterobacter aerogenes</i>	5(14,7)	3(13)	2(18,2)	0,999
<i>Citrobacter koseri</i>	3(8,8)	1(4,3)	2(18,2)	0,239
<i>Aspergillus fumigatus</i>	1(2,9)	1(4,3)	0(0)	0,999
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	5(14,7)	2(8,7)	3(27,3)	0,300
<i>Enterobacter cloacae complex</i>	1(2,9)	1(4,3)	0(0)	0,999
<i>Morganella morganii</i>	1(2,9)	1(4,3)	0(0)	0,999
<i>Enterobacter asburiae</i>	1(2,9)	1(4,3)	0(0)	0,999
<i>Serratia marcescens</i>	1(2,9)	1(4,3)	0(0)	0,999
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1(2,9)	0(0)	1(9,1)	0,324
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1(2,9)	0(0)	1(9,1)	0,324
<i>Acinetobacter</i>	1(2,9)	0(0)	1(9,1)	0,324
<i>Fusarium</i>	1(2,9)	0(0)	1(9,1)	0,324
Gram boyama				
Gram pozitif	15(60)	10(43,5)	5(45,5)	0,999
Gram negatif	13(52)	7(30,4)	6(54,5)	0,262

Bulgular n (%) ile verilmiştir. Student's t-test, Fisher's Exact test.

Kronik rinosinüzit hastalarının TAS2R38 genotipine göre önceden ESC operasyonu geçirmiş olması ($p=0,788$), alerjik rinit ($p=0,880$), astım ($p=0,490$) ve aspirin alerjisi ($p=0,658$) varlığı dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Hastaların genotipine göre preoperatif ($p=0,966$) ve postoperatif SNOT-22 ($p=0,382$) skor ortalamaları arasında anlamlı fark bulunmazken, grupların preoperatif ve postoperatif SNOT-22 skorlarındaki değişim benzer bulundu ($p=0,674$) (Şekil 9). Grupların endoskopik modifiye Lund-Kennedy ($p=0,949$) ve radyolojik Lund-Mackay skorları ($p=0,814$) açısından anlamlı fark gözlenmedi. AVI-AVI grubunun tamamında (%100), PAV-PAV grubunun %81,8'inde, PAV-AVI grubunun ise %56,3'ünde kültürde üreme olduğu, ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi ($p=0,063$). AVI-AVI genotipli hastaların kültürlerinde birden çok mikroorganizma üreme oranı (%42,9) diğer iki genotip grubuna göre (%9,1 ve %12,5) daha yüksek olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p=0,213$). TAS2R38 genotipine göre mikroorganizmaların üreme sayıları incelendiğinde, gruplara göre anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0,05$). AVI-AVI genotipli hastalarda gram pozitif mikroorganizma üreme oranı (%71,4) diğer gruplara göre (%45,5 ve %31,3) daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,815$) (Tablo 11).



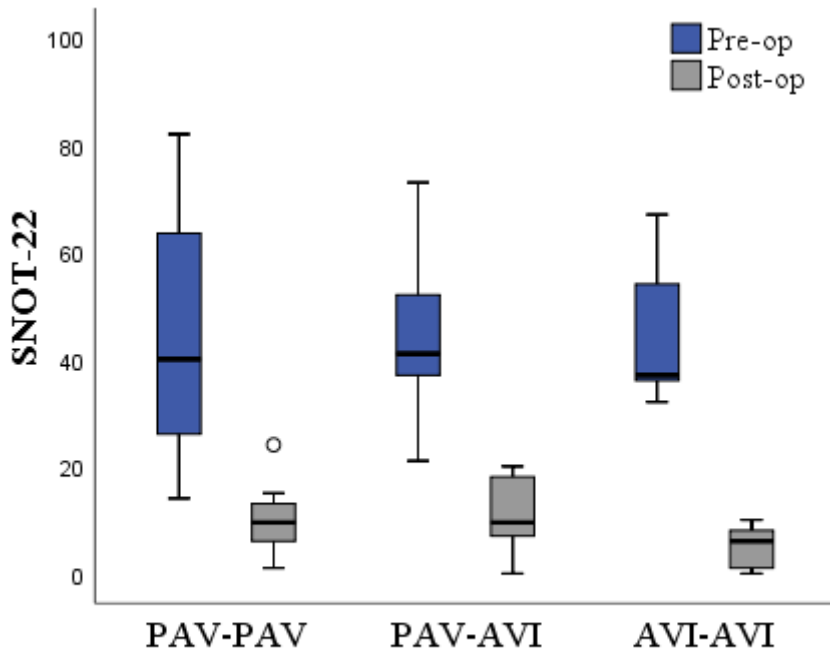
Şekil 9: KRS hastalarında genotipe göre preoperatif ve postoperatif 6.ay SNOT-22 dağılımı

Tablo 11: KRS hastalarında genotipe göre hasta özellikleri

Değişkenler	PAV-PAV (n:11)	PAV-AVI (n:16)	AVI-AVI (n:7)	p
Daha önce ESC geçirmiş olma	3(27,3)	4(25)	3(42,9)	0,788
Alerjik Rinit	8(72,7)	11(68,8)	6(85,7)	0,880
Astım	2(18,2)	5(31,3)	3(42,9)	0,490
Aspirin Alerjisi	2(18,2)	1(6,3)	1(14,3)	0,658
Pre-operatif SNOT-22 total skor	44,2±23,9	42,4±12,4	43,4±12,6	0,966
Post-operatif SNOT-22 6. ay total skor	10,3±7	13,3±10,5	8±6,4	0,382
SNOT-22 total skor farkı	33,9±24	29,1±14,1	35,4±13,8	0,674
Modifiye Lund-Kennedy skor	8,3±2,2	8±2	8,1±2,3	0,949
Lund-Mackay skor	16,9±8	15,4±6,1	16,9±6,5	0,814
Bakteri üreme	9(81,8)	9(56,3)	7(100)	0,063
Çoklu üreme	1(9,1)	2(12,5)	3(42,9)	0,213
Mikrobiyoloji				
<i>Streptococcus pneumonia</i>	0(0)	1(6,3)	0(0)	0,999
<i>Fingoldia magna</i>	2(18,2)	0(0)	0(0)	0,135
<i>Staphylococcus aureus</i>	2(18,2)	2(12,5)	2(28,6)	0,735
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1(9,1)	2(12,5)	2(28,6)	0,568
<i>Citrobacter koseri</i>	0(0)	2(12,5)	1(14,3)	0,426
<i>Aspergillus fumigatus</i>	0(0)	0(0)	1(14,3)	0,206
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1(9,1)	1(6,3)	3(42,9)	0,105
<i>Enterobacter cloacae complex</i>	1(9,1)	0(0)	0(0)	0,529
<i>Morganella morganii</i>	1(9,1)	0(0)	0(0)	0,529
<i>Enterobacter asburiae</i>	1(9,1)	0(0)	0(0)	0,529
<i>Serratia marcescens</i>	1(9,1)	0(0)	0(0)	0,529
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0(0)	1(6,3)	0(0)	0,999
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	0(0)	1(6,3)	0(0)	0,999
<i>Acinetobacter</i>	0(0)	1(6,3)	0(0)	0,999
<i>Fusarium</i>	0(0)	0(0)	1(14,3)	0,206
Gram boyama				
Gram pozitif	5(45,5)	5(31,3)	5(71,4)	0,239
Gram negatif	5(45,5)	6(37,5)	2(28,6)	0,815

Bulgular ort±SS veya n (%) ile verilmiştir. ANOVA, Fisher's Exact test.

