



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

**POLİPLİ KRONİK RİNOSİNÜZİTİN SERUM VE NAZAL POLİP**  
**DOKUSUNDA PERİOSTİN SEVİYESİ İLE İLİŞKİSİNİN**  
**ARAşTIRILMASI**

**Dr. Gamze ztrk Yılmaz**

**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 KRONİK RİNOSİNÜZİTİN SERUM VE NAZAL POLİP**  
**DOKUSUNDA PERİOSTİN SEVİYESİ İLE İLİŞKİSİNİN**  
**ARAşTIRILMASI**

**Dr. Gamze ztrk Yılmaz**  
**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Erdem Atalay ÇETİNKAYA**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**  
**ANTALYA 2021**

## TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanma aşamasında bilgi, deneyim ve katkılarını esirgemeyen, üzerimde büyük emeği olan değerli hocam Doç.Dr. Erdem Atalay ÇETİNKAYA'ya en içten saygılarımı sunar teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgi ve tecrübelerimi kazanmamda katkısı olan, hiçbir zaman desteğini esirgemeyen, yanımda olduğunu her daim hissettiren, asistanı olarak yetişmekten her zaman gurur duyduğum Prof.Dr. Hülya EYİGÖR'e saygı ve şükranlarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca her türlü problemimde benden yardımlarını esirgemeyen, her zaman yakın ilgi ve desteğini gördüğüm, teorik ve pratik anlamda yetişmemde bana her türlü desteği sağlayan, bilgi ve birikimlerini benimle paylaşan, kendisinden çok şey öğrendiğim Doç.Dr. Özer Erdem GÜR'e saygı ve şükranlarımı sunarım.

Kendisi ile çok şey paylaştığım, her zaman desteğini hissettiğim, beni asla geri çevirmeyen, yeni şeyleri denemem için bana fikir verip motivasyon sağlayan Doç.Dr. Ömer Tarık SELÇUK'a saygı ve şükranlarımı sunarım.

Birlikte çalışma onuruna eriştiğim, uzmanlık eğitimim boyunca değerli bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, sonsuz çalışma enerjisi ve azmiyle bana örnek olan Doç.Dr. Nuray ENSARİ'ye saygı ve şükranlarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimimin bir bölümünde de olsa birlikte çalışma fırsatı bulduğum, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Doç.Dr. Muhammet YILDIZ'a saygı ve şükranlarımı sunarım.

Kendisiyle çalışma şansını yakaladığım için gurur duyduğum, bu günlere gelmemizde bizden yardım ve desteğini hiç esirgemeyen, samimiyetini ve sevgisini her zaman hissettiğim 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 Doç.Dr. Hamit Yaşar ELLİDAĞ'a ve Uzm.Dr. Kadir BALABAN'a saygı ve şükranlarımı sunarım.

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

Beni büyük fedakarlıklarla yetiştiren, hayatımda güzelden yana her şeyde emekleri olan, hakları hiçbir zaman ödenemeyecek canım anneme, babama ve kardeşime tüm varlığımla sonsuz teşekkür ederim.

Asistanlık sürecimin başından sonuna her zaman yanımda olan ve yanımda olmasından güç bulduğum, beni sabırla destekleyen ve bana cesaret veren biricik eşim Dr. Gökhan 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 .....	3
GEREÇ VE YÖNTEM .....	24
BULGULAR.....	28
TARTIŞMA.....	43
SONUÇ .....	53
KAYNAKLAR.....	54
ÖZGEÇMİŞ.....	63
EKLER.....	64