Nazal polipli KRS hastalarının TAS2R38 genotipine göre önceden ESC operasyonu geçirmiş olması ($p=0,491$), alerjik rinit ($p=0,639$), astım ($p=0,863$) ve aspirin alerjisi ($p=0,797$) varlığı dağılımları açısından anlamlı fark saptanmadı. NPKRS hastalarının genotipine göre preoperatif ($p=0,993$) ve postoperatif SNOT-22 ($p=0,261$) skor ortalamaları arasında anlamlı fark belirlenmezken, grupların operasyon sonrasındaki SNOT-22 ortalama skorlarındaki değişim istatistiksel olarak benzer saptandı ($p=0,778$) (Şekil 10). Grupların endoskopik modifiye Lund-Kennedy ($p=0,757$) ve radyolojik Lund-Mackay skorları ($p=0,736$) açısından anlamlı farklılık gözlenmedi. AVI-AVI grubunun tamamında (%100), PAV-PAV grubunun %75’inde, PAV-AVI grubunun ise %40’ında kültürde üreme olduğu, aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi ($p=0,064$). AVI-AVI genotipli hastalarda çoklu üreme oranı (%40) diğer iki genotip grubuna göre (%12,5 ve %10) daha yüksek gözlenirken aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,388$). TAS2R38 genotipine göre mikroorganizmaların üreme sayıları değerlendirildiğinde, AVI-AVI genotipli hastalarda *Staphylococcus epidermidis* oranı (%40) istatistiksel olarak daha yüksek izlendi ($p=0,040$). AVI-AVI genotipli hastalarda gram pozitif mikroorganizma oranı (%80) diğer gruplara göre (%37,5 ve %30) daha yüksek saptanmakla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,220$). PAV-PAV genotipli hastalarda ise gram negatif mikroorganizma oranının yüksek olduğu, ancak farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi ($p=0,435$) (Tablo 12).



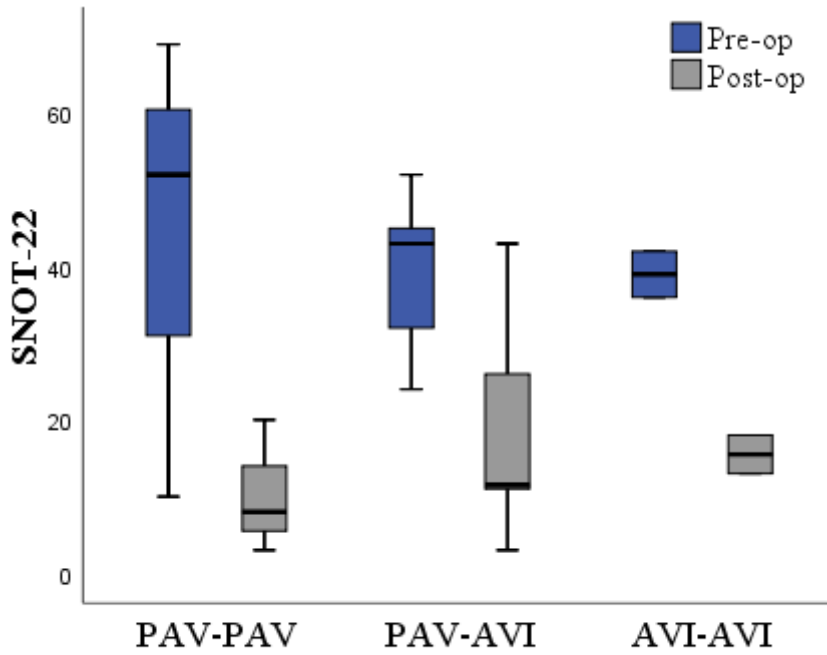
Şekil 10: Polipli KRS hastalarında genotipe göre preoperatif ve postoperatif 6.ay SNOT-22 dağılımı

Tablo 12: Polipliti KRS hastalarında genotipe göre hasta özellikleri

Değişkenler	PAV-PAV (n:8)	PAV-AVI (n:10)	AVI-AVI (n:5)	p
Daha önce ESC geçirmiş olma	3(37,5)	3(30)	3(60)	0,491
Alerjik Rinit	6(75)	8(80)	5(100)	0,639
Astım	2(25)	4(40)	2(40)	0,863
Aspirin Alerjisi	2(25)	1(10)	1(20)	0,797
Pre-operatif SNOT-22 total skor	44,4±23,6	44±13,9	45,2±14,8	0,993
Post-operatif SNOT-22 6. ay total skor	10,3±7	10,7±6,8	5±4,4	0,261
SNOT-22 total skor farkı	34,1±26	33,3±11,9	40,2±13	0,778
Modifiye Lund-Kennedy skor	9,5±0,8	9,2±0,9	9,4±0,9	0,757
Lund-Mackay skor	20,5±5,8	18,7±3,9	19,2±5,2	0,736
Bakteri üreme	6(75)	4(40)	5(100)	0,064
Çoklu üreme	1(12,5)	1(10)	2(40)	0,388
Mikrobiyoloji				
<i>Streptococcus pneumonia</i>	0(0)	1(10)	0(0)	0,999
<i>Finigoldia magna</i>	2(25)	0(0)	0(0)	0,150
<i>Staphylococcus aureus</i>	1(12,5)	2(20)	2(40)	0,670
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0(0)	2(20)	1(20)	0,413
<i>Citrobacter koseri</i>	0(0)	0(0)	1(20)	0,217
<i>Aspergillus fumigatus</i>	0(0)	0(0)	1(20)	0,217
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0(0)	0(0)	2(40)	0,040
<i>Enterobacter cloacae complex</i>	1(12,5)	0(0)	0(0)	0,565
<i>Morganella morganii</i>	1(12,5)	0(0)	0(0)	0,565
<i>Enterobacter asburiae</i>	1(12,5)	0(0)	0(0)	0,565
<i>Serratia marcescens</i>	1(12,5)	0(0)	0(0)	0,565
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0(0)	0(0)	0(0)	-
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	0(0)	0(0)	0(0)	-
<i>Acinetobacter</i>	0(0)	0(0)	0(0)	-
<i>Fusarium</i>	0(0)	0(0)	0(0)	-
Gram boyama				
Gram pozitif	3(37,5)	3(30)	4(80)	0,220
Gram negatif	4(50)	2(20)	1(20)	0,435

Bulgular ort±SS veya n (%) ile verilmiştir. ANOVA, Fisher's Exact test.

Nazal polipsiz KRS hastalarının TAS2R38 genotipine göre önceden ESC operasyonu geçirmiş olma ($p=0,999$), alerjik rinit ($p=0,999$) ve astım ($p=0,400$) oranları açısından anlamlı farklılık tespit edilmedi. NPsizKRS hastalarının genotipine göre preoperatif ($p=0,940$) ve postoperatif ($p=0,712$) SNOT-22 skor ortalamaları arasında anlamlı fark olmadığı ve grupların operasyon sonrasındaki SNOT-22 skorlarındaki değişimin istatistiksel olarak benzer olduğu gözlemlendi ($p=0,657$) (Şekil 11). Grupların endoskopik modifiye Lund-Kennedy ($p=0,600$) ve radyolojik Lund-Mackay ($p=0,710$) ortalama skorları açısından anlamlı fark bulunmadı. Grupların kültürde mikroorganizma üreme ($p=0,999$) ve çoklu üreme ($p=0,400$) oranı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. TAS2R38 genotipine göre mikroorganizmaların üreme sayıları değerlendirildiğinde, gruplara göre anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0,05$). TAS2R38 genotipine göre gram pozitif ve negatif mikroorganizma oranı istatistiksel olarak benzerdi ($p=0,740$). NPsizKRS hastalarının TAS2R38 genotipine göre genel özellikleri Tablo 13’de sunulmuştur.



Şekil 11: Polipsiz KRS hastalarında genotipe göre preoperatif ve postoperatif 6.ay SNOT-22 dağılımı

Tablo 13: Polipsiz KRS hastalarında genotipe göre hasta özellikleri

Değişkenler	PAV-PAV (n:3)	PAV-AVI (n:6)	AVI-AVI (n:2)	p
Daha önce ESC geçirmiş olma	0(0)	1(16,7)	0(0)	0,999
Alerjik Rinit	2(66,7)	3(50)	1(50)	0,999
Astım	0(0)	1(16,7)	1(50)	0,400
Aspirin Alerjisi	-	-	-	-
Pre-operatif SNOT-22 total skor	43,7±30,4	39,8±10,1	39±4,2	0,940
Post-operatif SNOT-22 6. ay total skor	10,3±8,7	17,7±14,5	15,5±3,5	0,712
SNOT-22 total skor farkı	33,3±22,9	22,2±15,6	23,5±7,8	0,657
Modifiye Lund-Kennedy skor	5±1	6±1,8	5±1,4	0,600
Lund-Mackay skor	7,3±4,2	9,8±5,1	11±7,1	0,710
Bakteri üreme	3(100)	5(83,3)	2(100)	0,999
Çoklu üreme	0(0)	1(16,7)	1(50)	0,400
Mikrobiyoloji				
<i>Streptococcus pneumonia</i>	0(0)	0(0)	0(0)	-
<i>Finigoldia magna</i>	0(0)	0(0)	0(0)	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	1(33,3)	0(0)	0(0)	0,455
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1(33,3)	0(0)	1(50)	0,182
<i>Citrobacter koseri</i>	0(0)	2(33,3)	0(0)	0,673
<i>Aspergillus fumigatus</i>	0(0)	0(0)	0(0)	-
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1(33,3)	1(16,7)	1(50)	0,727
<i>Enterobacter cloacae complex</i>	0(0)	0(0)	0(0)	-
<i>Morganella morganii</i>	0(0)	0(0)	0(0)	-
<i>Enterobacter asburiae</i>	0(0)	0(0)	0(0)	-
<i>Serratia marcescens</i>	0(0)	0(0)	0(0)	-
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0(0)	1(16,7)	0(0)	0,999
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	0(0)	1(16,7)	0(0)	0,999
<i>Acinetobacter</i>	0(0)	1(16,7)	0(0)	0,999
<i>Fusarium</i>	0(0)	0(0)	1(50)	0,182
Gram boyama				
Gram pozitif	2(66,7)	2(33,3)	1(50)	0,740
Gram negatif	1(33,3)	4(66,7)	1(50)	0,740

Bulgular ort±SS veya n (%) ile verilmiştir. ANOVA, Fisher's Exact test.

Tablo 14’de KRS hastalarının preoperatif ve postoperatif 6. aydaki SNOT-22 total skorlarındaki değişim ile yaş, modifiye Lund-Kennedy ve Lund-Mackay skorları arasındaki korelasyon analizi sonuçları verilmiştir. KRS hastalarında SNOT-22 değişimi ile Lund-Mackay skoru arasında pozitif yönde zayıf bir korelasyon olduğu görülse de istatistiksel açıdan anlamlı saptanmadı ($r=0,335$; $p=0,053$). NPsizKRS hastalarında SNOT-22 değişimi ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde güçlü bir korelasyon olduğu belirlendi ($r=-0,638$; $p=0,035$). Yaş azaldıkça SNOT-22 total skorlarında daha fazla düşüş gözlemlendi.

Tüm KRS hastalarında hasta özelliklerine göre operasyon öncesi ve sonrası arasındaki SNOT-22 değişimi karşılaştırıldığında, alerjik riniti olan hastaların ortalama SNOT-22 değişiminin ($36,6\pm 14,2$) olmayanlara göre ($19\pm 20,1$) istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptandı ($p=0,007$).

Nazal polipli KRS hastalarında aspirin alerjisi olmayan hastaların SNOT-22 skorlarındaki ortalama düşüş miktarı ($38,1\pm 16,8$) alerjisi olan hastalara göre ($20,8\pm 15,9$) daha yüksek belirlense de bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p=0,073$). Mikroorganizma üremesi olan hastalarda ortalama SNOT-22 değişiminin $39,8\pm 15,6$, üreme olmayanlarda $26,2\pm 18,9$ olduğu, fakat istatistiksel açıdan anlamlı saptanmadı ($p=0,079$).

Nazal polipsiz KRS hastalarında hasta özelliklerine göre operasyon öncesi ve sonrası arasındaki SNOT-22 değişimi karşılaştırıldığında, alerjik riniti olan hastaların ortalama SNOT-22 azalma miktarının ($37,2\pm 10,3$) alerjik riniti olmayanlara göre ($11,4\pm 8$) istatistiksel olarak daha fazla olduğu gözlemlendi ($p=0,001$). KRS hastalarında hasta özelliklerine göre operasyon öncesi ve sonrası arasındaki SNOT-22 değişiminin ortalamaları Tablo 15’de karşılaştırılmıştır.

Tablo 14: KRS hastalarında SNOT-22 değişimi ile yaş, Modifiye Lund-Kennedy ve Lund-Mackay skoru korelasyonu

Değişkenler	Tüm hastalar (n:34)		Polipli KRS (n:23)		Polipsiz KRS (n:11)	
	r	p	r	p	r	p
Yaş	-0,182	0,303	-0,015	0,946	-0,638	0,035
Modifiye Lund-Kennedy skor	0,259	0,139	0,094	0,670	0,051	0,883
Lund-Mackay skor	0,335	0,053	0,224	0,305	0,211	0,533

Pearson korelasyon testi.

Tablo 15: KRS hastalarında hasta özelliklerine göre operasyon öncesi ve sonrası arasındaki SNOT-22 değişimi

Değişkenler	Tüm hastalar (n:34)		Polipli KRS (n:23)		Polipsiz KRS (n:11)	
	Ort±SS	p	Ort±SS	p	Ort±SS	p
Cinsiyet						
Erkek	32,9±17,6	0,576	34,3±17,8	0,569	28,5±17,9	0,521
Kadın	28,9±18,1		40,7±19,3		21,8±14,7	
TAS2R38						
PAV-PAV	33,9±24	0,674	34,1±26	0,778	33,3±22,9	0,657
PAV-AVI	29,1±14,1		33,3±11,9		22,2±15,6	
AVI-AVI	35,4±13,8		40,2±13		23,5±7,8	
Daha önce ESC öyküsü						
Var	31,6±23,2	0,938	35,1±21,6	0,996	0	-
Yok	32,1±15,2		35,1±15,5		28±14,5	
Alerjik Rinit						
Var	36,6±14,2	0,007	36,5±15,5	0,424	37,2±10,3	0,001
Yok	19±20,1		28,5±27,8		11,4±8	
Astım						
Var	29,1±13,8	0,546	27,8±15	0,150	34,5±7,8	0,408
Yok	33,2±19		39±18,2		23,4±17,1	
Aspirin Alerjisi						
Var	20,8±15,9	0,177	20,8±15,9	0,073	-	-
Yok	33,5±17,4		38,1±16,8		25,5±16,1	
Bakteri üreme						
Var	34,3±17,2	0,197	39,8±15,6	0,079	26,1±16,8	-
Yok	25,4±17,8		26,2±18,9		19	
Çoklu üreme						
Var	36,8±12,7	0,463	42,8±10,8	0,351	25±5,7	0,941
Yok	30,9±18,4		33,5±18,6		25,6±17,9	
Gram pozitif						
Var	34,9±16,6	0,832	41±14,5	0,689	22,8±14,5	0,567
Yok	33,4±18,9		37,4±19,1		29,4±20	
Gram negatif						
Var	34,9±18	0,859	40,9±16,9	0,816	28±18,2	0,688
Yok	33,7±16,9		38,9±15,5		23,3±16,7	

Student's t-test.

Çalışma grubundaki hastaların postoperatif modifiye Lund-Kennedy skorları ve SNOT-22 skorlarında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlemlendi ($p<0,001$) (Tablo 16). Çalışma grubundaki hastaların Lund-Mackay skorları ile preoperatif SNOT-22 skorları ($r=0,249$; $p=0,155$) ve SNOT-22 skor farkları ($r=0,335$; $p=0,053$) arasında pozitif yönde zayıf, postoperatif SNOT-22 skorları ile negatif yönde zayıf ($r=-0,200$; $p=0,257$) bir korelasyon olduğu görülürken istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (Tablo 17).

Tablo 16: Çalışma grubundaki hastaların SNOT-22 ve Modifiye Lund-Kennedy skorlarındaki değişim

Değişkenler	Preoperatif	Postoperatif	p
Modifiye Lund-Kennedy skor	8,12±2,1	1,56±1,2	<0,001
SNOT-22 skor	43,21±16,5	11,24±8,8	<0,001

Bulgular ort±SS ile sunulmuştur. Paired Samples t-test.