## KISALTMALAR

<b>ARS:</b>	Akut Rinosinüzit
<b>AFRS:</b>	Alerjik Fungal Rinosinüzit
<b>BT:</b>	Bilgisayarlı Tomografi
<b>CFTR:</b>	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
<b>eKRS:</b>	Eozinofilik Kronik Rinosinüzit
<b>EPOS:</b>	Nazal Polipler Üzerine Avrupa Durum Raporu
<b>ESC:</b>	Endoskopik Sinüs Cerrahisi
<b>ES:</b>	Etmoid Sinüs
<b>FS:</b>	Frontal Sinüs
<b>HPF:</b>	Yüksek Büyütme Alanı
<b>Ig:</b>	İmmunglobulin
<b>IL:</b>	İnterlökin
<b>IHC:</b>	İmmunohistokimyasal
<b>İNKS:</b>	İntranazal Kortikosteroid
<b>KRS:</b>	Kronik Rinosinüzit
<b>KF:</b>	Kistik Fibrozis
<b>MS:</b>	Maksiller sinüs
<b>mRNA:</b>	Mesajcı Ribonükleik Asit
<b>NPKRS:</b>	Nazal Polipli Kronik Rinosinüzit
<b>NP<sub>siz</sub>KRS:</b>	Nazal Polipsiz Kronik Rinosinüzit
<b>NP:</b>	Nazal Polip
<b>NSAİİ:</b>	Nonsteroid Anti İnflamatuar İlaç
<b>OMK:</b>	Osteomeatal Kompleks
<b>OKS:</b>	Oral Kortikosteroid
<b>OR:</b>	Otozomal Resesif
<b>PNSBT:</b>	Paranasal Sinüs Bilgisayarlı Tomografi
<b>SNOT-22:</b>	22 Madde Sino-Nazal Sonuç Testi
<b>SS:</b>	Sfenoid Sinüs
<b>S<sub>Ag</sub>:</b>	Süperantijenik Toksinler
<b>Th 2:</b>	T helper 2

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1:</b> Lund-Kennedy Evreleme Sistemi	20
<b>Tablo 2:</b> Lund-Mackay Evreleme Sistemi	20
<b>Tablo 3:</b> Çalışma grubunun klinik özellikleri	28
<b>Tablo 4:</b> Kontrol ve çalışma grubunun genel özellikleri	29
<b>Tablo 5:</b> Çalışma grubunun preoperatif ve postoperatif özellikleri	31
<b>Tablo 6:</b> Çalışma grubunda önceden ESC geçirmiş olmasına göre doku eozinofil, doku periostin ve serum periostin değerleri	33
<b>Tablo 7:</b> Çalışma grubunda alerjik rinit varlığına göre doku eozinofil, doku periostin ve serum periostin değerleri	34
<b>Tablo 8:</b> Çalışma grubunda astım varlığına göre doku eozinofil, doku periostin ve serum periostin değerleri	35
<b>Tablo 9:</b> Çalışma grubunda aspirin intoleransı varlığına göre doku eozinofil, doku periostin ve serum periostin değerleri	36
<b>Tablo 10:</b> Çalışma grubunda doku periostin ve serum periostin ölçümlerinin diğer değişkenlerle korelasyonu	37
<b>Tablo 11:</b> Çalışma grubunda doku eozinofil ile diğer değişkenlerin korelasyonu	39
<b>Tablo 12:</b> Çalışma grubundaki hastalarda SNOT-22 ile radyolojik ve endoskopik skorların korelasyonu	41
<b>Tablo 13:</b> Çalışma grubundaki hastalarda radyolojik skor ile endoskopik skorun korelasyonu	41

## ŞEKİL LİSTESİ

<b>Şekil 1:</b> Burun lateral duvarı	5
<b>Şekil 2:</b> EPOS 2020 KRS sınıflaması	9
<b>Şekil 3:</b> Periostin etki mekanizması	23
<b>Şekil 4:</b> Çalışma grubundaki hastaların postoperatif ve kontrol grubundakilerin preoperatif serum periostin değerlerinin karşılaştırılması	30
<b>Şekil 5:</b> Çalışma grubundaki hastaların preoperatif serum periostin ile doku periostin değerleri arasındaki korelasyon	32
<b>Şekil 6:</b> Çalışma grubundaki hastaların doku periostin düzeyi ile postoperatif SNOT-22 skorları arasındaki korelasyon	38
<b>Şekil 7:</b> Çalışma grubundaki hastaların doku periostin düzeyi ile doku eozinofil arasındaki korelasyon	40
<b>Şekil 8:</b> Rinosinüzitin belirlenmesinde preoperatif serum periostin ve doku periostin için ROC analizi	42

## ÖZET

**Amaç:** Nazal polipli kronik rinosinüzit (NPKRS) yaşam kalitesini olumsuz etkileyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Güncel literatürde periostinin nazal polip (NP) oluşumuna katkıda bulunduğu, kronik rinosinüzit (KRS) için moleküler bir biyobelirteç olabileceği, hastalık şiddetini gösterebileceği bildirilmiştir. Bu çalışmanın amacı NPKRS hastalarında periostin düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması, polip yükünün belirlenmesinde etkisinin araştırılması, postoperatif cerrahi sonuçlara etkisi ve biyobelirteç olarak işlevselliğini değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya NPKRS nedeniyle endoskopik sinüs cerrahisi (ESC) uygulanan 26 hasta ve izole nazal septum deviasyonu ve konka redüksiyonu nedeniyle opere edilen 30 hasta dahil edildi. Hastalardan ayrıntılı anamnez alınarak preoperatif radyolojik Lund-Mackay skorlaması, preoperatif ve postoperatif endoskopik Modifiye Lund-Kennedy skorlaması ve 22 madde sino-nazal sonuç testi (SNOT-22) uygulandı. Genel anestezi altında tüm hastalardan doku ve venöz kan örnekleri immunohistokimyasal (IHC) ve biyokimyasal değerlendirme için alındı. Ayrıca çalışma grubu hastalarından postoperatif 6. ayda da venöz kan örneği alındı.

**Bulgular:** Çalışma ve kontrol grubunun ortalama doku periostin değerleri sırasıyla;  $11,01 \pm 2,15$  ng/ml ve  $9,07 \pm 2,38$  ng/ml olarak hesaplanıp bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ( $p=0,002$ ). Preoperatif serum periostin değeri çalışma grubunda (Medyan: 24,37 ng/ml) kontrol grubuna (Medyan: 16,4 ng/ml) göre daha yüksek saptandı ( $p<0,001$ ). KRS'in öngörülmesi için yapılan ROC analizi sonucunda doku periostin ile preoperatif serum periostin arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı gözlemlendi ( $p=0,701$ ).

**Sonuç:** Periostin ile cerrahi tedavi uygulanan NPKRS hastalığı ilişkisini değerlendiren ve bu amaçla Türkiye'de ilk kez yapılan çalışmamızda sonuçlarımız periostinin NPKRS hastalığının tahmininde ve prognozunda biyobelirteç olarak kullanılabilirliğini göstermektedir. Araştırmamızın bu sonuçlar ışığında güncel literatüre katkı sunacağını düşünmekteyiz. Periostinin KRS hastalığındaki rolünün daha iyi anlaşılabilmesi amacıyla geniş hasta grupları üzerinde daha kapsamlı olarak yapılmış kohort çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Nazal Polipli Kronik Rinosinüzit, Endoskopik Sinüs Cerrahisi, Periostin, Biyobelirteç

## ABSTRACT

**Aim:** Chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) is a chronic inflammatory disease that negatively affects quality of life. In the current literature, it has been reported that periostin contributes to the formation of nasal polyps (NP), may be a molecular biomarker for chronic rhinosinusitis (CRS), and may indicate disease severity. The aim of this study is to compare the periostin levels in NPCRs patients with the control group, to investigate the effect on the determination of polyp burden, to evaluate the effect on postoperative surgical results and as a biomarker.

**Materials and Methods:** The study included 26 patients who underwent endoscopic sinus surgery (ESS) for CRSwNP and 30 patients who were operated for isolated nasal septum deviation and concha reduction. After taking detailed anamnesis from the patients, preoperative radiological Lund Mackay scoring, preoperative-postoperative endoscopic Modified Lund-Kennedy scoring and 22-item sino-nasal outcome test (SNOT 22) were applied. Tissue and venous blood samples were taken from all patients under general anesthesia for immunohistochemical (IHC) and biochemical analysis. In addition, venous blood samples were taken from the patients in the study group at the postoperative 6th month.

**Results:** The mean tissue periostin values of the study and control groups, respectively; It was calculated as  $11.01 \pm 2.15$  ng/ml and  $9.07 \pm 2.38$  ng/ml, and this difference was found to be statistically significant ( $p=0.002$ ). Preoperative serum periostin value was found to be higher in the study group (Median: 24.37 ng/ml) compared to the control group (Median: 16.4 ng/ml) ( $p<0.001$ ). As a result of the ROC analysis performed for the prediction of CRS, it was observed that there was no statistically significant difference between tissue periostin and preoperative serum periostin ( $p=0.701$ ).