Tablo 17: Çalışma grubundaki hastaların SNOT-22 skorları ile Lund-Mackay skorları arasındaki korelasyon

Değişkenler	Lund-Mackay skor	
	r	p
Pre-operatif SNOT-22 total skor	0,249	0,155
Post-operatif SNOT-22 6. ay total skor	-0,200	0,257
SNOT-22 total skor farkı	0,335	0,053

Pearson korelasyon testi.

5.TARTIŞMA

Kronik rinosinüzit genel popülasyonun % 5-12'sini etkileyen önemli bir sağlık problemi olup yaşam kalitesini düşürmesi nedeniyle iş gücü kaybı açısından toplum üzerinde önemli bir yük oluşturmaktadır (1,2). Hastalık her birey ve her coğrafyada ayrı seyir gösterebilmektedir. Özellikle, bazı bireylerin neden KRS oluşumuna diğerlerinden daha yatkın oldukları, bazı hastaların tedaviye neden iyi yanıt verdiği halde bazılarının inatçı hastalık veya sık görülen bakteriyel alevlenmeler gösterdiği bilinmemektedir. Bu da bize KRS patofizyolojine ilişkin henüz açıklanmamış sorular olduğunu göstermektedir.

Kronik rinosinüzitli hastaların insidansı ile ilgili Tan ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada KRS insidansı 100.000 kişi-yıl başına NPKRS için 83 ± 13 vaka, NPsizKRS için 1048 ± 78 vaka olarak izlenmiştir. Çalışmada 2007 ve 2009 yılları arasında, NPKRS olan 595 hasta ve NPsizKRS olan 7523 hasta tespit edilmiş ve 8118 kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Kontrol grubu ve NPsizKRS hastaları ile karşılaştırıldığında, NPKRS hastalarının daha yaşlı ve erkek olma olasılıklarının daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (40). Hirsch ve ark. 2017 yılında yaptıkları çalışmada, kadınların ARS olma olasılığının daha yüksek olduğunu ancak KRS için cinsiyetler arasında fark olmadığını saptamışlardır (41). Bizim çalışmamıza dahil edilen 64 hastanın 34'ü (%53,1) çalışma grubunu, 30'u (%46,9) kontrol grubunu oluşturdu. Çalışma grubunda bulunan 34 KRS hastasının 23'ü (%67,6) NPKRS, 11'i (%32,4) NPsizKRS hastasıydı. Çalışma grubunun 26'sını (%76,5) erkek, 8'ini (%23,5) kadın hasta oluşturdu. Çalışma grubunun yaş ortalaması $38,7\pm 13,5$ idi. Çalışma ve kontrol grubunun yaş ortalaması istatistiksel açıdan benzer bulunurken, çalışma grubunda erkek oranı kontrol grubuna göre daha yüksekti.

Kronik rinosinüzit hastalarında uygun medikal tedavinin yeterli olmadığı durumda ESC'ne ihtiyaç duyulmaktadır. ESC sonrası nüksler cerrahinin getirdiği riskler nedeniyle hem hasta için hem de sağlık giderleri nedeniyle ülke için önemli bir sağlık sorunudur. Literatürde NPKRS ile ilgili 34.220 hasta ile yapılan meta-analiz çalışmada genel revizyon oranı %18.6 olarak tespit edilmiştir (42). Bizim çalışmamızda NPKRS grubunda önceden ESC geçirme oranı %39,1 ve NPsizKRS grubunda bu oran %9,1 olarak saptandı.

Polipli kronik rinosinüzit, alerjik rinit, astım ve aspirin intoleransı birlikteliği ile ilgili literatürde farklı veriler rapor edilmiştir. NPKRS hastalarının %51-86'sının en az bir aeroalerjene duyarlı olduğu, %26-48'inde astım birlikteliği ve %10 oranında da aspirin intoleransı bildirilmiştir (43). Bizim çalışmamızda NPKRS hastalarının 19'unda (%82,6) alerjik rinit, 8'inde (%34,8) astım ve 4'ünde (%17,4) aspirin alerjisi mevcuttu.

Kronik rinosinüzit hastalarında birçok klinisyen hastalığın varlığını doğrulamak, şiddetini değerlendirmek ve yönetim kararına yardımcı olmak için BT taramalarını kullanmaktadır. Lund-Mackay evreleme sistemi, 1980'lerin ortalarında tedavi kararını kolaylaştırmak için basit bir değerlendirme aracı olarak geliştirilmiştir. KRS'de hastalığa özgü yaşam kalitesini ölçmek için de çeşitli araçlar tasarlanmış ve onaylanmıştır. Bunun için SNOT-20'nin bir türeği olan, burun tıkanıklığı ve tat ve/veya koku kaybının eklendiği SNOT-22 sıklıkla kullanılmaktadır. Hopkins C ve ark. KRS nedeniyle ameliyat olan 1840 hastanın preoperatif ve postoperatif verilerinin değerlendirildiği çok merkezli prospektif çalışmanın sonuçlarını yayınlamışlardır. Yazarlar 992 NPKRS hastasının preoperatif SNOT-22 ortalamasını 43, Lund-Mackay ortalamasını 13,6 saptamış, 848 NPsizKRS hastasının preoperatif SNOT-22 ortalamasını 44,1, Lund-Mackay ortalamasını 7 olarak bildirmişlerdir. Lund-Mackay ve SNOT-22 puanları arasında korelasyon saptamamışlardır (44). Bizim çalışmamızda KRS (NPKRS ve NPsizKRS) hastalarının postoperatif SNOT-22 skorlarında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlemlendi ($p < 0,001$). Literatürle uyumlu olarak çalışma grubundaki hastaların Lund-Mackay skorları ile preoperatif SNOT-22 skorları ($p = 0,155$) ve SNOT-22 skor farkları ($p = 0,053$) arasında pozitif yönde zayıf, postoperatif SNOT-22 skorları ile negatif yönde zayıf ($p = 0,257$) bir korelasyon olduğu görülürken istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi. NPKRS hastalarının preoperatif SNOT-22 ortalaması $44,4 \pm 17,2$, NPsizKRS hastalarında ise preoperatif SNOT-22 ortalaması $40,7 \pm 15,5$ saptandı. İki grubun preoperatif SNOT-22 ortalaması arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark belirlenmedi ($p = 0,554$). NPKRS hastalarının modifiye Lund-Kennedy ortalaması $9,3 \pm 0,8$, Lund-Mackay ortalaması $19,4 \pm 4,7$ olarak bulundu. NPsizKRS hastalarının ise modifiye Lund-Kennedy ortalaması $5,5 \pm 1,5$, Lund-Mackay ortalaması $9,4 \pm 4,8$ idi. NPKRS grubunun endoskopik modifiye Lund-Kennedy ve radyolojik Lund-Mackay ortalaması istatistiksel olarak daha yüksek saptandı ($p < 0,001$).

Kronik rionosinüzit gelişiminde genetiğin predispozan olabileceği bildirilmekle birlikte literatürde bu alanda sınırlı sayıda çalışma vardır. Genetik ve KRS konusundaki güncel literatür incelendiğinde çalışmalar özellikle kistik fibrozis transmembran regülatör, primer siliyer diskinezi ile ilişkili genlere ve tat reseptörü T2R38'deki son bulgulara odaklanmıştır. T2R38 geninin test edilebilir bir fenotip ile klinik ortamda uygulanabilir olduğu ve KRS hastalarının prognozunda ve yönetim stratejilerini belirlemede rolü olabileceği bildirilmiştir (45). Acı tat reseptörü T2R38'in insan üst hava yolu silyalı hücrelerinde de eksprese edildiği gösterilmiştir. Üst hava yolu silyalı hücrelerinde G protein bağlı reseptör olan acı tat reseptörü T2R38'in gram negatif bakteriler tarafından uyarıldığı ve bunun NO üretimi ile sonuçlandığı ifade edilmiştir. Hava yolunda NO, mukosilyer klirensi arttırmakta ve doğrudan bakterileri öldürmektedir. Reseptör aktivitesi TAS2R38 geni içindeki üç ortak tek nükleotid polimorfizmine bağlıdır. Daha yaygın olan 49, 262 ve 296 pozisyonlardaki aminoasit kalıntılarına bağlı olarak iki T2R38 proteini mevcuttur. Reseptörün fonksiyonel aleli PAV içerirken, reseptörün işlevsel olmayan aleli AVI içermektedir. Bu bağlamda aktif haplotip PAV olarak adlandırılır, inaktif haplotip AVI olarak adlandırılır (4). Bu yaygın haplotipler %20, %50, %30'luk popülasyon dağılımına sahip klasik Mendel Kalıtımı'na yakın olan 3 ortak genotip (PAV/PAV, PAV/AVI ve AVI/AVI) oluşturmaktadır (3). Belirtilen genel haplotipler FTC tat algısının derecesini fenotip olarak süper tat (PAV/PAV), ara tat (PAV/AVI) ve tat olmayan (AVI/AVI) olarak belirlemektedir. Yapılan çalışmalarda süper tat genotipinin diğer iki genotiple karşılaştırıldığında pseudomonal çekirdek algılayıcı moleküllere önemli ölçüde artmış yanıt verdiği gösterilmiştir (38).