**Conclusion:** Our results in our study evaluating the relationship between periostin and undergoing surgical treatment CRSwNP and it is the first in Turkey for this purpose, confirm the usability of periostin as a biomarker in the prediction and prognosis of CRSwNP disease. We think that our research will contribute to the current literature in the light of these results. In order to better understand the role of periostin in CRS, more comprehensive cohort studies on large patient groups are needed.

**Keywords:** Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps, Endoscopic Sinus Surgery, Periostin, Biomarker

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Genel popülasyonun %1-4'ünü etkileyen nazal polipli kronik rinosinüzit sıklıkla etmoid sinüslerden (ES) ve orta meatustan kaynaklanıp bilateral olarak nazal hava yoluna çıkıntı yaparak belirti veren, yarı saydam görünümlü benign inflamatuvar bir hastalıktır. KRS'i olan tüm hastaların %25-30'unda görülmekte olan NPKRS, erkek cinsiyette baskın olmakla birlikte genellikle ortalama 40 yaşından sonra ortaya çıkmaktadır (1,2,3).

Nazal polip hastalarında iyi bir anamnez ve sistemik hastalıkların ayrıntılı sorgulanması tanı için önemlidir. Tam bir baş boyun muayenesi sonrası yapılacak endoskopik muayene NP tanısı için altın standart kabul edilmektedir (4,5,6). Hastalığın endoskopik Modifiye Lund-Kennedy ve radyolojik Lund-Mackay evreleme sistemleri ile birlikte skorlanması NPKRS hastalığının medikal ve cerrahi tedavi sonuçlarının uluslararası olarak ortak bir dille değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır (4).

Sıklıkla astım ve alerjik rinit ile ilişkili olan NPKRS'in gelişmesinde sinonazal epitel bariyerinin bozulması sonucu inhale patojen, antijen ve partiküllere artan maruziyetle birlikte konakçı bağışıklık sistemindeki düzensizlikler suçlansa da bugüne kadar bu hastalığın gelişimiyle güçlü bir şekilde bağlantılı hiçbir spesifik genetik veya çevresel faktör bulunamamış, klinik semptomlara katkıda bulunan hücresel ve moleküler mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır (3).

Fenotipler KRS'nin altta yatan tüm patofizyolojik mekanizmaları hakkında net bilgi verememektedir. Endotiplerin daha iyi tanımlanması, ilgili endotipin patofizyolojik süreçlerine karşı kişisel tedavi ve daha iyi hasta sonuçları elde edilmesini sağlayabilir (7). Endotipleme, hastalığın klinik belirtilerindeki bazı farklılıkların yanı sıra terapötik yanıt ve prognozdeki varyasyonları da açıklamaya yardımcı olur. Bu amaçla KRS için kullanılacak olan biyobelirteçler, endotipleme için kritik bilgiler sağlayacağı gibi NP ile ilişkili T helper 2 (Th2) inflamasyonunu daha iyi tanımlamak ve terapötik müdahalenin uygun şekilde yönlendirilmesi için de fayda sağlayacaktır (8). Sonuncusu 2020'de yayınlanan Rinosinüzit ve Nazal Polipler üzerine Avrupa Durum Raporu'nda (EPOS 2020) primer, diffüz yani bilateral yaygın KRS'in tip 2 hastalık endotipine ait olan NPKRS'i aynı zamanda eozinofilik KRS (eKRS) olarak tanımlanmış olup; eozinofili, immunglobülin (Ig) E ve periostinin tip 2 hastalığı tanımlamak için kullanılan ana biyobelirteçler olduğunu bildirmiştir (7).

Literatürde yayınlanmış 31 makaleyi gözden geçiren bir çalışma periostinin KRS'nin biyobelirteci olarak rolü olduğu ve hastaların gelecekteki tedavisinde yeni bir terapötik hedef olabileceği sonucuna varmıştır (9). Periostin fibroblastlar tarafından salgılanan ekstraselüler matriks proteini'dir. İnterlökin (IL)-4 ve IL-13 aracılığı ile indüklenen Th2 aracılı alerjik inflamasyonda, doku remodelingi ve fibrozis oluşumunda rol oynamaktadır (10). Periostinin sinonazal dokularda lokal olarak üretildiği ve polip oluşumuna katkıda bulunduğu gösterilmiş (11), KRS'i olanlarda polip varlığı ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilerek, NPKRS hastalarında nazal polipsiz KRS (NPsizKRS) hastalarına göre daha yüksek seviyede saptanmış ve NPKRS için moleküler bir biyobelirteç olabileceği bildirilmiştir (10). Periostinin postoperatif nüksü öngörmek için bir biyobelirteç olabileceğini öneren Ninomiya ve ark. serum periostin seviyesinin NP hastalığının şiddeti, kan eozinofil yüzdesi ve ameliyat sonrası nüks ile doğru orantılı olduğunu bildirmişlerdir (12). Periostinin eozinofil aktivasyonu ve kemotaksisini hızlandırarak eozinofilik NP'lerin oluşumuna ve progresyonuna katkıda bulunabileceği öne sürülmüş (13), eozinofilik poliplerde noneozinofilik poliplerle karşılaştırıldığında artmış periostin mesajcı Ribonükleik Asit (mRNA) ve protein seviyelerinin ölçülmesi ile desteklenmiştir (14).

Günümüzde neden bazı bireylerin NP gelişimine yatkın oldukları, bazı NP hastalarının medikal tedaviye yanıtız oldukları ve cerrahi sonrası daha yüksek oranda nüks ettiklerinin sebepleri hala güncel araştırma konusu olmaya devam etmektedir. Bu da bize KRS patofizyolojisine ilişkin henüz açıklanmamış sorular olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızın amacı NPKRS hastalarında periostin düzeylerinin belirlenmesi, sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu ile karşılaştırılması, polip yükünün belirlenmesinde etkisinin araştırılması, cerrahi sonuçlara ve postoperatif erken nüks oranlarına etkisini ve biyobelirteç olarak işlevselliğini değerlendirmek ve literatüre katkı sağlamaktır. Türkiye'de şu ana kadar KRS ve NPKRS vakalarında periostin proteini üzerine yapılmış herhangi bir çalışmaya rastlamadık. NP etiopatogenez ve tedavilerindeki gelişmeler dikkate alındığında çalışma sonuçlarımızın ulusal ve uluslararası literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. NAZAL KAVİTE VE PARANAZAL SİNÜSLERİN EMBRİYOLOJİSİ

Embriyolojik olarak nazal kavite ve paranasal sinüslerin gelişiminde ilk aşama intrauterin 4. ve 8. haftalarda tamamlanan, embriyonun kraniyal kısmından nazal boşlukları oluşturacak bir yapı gelişmesidir. İkinci aşamada ise yaklaşık 7. haftanın sonunda lateral nazal duvarlardan konkalar ve paranasal sinüsler gelişir. Konkaların ve lateral duvarların gelişimi 36. haftada tamamlanırken, paranasal sinüslerin gelişimi doğumdan sonra da devam eder. Burnun gelişimi nöral krest hücrelerinin kaudale doğru migrasyonu ile başlar. İntrauterin 4. haftanın başında anterior nöroporun kapanması sonrası ön beyin üstteki ektodermi indükleyerek frontonazal çıkıntıyı oluşturur. Bu aşamada stomodeum yani ilkel ağız, her iki yanda maksiller çıkıntılar, altta mandibular çıkıntılar, üstte ise frontonazal çıkıntı olmak üzere 5 adet primordial yapı ile çevrelenmiştir (15).

Prekartilajinöz nazal septum frontonazal çıkıntıdan oluşurken, sfenoid kemik ise kartilaj septumu oluşturur. İntrauterin 5.haftanın başında medial ve lateral nazal çıkıntılar ile olfaktör epitel oluşmaya başlar. Olfaktör epitel erişkindeki konumuna 7.haftada ulaşır. Maksiller çıkıntı ile medial nazal çıkıntı arasında bukkonazal oluk çıkıntısı bulunurken, maksiller çıkıntının mediale doğru büyüyüp diğer çıkıntılar ile birleşmesi sonucu eksternal burun şekil almaya başlar, önde alt nostriller, arkada nazal kesenin tabanı oluşur. En arkada ise bukkonazal membranın oluşmasıyla ağız boşluğu burun boşluğundan ayrılmış olur. Oronazal membranın 6. haftada rüptüre olmasıyla paranasal sinüsler ve posterior farinksin orijin noktası olan primitif koana oluşur. Bu sayede 7.haftada burun delikleri arkada primitif koana ile farinkse, önde nostriller ile dış bölgeye açılmış olur. Bu gelişim süreci esnasında lateral nazal çıkıntıdan gelişen lateral nazal duvar, medial ve lateral nazal çıkıntılar arasındaki nazolakrimal oluğun kapanmasıyla yanak bölgesi ile devamlı hale gelir (16).