Bizim bildiğimiz kadarıyla literatürde ilk yapılan çalışma olan Adappa ve ark. 2013 yılındaki pilot çalışmalarında 28 KRS hastasının (13 NPKRS; 15 NPsizKRS) genotip dağılımını %3,6 PAV/PAV, %50 PAV/AVI, %46 AVI/AVI olarak tespit etmişlerdir. İstatistiksel olarak anlamlı bir dağılım göstermişlerdir (46). Adappa ve ark. 2014 yılındaki çalışmalarında 70 KRS hastasının (38 NPKRS; 32 NPsizKRS) genotip dağılımını %8,5 PAV/PAV, %54 PAV/AVI, %37 AVI/AVI olarak tespit etmişlerdir. 347 kontrol grubu ile karşılaştırıldığında (PAV / PAV % 20; PAV/AVI %51; AVI / AVI % 29) KRS hastalarında AVI/AVI genotipini beklenenden önemli ölçüde daha yüksek, PAV/PAV genotipini beklenenden önemli ölçüde daha düşük saptamışlardır. KRS alt grupları ile genotip dağılımı arasında anlamlı bir ilişki tespit etmemişlerdir (47). Cantone ve ark. çalışmasında NPKRS hastalarında aynı coğrafi bölgedeki sağlıklı popülasyon ile karşılaştırıldığında daha yüksek AVI/AVI genotip prevalansı gözlenmiştir (48). Zborowska-Piskadlo ve ark. 42 nazal cerrahi geçiren hastada immünohistokimyasal analiz ile TAS2R38 ekspresyonu ile KRS (NPKRS ve NPsizKRS) yaygınlığı

arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermişlerdir. Sitoplazmaya göre hücre çekirdeklerinde TAS2R38'in belirgin şekilde daha yüksek ekspresyonu saptamışlar. NPKRS ve TAS2R38 ekspresyon seviyesi arasında sağlıklı kontrole kıyasla anlamlı bir fark yokken, TAS2R38 ekspresyon seviyesi NPsizKRS'de sağlıklı olana kıyasla anlamlı farklılık göstermiştir (49).

Literatürdeki veriler doğrultusunda çalışmamızın Türkiye'de yapılan ilk çalışma olduğunu düşünüyoruz. Çalışmamızda çalışma grubunda bulunan 34 kişinin 11'i (%32,4) PAV/PAV, 16'sı (%47,1) PAV/AVI, 7'si (%20,6) AVI/AVI olarak tespit edildi. Kontrol grubunda bulunan 30 kişinin ise 8'i (%26,7) PAV/PAV, 11'i (%36,7) PAV/AVI, 11'i (%36,7) AVI/AVI idi. Çalışma ve kontrol grubunun TAS2R38 genotip dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemedik ($p=0,359$). KRS alt gruplarının kendi içinde ve kontrol grubu ile genotip dağılımlarını benzer saptadık ($p=0,688$). Bizim sonuçlarımıza benzer olarak literatürde Lin ve ark. 652 KRS (426 NPKRS; 226 NPsizKRS) hastasının TAS2R38 genotip dağılımlarının %19'unu PAV/PAV, %40,6'sını PAV/AVI, %26,4'ünü AVI/AVI ve %14'ünü de diğer genotip dağılımları olarak tespit etmişlerdir. Genotip dağılımlarını çalışmaya dahil ettikleri 349 kontrol grubu ile benzer saptamışlardır (PAV / PAV% 17,2; PAV/AVI %42,4; AVI / AVI % 26.1). KRS alt gruplarının genotip dağılımlarını da kontrol grubu ile benzer saptamışlardır (50). Adappa ve ark. 2016 yılındaki çalışmalarında 207 hastanın (142 NPKRS; 65 NPsizKRS) TAS2R38 genotip dağılımı ile KRS alt grupları arasında anlamlı bir ilişki saptamamıştır (3). Gallo ve ark. 53 hasta (36 NPKRS; 17 NPsizKRS) ve 39 kontrol grubu üzerindeki çalışmada herhangi bir genotip ile KRS arasında ilişki tespit etmemiştir (2). Rom ve ark. yaptığı çalışmada da 25 KRS (11 NPKRS; 14 NPsizKRS) hastasında genotip dağılımını KRS alt gruplarında benzer bildirmişlerdir (51).

Fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi sonrası başarıyı sinonazal otoimmün hastalık, siliyer fonksiyonu etkileyen hastalıklar (PSD, KF), Samter triadı ve AFRS gibi patolojiler etkilemektedir. KRS hastalarında TAS2R38 genotipinin cerrahi sonuçları ön görebileceği yönünde görüşler vardır. Adappa ve ark. 2016 yılındaki çalışmalarında 207 KRS (142 NPKRS; 65 NPsizKRS) hastasında PAV/PAV genotipine sahip olanların primer cerrahi geçirme olasılığını daha düşük saptamışlardır. PAV/PAV hastalarının daha çok revizyon cerrahi hastaları olduğunu belirtmişlerdir (3). Bizim çalışmamızda ise farklı olarak TAS2R38 genotipine göre önceden ESC operasyonu geçirmiş olması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,788$). Hastaların genotipleri ile alerjik rinit, astım, aspirin alerjisi dağılımını benzer saptamışlardır (3). Gallo ve ark. TAS2R38 genotipi ile KRS (NPKRS ve NPsizKRS) ilişkili faktörler olan alerjik rinit, astım, aspirin alerjisi ve hastanın

geçirdiği ameliyat sayısı arasında anlamlı ilişki saptamamışlardır (2). Cantone ve ark. NPKRS hastalarının TAS2R38 genotipi ile alerji, astım, aspirin alerji prevalansı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulamamışlardır (48). Adappa ve ark. 2014 yılındaki çalışmasında ESC gerektiren KRS (NPKRS ve NPsizKRS) hastalarında alerji, astım, aspirin alerjisi olanların PAV/PAV genotipe sahip olma olasılığını daha düşük görmüşler ancak tek değişkenli analizleri istatistiksel anlamlılık göstermemiştir (47). Literatürle uyumlu olarak bizim çalışmamızda KRS hastalarının ve kendi içinde NPKRS ile NPsizKRS hastalarının TAS2R38 genotipine göre hastanın daha önce cerrahi geçirmiş olması, alerjik rinit, astım ve aspirin alerjisi varlığı dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Ameliyattan sonraki 6. aydaki iyileşmenin uzun vadeli sonuçları öngörücü olduğunu daha önceki çalışmalar göstermiştir (52). KRS hastalarında hastalığın şiddetini değerlendirmek için subjektif olarak SNOT-22, objektif olarak endoskopik ve radyolojik skorlamalar kullanılmaktadır. Daha yüksek SNOT-22 toplam skoru genel olarak daha kötü sinonazal semptom şiddetini yansıtmaktadır (39). SNOT-22 başlangıçta araştırma için geliştirilmiş olsa da, zamanla klinik karar verme ve tedavi yanıtını izleme için bilgi sağlayıcı olarak kullanılmıştır (53). Adappa ve ark. 2016 yılındaki çalışmasında KRS (NPKRS ve NPsizKRS) hastalarının preoperatif SNOT-22 skorlarını PAV/PAV genotipli hastalarda anlamlı olarak daha yüksek saptamışlardır. Lund-Mackay skorlarının genotipler arasında benzer olduğunu tespit etmişlerdir (3). Cantone ve ark. NPKRS hastalarının T2R38 reseptör işlevselliğini karakterize etmek için TAS2R38 genotipleme ve propiltiourasil (PROP) tat testi uygulamışlardır. TAS2R38 ile KRS şiddeti arasında bir ilişki gözlememişlerdir. Genin işlevselliği ile hastalığın şiddetini değerlendirmek için PROP duyarlı ve PROP duyarsız hastalar arasında SNOT-22, Lund-Kennedy ve Lund-Mackay skorlarını karşılaştırmışlardır. Ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptamamışlardır (48). Bizim çalışmamızda KRS hastalarının ve kendi içinde NPKRS ile NPsizKRS hastalarının TAS2R38 genotipine göre preoperatif ve postoperatif SNOT-22 skor ortalamaları arasında anlamlı fark belirlenmezken, grupların operasyon sonrasındaki SNOT-22 ortalama skorlarındaki değişim istatistiksel olarak benzer saptandı ($p>0,05$). Grupların endoskopik modifiye Lund-Kennedy ve radyolojik Lund-Mackay skorları açısından anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0,05$).