Lateral nazal duvarda 8. haftaya doğru 5-6 çıkıntı oluşur, bu çıkıntılar zamanla füzyon ve regresyon gösterip etmotürbinalisler adını alan, yaşam boyu kaybolmayan 3 ya da 4 çıkıntı olarak kalırlar. Birinci çıkıntı rudimenter kalır, çıkan bölümünden ager nazi hücresi, inen bölümünden unsinat çıkıntı oluşur. İkinci çıkıntı orta konkayı, üçüncüsü üst konkayı, dördüncü ve beşinci ise supreme konkayı oluşturur. Alt konkayı oluşturan ve daha inferiorda kalan maksillotürbinat çıkıntı hariç tümü etmoid kökenli olarak kabul edilir (17). Etmotürbinal çıkıntılar arasındaki

girintilerden birincisinin çıkan kısmı frontal resesi, inen kısmı orta meatus, hiatus semilunaris ve infundibulumu, ikincisi üst meatusu, üçüncüsü supreme meatusu oluşturur. Lateral nazal duvarın gelişimi 24. haftada büyük ölçüde tamamlansa da 36. haftaya kadar devam edebilir (15).

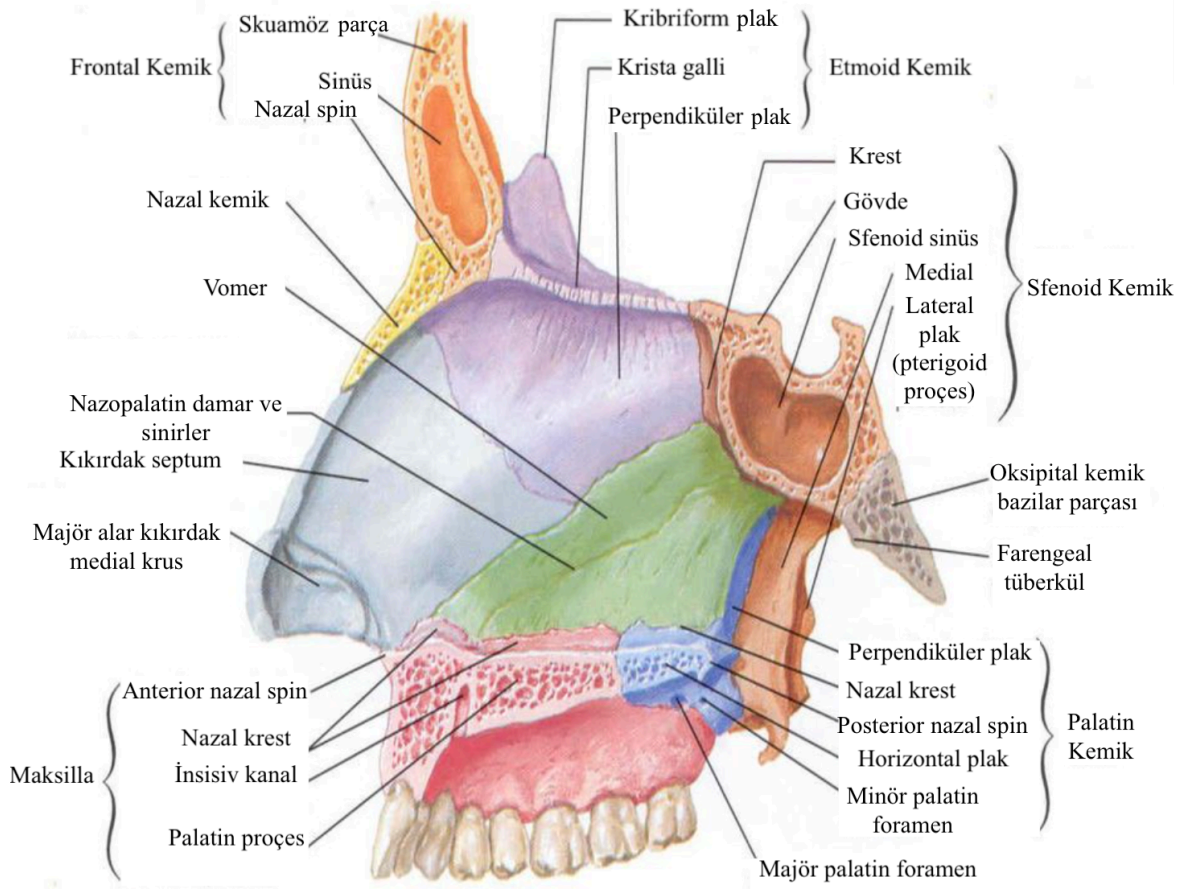
Maksiller sinüs (MS) yaklaşık intrauterin 3. ayda lateral nazal duvarın etmoid infundibulum bölümünden gelişmeye başlar. Doğum sonrası 4-5. aylarda direkt grafide görülebilen sinüs ilk büyüme pikini 0-3. yaşlar, ikincisini ise 7-12. yaşlar arasında yapar. Büyümesi 3-7. yaşlar arası yavaşlar, ortalama 15-18. yaşlardan sonra sinüsün şeklinde yalnızca minimal değişiklikler gözlenir. ES intrauterin 3. ayda lateral nazal duvarda orta meatus bölgesinden gelişmeye başlar. Doğum sonrası 1. yaşta direkt grafide görülebilirken, erişkindeki boyutlarına yaklaşık 12. yaşta ulaşırlar. Puberte sonrası da büyümesi devam eder. Doğumda yalnızca maksiller ve etmoid sinüsler rinosinüzit oluşturacak yeterli boyutlara ulaşmışlardır. Ön etmoid hücrelerden gelişmeye başlayan frontal sinüs (FS) 1. yaşta anatomik olarak, 6. yaşta ise radyolojik olarak saptanabilir. Büyümesi puberte sonuna kadar devam eder. Sfenoid sinüs (SS) intrauterin 3. ay sfenoetmoid resesten gelişmeye başlayıp ortalama 7. yaşta sella tursikaya ulaşır. Erişkindeki boyutlarına ilk ulaşan sinüs olup büyümesi erişkin dönemin sonuna kadar devam edebilir. Sellar, presellar ve konkal olmak üzere üç farklı tipte havalanması mevcuttur. Sellar tipte sinüsün havalanması tüberkulum sellanın arkasına ulaşmış olup yaklaşık % 90 kişide gözlenir. Presellar tipte tüberkulum sellanın sfenoid sinüs içerisinde kabarıklığı yoktur. En nadir olan ve yalnızca %2-3 kişide görülebilen konkal tipte ise sinüs havalanması rudimenter kalmıştır (18).