PAV/PAV genotipinin pseudomonal çekirdek algılayıcı moleküllere önemli ölçüde artmış yanıt vermesi doğuştan gelen bağışıklık savunmasında önemli rolü olduğunu göstermiştir. Bunun üzerine gram negatif sinonazal enfeksiyonlara ve ilgili kronik inflamasyona karşı koruyucu olabileceği düşünülmüştür. Adappa ve ark. çalışmasında TAS2R38 genotipi ile FTC tat hassasiyetinin anlamlı olarak ilişkili olduğunu göstermişlerdir. İn vitro biyofilm oluşumu ile FTC tat duyarlılığı arasında KRS (NPKRS ve NPsizKRS) ve NPsizKRS hastalarında anlamlı korelasyon gözlemişlerdir. FTC tat skorunun NPsizKRS hastalarında in vitro biyofilm oluşumunu ön gördüğünü saptamışlardır. Ancak TAS2R38 genotipinin in vitro biyofilm oluşumu ile karşılaştırılması anlamlılığa ulaşmamıştır (4). Cohen yaptığı çalışmada PAV/PAV genotipi olan hastalarda yüksek seviyede NO üretimi, artmış mukosilyer klirens, artmış bakterisidal aktivite ve düşük gram-negatif sinonazal enfeksiyonu göstermiştir (38). Lee ve ark. sinonazal mikrobiyolojik kültürde gram negatif bakteri üremesi olan hastalar arasında hiçbirinde PAV/PAV formu görmemişlerdir. Üreme olmayan hastalar *P. Aeroginosa* kültürlü hastalarla karşılaştırıldığında da sonuçları anlamlı saptamışlardır. *Pseudomonas spp.* dahil olmak üzere gram negatif bakterilere karşı solunum savunmasında rol oynayabileceğini düşünmüşlerdir (54). Rom ve ark. endoskopik sinüs cerrahisi uyguladıkları 25 KRS hastasının orta meatuslarından swabla aldıkları örneklerin % 48'inde (n=12) kültürde üretilebilir bir organizma belirlemişlerdir. Gram boyama açısından % 32'si gram pozitif (n=8) ve % 20'si gram negatif (n=5), tüm örneklerden kültürlenmiş ortak belirli türler *Staphylococcus aureus* % 28 (n=7) ve *Pseudomonas* % 12 (n =3) olarak saptanmıştır. Genotip, ameliyat sırasında kültürde üretilebilir bir bakterinin varlığını öngörmüştür. Genotiplerin kültürde üreme sonucu PAV/PAV %0, PAV/AVI %58, AVI/AVI %42 bulunmuştur. Gram boyama ve üretilen mikroorganizma arasında önemli bir ilişki saptamamışlardır (51). Cantone ve ark. İtalyan popülasyonunda yaptıkları çalışmada, TAS2R38 genotipi ile gram negatif enfeksiyonlar arasında ters bir korelasyon olduğunu bildirmişlerdir. NPKRS hastalarında yapılan çalışmada mikrobiyolojik üremesi olan 63 hastanın 20'sinde (% 32) gram negatif bakteri, 63 hastanın 36'sında (% 57) gram pozitif bakteri ve 63 hastanın 22'sinde (% 24) her ikisini de bulmuşlardır. En yaygın bakteriyi, 63 hastanın 20'sinde (% 32) izole edilen *Staphylococcus epidermidis* saptamışlar. Kültürlerin 15'ini (% 24) *S. aureus* için ve 22'sini (% 35) *Enterobacteriaceae* (*Klebsiella spp.*, *Citrobacter koseri*, *Serratia marcescens*) için pozitif tespit etmişler. Hava yolu gram negatif enfeksiyonlarını esas olarak AVI haplotipi ile ilişkili saptamışlardır. PROP fenotipi ile gram negatif bakterilerin neden olduğu enfeksiyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit etmemişlerdir (48).

Bizim çalışmamızda literatürden farklı olarak KRS (NPKRS ve NPsizKRS) hastalarında AVI-AVI grubunun tamamında (%100), PAV-PAV grubunun %81,8'inde, PAV-AVI grubunun ise %56,3'ünde kültürde üreme olduğu, ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi ($p=0,063$). Literatürden farklı olarak PAV/PAV genotipinin sinonazal enfeksiyonlara karşı koruyuculuğu izlenmedi. KRS alt gruplarında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Hastaların 6'sında (%17,6) *S. aureus*, 13'ünde (%38,1) *Enterobacteriaceae spp.*, 5'inde (%14,7) *S. epidermidis* saptandı. *Pseudomonas spp.* üremesi hiç bir mikrobiyolojik kültürde izlenmedi. NPKRS hastalarının TAS2R38 genotipine göre mikroorganizmaların üreme sayıları değerlendirildiğinde, AVI-AVI genotipli hastalarda *S. epidermidis* oranı (%40) istatistiksel olarak daha yüksek izlendi ($p=0,040$). Çalışmamızda literatürden farklı olarak KRS (NPKRS ve NPsizKRS) ve NPKRS hastalarında AVI-AVI genotipli hastalarda gram pozitif mikroorganizma üreme oranı diğer gruplara göre daha yüksek saptanmakla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Literatürden farklı olarak çalışmamızda NPKRS hastalarında PAV/PAV genotipine sahip olanlarda gram negatif mikroorganizma oranını yüksek saptamakla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,435$). KRS hastalarında ve NPKRS alt grubunda AVI-AVI genotipli hastaların kültürlerinde birden çok mikroorganizma üreme oranının diğer iki genotip grubuna göre daha yüksek olması PAV haptotipinin koruyuculuğunu işaret edebilir. Ancak hasta sayılarımızın az olması nedeniyle aradaki farkı istatistiksel olarak anlamlı saptamadık ($p>0,05$). Bu alanda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz. Bizim sonuçlarımızı destekler şekilde Gallo ve ark. spesifik bir genotipin sinonazal bakteriyel enfeksiyon risk artışı ile ilişkisinde anlamlı sonuç bulamamışlardır (2).

Fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi KRS'in tedavisinde etkinliğini destekleyen önemli verilerle en yaygın cerrahi tekniklerden biri haline gelmiştir. Ancak ESC sonrası belirgin iyileşme görülse de, hastaların yaklaşık %25'inde KRS semptomları görülmeye devam etmektedir. Primer cerrahide yeterince tedavi edilmeyen olgular, komorbiditeler ve anatomik varyasyon cerrahinin başarısız olmasına neden olan ana faktörler olarak kabul edilmektedir (3). Risk faktörlerinin yanı sıra cerrahi başarı oranları ile korelasyon gösteren biyobelirteçler ve genetik faktörler tanımlanabilirse hastaları cerrahi sonuçlar için yönlendirmede kullanılabilir. Adappa ve ark. 2016 yılındaki çalışmalarında TAS2R38 genotipi ile preoperatif ve postoperatif 6. ay SNOT-22 skorlarındaki değişim arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. KRS (NPKRS ve NPsizKRS) hastalarında 6 aylık sürede SNOT-22 iyileşmesini 25 ± 23 , NPKRS hastalarında 30 ± 21 , NPsizKRS hastalarında

16±24 bulmuşlardır. Polipli hastalar polipsiz hastalardan ortalama skorda 14 puan daha fazla iyileşme olduğunu bildirmişlerdir. KRS (NPKRS ve NPsizKRS) için PAV/PAV hastaları 31±25 ortalama iyileşme gösterirken, diğer hastalar (PAV/AVI, AVI/AVI ve diğer nadir genotipler) ortalama 24 ± 22 iyileşme göstermişlerdir. NPKRS için PAV/PAV hastaları 29±26, diğer hastalar 30±20 ortalama iyileşme gösterirken, NPsizKRS için PAV/PAV hastaları 38±21, diğer hastalar 12±22 ortalama iyileşme göstermişlerdir. Bu sonuçlarla birlikte KRS (NPKRS ve NPsizKRS) ve NPKRS hastalarında 6 aylık ortalama iyileşmeyi PAV/PAV ve PAV/PAV olmayan grupta benzer bulmuşlardır. NPsizKRS hastalarında ise 6 aylık ortalama iyileşmeyi PAV/PAV genotipli hastalarda istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek saptamışlardır. TAS2R38 genotipinin NPsizKRS hastalarında cerrahi sonuçlarla korele olduğunu bildirmişlerdir. Yaş, cinsiyet, önceden ESC operasyonu geçirmiş olma, astım ve aspirin alerjisi ile SNOT-22 değişimi arasında bir ilişki saptamamışlardır (3).

Bildiğimiz kadarıyla TAS2R38 genotipi ile preoperatif ve postoperatif SNOT-22 değişimini inceleyen literatürdeki ikinci çalışma bizim çalışmamızdır. Çalışmamızda Adappa ve ark.'dan farklı olarak KRS ve NPKRS'e ek olarak NPsizKRS hastalarının da genotip ile SNOT-22 değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). NPsizKRS hastalarında SNOT-22 değişimi ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde güçlü bir korelasyon olduğunu saptadık ($p=0,035$). Yaş azaldıkça SNOT-22 total skorlarında daha fazla düşüş gözlemlendi. ESC'nin postoperatif başarısı multifaktöriyel olmakla birlikte, bu veri bize NPsizKRS hastalarında yaşın da dikkate alınması gerektiğini düşündürmektedir. Tüm KRS (NPKRS ve NPsizKRS) hastalarında hasta özelliklerine göre operasyon öncesi ve sonrası arasındaki SNOT-22 değişimi karşılaştırıldığında, alerjik riniti olan hastaların ortalama SNOT-22 değişiminin ($36,6\pm14,2$) olmayanlara göre ($19\pm20,1$) istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptandı ($p=0,007$). NPsizKRS hastalarında da alerjik riniti olan hastaların ortalama SNOT-22 azalma miktarının ($37,2\pm10,3$) alerjik riniti olmayanlara göre ($11,4\pm8$) istatistiksel olarak daha fazla olduğu gözlemlendi ($p=0,001$). Literatürle benzer olarak cinsiyet, önceden ESC operasyonu geçirmiş olma, astım, aspirin alerjisi ile SNOT-22 değişimi arasında bir ilişki saptamadık ($p>0,05$). Çalışmamızda SNOT-22 değişimi ile modifiye Lund-Kennedy skoru, Lund Mackay skoru, mikrobiyolojik üreme ve mikroorganizmanın gram boyaması arasında da anlamlı fark tespit etmedik ($p>0,05$).

Çalışmamızın ana sınırlayıcısı örneklem grubunun küçük olmasıdır. Bunun nedeni olarak da çalışmanın yapıldığı dönemde Covid-19 pandemisi nedeniyle elektif cerrahilerin azalması ve pandemi nedeniyle hastaların hastaneye gelmekten çekindikleri için gönüllülerin çalışmaya katılmak istememesidir. Bu nedenle planladığımız örneklem büyüklüğüne ulaşamadık. Bir diğer kısıtlayıcı faktör olarak hastaların 6 aylık takiplerinin olması, nüks için daha uzun süreli takiplere ihtiyaç duyulmasıdır. Çalışmanın üçüncü bir sınırlayıcı faktörü olarak hastaların postoperatif iyileşmesi SNOT-22 ve endoskopik Lund Kennedy skorları ile takip edilmiş olup, hastaları radyasyondan korumak amacıyla postoperatif Lund Mackay skorlaması yapılmamıştır.

6.SONUÇ

Polipli ve polipsiz kronik rinosinüzit ile TAS2R38 gen ilişkisini araştıran literatürde sınırlı sayıda çalışma olmakla birlikte bu çalışmalar çelişkili veriler sunmaktadır. Türkiye’de ilk yapıldığını düşündüğümüz cerrahi başarı oranları ve etken mikroorganizmaların da değerlendirildiği çalışmamızda KRS ve TAS2R38 genotipi arasında bir ilişki saptamadık. Ancak sonuçlarımızın literatüre katkı sunacağını düşünmekteyiz. KRS olgularında bireysel genotipleme ve dizileme kullanılarak bu genetik varyantların KRS'deki etkileri hakkında daha fazla bilgi sağlayacak daha geniş kapsamlı kohort çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

- 1.Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020 Rhinology. 2020 Suppl. 29: 1-464.
- 2.Gallo S, Grossi S, Montrasio G, Binelli G, Cinquetti R, Simmen D, et al. TAS2R38 taste receptor gene and chronic rhinosinusitis: New data from an Italian population. BMC Med Genet. 2016; 17(1): 54.
- 3.Adappa ND, Farquhar D, Palmer JN, Kennedy DW, Doghramji L, Morris SA, et al. TAS2R38 genotype predicts surgical outcome in nonpolypoid chronic rhinosinusitis. Int Forum Allergy Rhinol. 2016; 6(1): 25–33.
- 4.Adappa ND, Truesdale CM, Workman AD, Doghramji L, Mansfield C, Kennedy DW, et al. Correlation of T2R38 taste phenotype and in vitro biofilm formation from nonpolypoid chronic rhinosinusitis patients. Int Forum Allergy Rhinol. 2016; 6(8): 783–91.
- 5.Çadallı Tatar E. Paranasal Sinüslerin Anatomisi. Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi Burun ve Yüz Hastalıkları Cilt 3, 2016, 23-31.
- 6.Walsh EW, Kern RC. Sinonazal Bölgenin Anatomisi, Fonksiyonu ve Değerlendirilmesi. Baş Boyun Cerrahisi- Otolaringoloji. Güneş Tıp Kitapevi, Ankara, 2011, 307-18.
- 7.Fırat Koca Ç, Bayındır T. Paranasal Sinüs Anatomisi. Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Uzmanlık Eğitimi Kaynak Kitap-1, 2018, 283-7
- 8.Özcan M. Burun Anatomisi ve Fiziyojisi. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi 3. Baskı. Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, 2019, 459-64.
- 9.Koç C. Nazal Polip. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi 3. Baskı. Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, 2019, 625-44.

- 10.Kitapçı F, Muluk NB, Atasoy P, Koç C. Nazal polipler. Van Tıp Dergisi. 2005; 12(3): 212-22.
- 11.Koç A, Erginoğlu U, Karaaslan O. Otorhinolaryngological procedures in the fifteenth century in Anatolia. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2004; 113(5): 414-17.
- 12.Demir K. Nazal polipozis tanılı hastalarda endonazal anatomik varyasyonların görülme sıklığının tespiti ve toplum ile karşılaştırılması. Tıpta Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2006.
- 13.Doğru H, Gedikli H, Döner F, Yarıktaş M, Tan M. Fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi. Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi. 1996; 4(1): 23-6.
- 14.Larsen K, Tos M. The estimated incidence of symptomatic nasal polyps. Acta otolaryngol. 2002; 122(2): 179-82.
- 15.Johansson L, Akerlund A, Holmberg K, Melén I, Bende M. Prevalence of nasal polyps in adults: the Skövde population-based study. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2003; 112(7): 625-9.
- 16.Larsen P, Tos M. Anatomic site of origin of nasal polyps: Endoscopic nasal and paranasal sinus surgery as a screening method for nasal polyps in an autopsy material. Am J Rhinol. 1996; 10(4): 211-6.
- 17.Settipane GA, Chafee FH. Nasal polyps in asthma and rhinitis: a review of 6,037 patients. J Allergy Clin Immunol. 1977; 59(1): 17-21.
- 18.Tos M, Larsen PL. Nasal polyps: Origin, etiology, pathogenesis, and structure. Diseases of the sinuses, diagnoses and management. Hamilton: BC Decker, 2001, 57-68.
- 19.Conley DB, Tripathi A, Seiberling KA, Schleimer RP, Suh LA, Harris K, et al. Superantigens and chronic rhinosinusitis: Skewing of T-cell receptor V β -distributions in polyp-derived CD4+ and CD8+ T cells. Am J Rhinol. 2006; 20(5): 534-9.

- 20.Tripathi A, Conley DB, Grammer LC, Ditto AM, Lowery MM, Seiberling KA, et al. Immunoglobulin E to staphylococcal and streptococcal toxins in patients with chronic sinusitis/nasal polyposis. *Laryngoscope*. 2004; 114(10): 1822-6.
- 21.Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012 *Rhinology*. 2012 Suppl. 23: 1-298.
- 22.Ponikau JU, Sherris DA, Kern EB, Homburger HA, Frigas E, Gaffey TA, et al. The diagnosis and incidence of allergic fungal sinusitis. *Mayo Clin Proc*. 1999; 74(9): 877-84.
- 23.Davis LJ, Kita H. Pathogenesis of chronic rhinosinusitis: role of airborne fungi and bacteria. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2004; 24(1): 59–73.
- 24.Osma Ü, Eyigör H. Fungal Rinosinüzitler. *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi* 3. Baskı. Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, 2019, 619-24.
- 25.Önerci M. Burun Poliplerinin Patogenezi. *Nazal Polipozis*. Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Basımevi, Ankara, 2006, 7-13.
- 26.Bozoğlu M. Nazal polipozis olgularında yaşam kalitesi, depresyon, anksiyete ve bilişsel becerilerin preoperatif ve postoperatif karşılaştırılması ve enflamasyon skorları ile ilişkisinin araştırılması. *Tıpta Uzmanlık Tezi*, Malatya, 2019.
- 27.Kalyoncu AF. Aspirinle İndüklenen Astım. *Nazal Polipozis*. Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Basımevi, Ankara, 2006, 25-31.
- 28.Uygur K. Kistik Fibrozis. *Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi Burun ve Yüz Hastalıkları Cilt 3*, 2016, 201-5.
- 29.Uygur K. Primer Silier Diskinezi ve Kartagener Sendromu. *Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi Burun ve Yüz Hastalıkları Cilt 3*, 2016, 206-8.

- 30.Aydın A. Nazal polipoziste ORMDL3 (Orosomucoid like 3) gen ekspresyon düzeylerinin ve genetik polimorfizmlerinin araştırılması. Tıpta Uzmanlık Tezi, Ankara, 2019.
- 31.Erbek SS, Yurtcu E, Erbek S, Atac FB, Sahin FI, Cakmak O. Proinflammatory cytokine single nucleotide polymorphisms in nasal polyposis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2007; 133(7): 705-9.
- 32.Ecevit MC. Kronik Rinosinüzit ve Nazal Polipozis. Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi Burun ve Yüz Hastalıkları Cilt 3, 2016, 179-89.
- 33.Psaltis AJ, Li G, Vaezeafshar R, Cho KS, Hwang PH. Modification of the Lund-Kennedy endoscopic scoring system improves its reliability and correlation with patient-reported outcome measures. The Laryngoscope. 2014; 124(10): 2216-23.
- 34.Lund VJ, Mackay IS. Staging in rhinosinusitis. Rhinology. 1993; 31(4): 183-4.
- 35.Achilles N, Mösges R. Nasal Saline Irrigations for the Symptoms of Acute and Chronic Rhinosinusitis. Curr Allergy Asthma Rep. 2013; 13(2): 229-35.
- 36.Rizk H. Role of aspirin desensitization in the management of chronic rhinosinusitis. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2011; 19(3): 210-7.
- 37.Mfuna Endam L, Filali-Mouhim A, Boisvert P, Boulet LP, Bossé Y, Desrosiers M. Genetic variations in taste receptors are associated with chronic rhinosinusitis: a replication study. Int Forum Allergy Rhinol. 2014; 4(3): 200-6.
- 38.Cohen NA. The genetics of the bitter taste receptor T2R38 in upper airway innate immunity and implications for chronic rhinosinusitis. Laryngoscope. 2017; 127(1): 44-51.
- 39.Hancı D, Altun H, Şahin E, Altıntoprak N, Cingi C. Turkish translation, cross-cultural adaptation and validation of the SinoNasal Outcome Test (SNOT)-22. ENT Updates. 2016; 5(2): 51-7.

40. Tan BK, Chandra RK, Pollak J, Kato A, Conley DB, Peters AT, et al. Incidence and associated premorbid diagnoses of patients with chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 131(5): 1350-60.
41. Hirsch AG, Stewart WF, Sundaresan AS, Young AJ, Kennedy TL, Scott Greene J, et al. Nasal and sinus symptoms and chronic rhinosinusitis in a population-based sample. *Allergy*. 2017; 72(2): 274-81.
42. Loftus CA, Soler ZM, Koochakzadeh S, Desiato VM, Yoo F, Nguyen SA, et al. Revision surgery rates in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: meta-analysis of risk factors. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2020; 10(2): 199-207.
43. Stevens WW, Schleimer RP, Kern RC. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016; 4(4): 565-72.
44. Hopkins C, Browne JP, Slack R, Lund V, Brown P. The Lund-Mackay staging system for chronic rhinosinusitis: how is it used and what does it predict? *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007; 137(4): 555-61.
45. Yoo F, Suh JD. What is the evidence for genetics in chronic rhinosinusitis? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017; 25(1): 54-63.
46. Adappa ND, Howland TJ, Palmer JN, Kennedy DW, Doghramji L, Lysenko A, et al. Genetics of the taste receptor T2R38 correlates with chronic rhinosinusitis necessitating surgical intervention. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013; 3(3): 184-7.
47. Adappa ND, Zhang Z, Palmer JN, Kennedy DW, Doghramji L, Lysenko A, et al. The bitter taste receptor T2R38 is an independent risk factor for chronic rhinosinusitis requiring sinus surgery. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2014; 4(1): 3-7.
48. Cantone E, Negri R, Roscetto E, Grassia R, Catania MR, Capasso P, et al. In Vivo Biofilm Formation, Gram-Negative Infections and TAS2R38 Polymorphisms in CRSw NP Patients. *Laryngoscope*. 2018; 128(10): 339-45.

- 49.Zborowska-Piskadło K, Stachowiak M, Rusetska N, et al. The expression of bitter taste receptor TAS2R38 in patients with chronic rhinosinusitis. *Arch Immunol Ther Exp.* 2020; 68(5): 26.
- 50.Cailu Lin, Alyssa M Civantos, Monique Arnold, Elizabeth M Stevens, Beverly J Cowart, Lauren R Colquitt, et al. Divergent bitter and sweet taste perception intensity in chronic rhinosinusitis patients. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020; 11(5): 857-65.
- 51.Rom DI, Christensen JM, Alvarado R, Sacks R, Harvey RJ. The impact of bitter taste receptor genetics on culturable bacteria in chronic rhinosinusitis. *Rhinology.* 2017; 55(1): 90-4.
- 52.Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW. Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. *Med Care.* 2003; 41(5): 582-92.
- 53.Zhou AS, Prince AA, Maxfield AZ, Corrales CE, Shin JJ. The Sinonasal Outcome Test-22 or European Position Paper: Which Is More Indicative of Imaging Results? *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2021; 164(1): 212-18.
- 54.Lee RJ, Xiong G, Kofonow JM, Chen B, Lysenko A, Jiang P, et al. T2R38 taste receptor polymorphisms underlie susceptibility to upper respiratory infection. *J Clin Invest.* 2012; 122(11): 4145-59.