## **2.2. NAZAL KAVİTENİN VE LATERAL NAZAL DUVARIN ANATOMİSİ**

Nazal kavitenin şekli piramide benzer ve yüzün orta bölümünde yer alır. Septum tarafından ikiye bölünen her bir nazal kavitenin medialinde septum, lateralinde maksiller sinüs, orbita, konka ve meatuslar, superiorunda frontal, etmoid, sfenoidal kısımlar, tabanında maksillanın palatin çıkıntısı ile palatin kemiğin horizontal çıkıntısı bulunur. Nazal kavite önde naresler aracılığı ile dış ortama, arkada ise koanalar aracılığı ile orofarenkse açılır (19).

Lateral nazal duvarın girişi vestibül cildi ile kaplı olan fibroareolar doku ve lateral krus ile başlayıp, üst lateral kıkırdak ve nazal kemik ile süperoposteriora doğru devam eder (20). Önde maksiller kemik frontal çıkıntısı ve lakrimal kemik, ön üstte nazal ve frontal kemikler, orta bölümde

etmoid labirent, maksiller kemik, alt konka, arkada palatin kemik perpendiküler lamina ve sfenoid kemik pterigoid laminası bulunur (Şekil 1) (21).



Şekil 1:Burun lateral duvarı

Lateral nazal duvarda alt, orta ve üst konka olmak üzere üç adet kemik çıkıntı bulunur. Bazı kişilerde dördüncü konka olan supreme konka da bulunabilir. Orta, üst ve supreme konkalar ise etmoid kemiğe aitken, en büyük konka olan alt konka ayrı bir kemik yapıdır. Her konkanın hemen altında, paranasal sinüslerin drenajının gerçekleştiği aynı isimli meatuslar bulunur. Alt meatusa Hassner valvi aracılığı ile nazolakrimal kanal, orta meatusa MS, ön etmoid hücreler ve FS, üst meatusa arka grup etmoid hücreler, sfenoetmoid resese ise SS drene olur.

Fonksiyonel bir yapı olan osteomeatal kompleks (OMK) etmoid infundibulum, unsinat çıkıntı, hiatus semilunaris, frontal reses, ön etmoid hücreler ve MS ostiumundan oluşmakta olup frontal, maksiller ve ön etmoid sinüsler için ortak bir drenaj yolu olarak görev yapar. Bu bölgedeki mukozal patolojiler sinüzit gelişiminde önemli rol oynamaktadır (22).

### 2.3. PARANAZAL SİNÜSLERİN ANATOMİSİ

En büyük sinüs olan MS'ün medial sınırını lateral nazal duvar, anterior sınırını maksilla, posterior sınırını pterigopalatin fossa, superiorunu orbita tabanı, inferiorunu ise alveolar süreç oluşturur. Drenajı etmoid infundibulumuna olan doğal ostiumu elips şeklinde olup intraoperatif olarak etmoid bullanın anteroinferiorunun alt konka superioru ile oluşturduğu açıda, sinüsün medial duvarının posterosuperiorunda yer alır. Toplumun %15-40'ında görülebilen aksesuar ostium ise yuvarlak şekillidir (21).

Perpendiküler plak, horizontal lamina ve iki adet labirent olmak üzere dört parçadan oluşan etmoid kemik ES hücrelerini bulundurur. Etmoid labirentin lateral duvarını orbita medial duvarı, superiorunu ön kafa tabanı, posteriorunu ise SS oluşturur (22). Etmoid kemiğin horizontal tabakası medialde kribriiform tabaka, lateralde fovea etmoidalisten oluşur. Olfaktör sinir, etmoid damar ve sinirlerin geçtiği kribriiform tabakadan vertikal düzlemde superiora krista galli, inferiora ise septumun yapısına katılan perpendiküler plak uzanır. Kribriiform tabaka ve fovea etmoidalisi birleştiren lateral lamella kafa tabanının en ince kemiğidir. Horizontal düzlemde kribriiform tabaka fovea etmoidalisten ne kadar inferiora yer alırsa lateral lamellanın uzunluğu artar, diğer bir deyişle olfaktör fossanın derinliği artmış olur. Bu da endoskopik sinüs cerrahisi sırasında beyin omurilik sıvısı gelişi ve kafa tabanı penetrasyonu riskini artırır (21). Bu riski preoperatif olarak belirlemek için oluşturulan Keros sınıflaması üç kategoriye ayrılmıştır. Olfaktör fossa derinliği tip 1'de 3 mm den küçük, tip 2'de 4-7 mm, tip 3'de ise 8-16 mm arasındadır. Krista gallinin etmoid çatının altında yer aldığı, cerrahi riskin en yüksek olduğu tip 3 aynı zamanda % 0,5 sıklıkla en nadir olarak görülürken en sık görülen tip olan tip 2'nin sıklığı %73,3'tür (23).

Bireyler arasındaki anatomik farklılığı ve karmaşıklığı sebebi ile ES 'etmoid labirent' olarak isimlendirilir. Etmoid labirentte sırasıyla unsinat çıkıntı, etmoid bulla, orta konkanın bazal lamellası, üst konka ve supreme konka olmak üzere beş lamel bulunur. Unsinat çıkıntı anterosuperiordan posteroinferiora doğru uzanım gösterip, superior kısmı kafa tabanı, orta konka, lamina papriseaya yapışabilir. Bu kısım frontal sinüs drenajını etkilemesi açısından önemlidir. Etmoid bulla ön etmoid hücrelerin en büyüğüdür. Hiatus semilunaris, bullanın ön yüzü ile unsinatın arka kenarı arasındaki iki boyutlu yarıktır. Superiora frontal reses olarak devam eden etmoid infundibulum ise etmoid bulla ön yüzü, unsinat çıkıntı, lamina paprisea arasındaki üç boyutlu bölgedir. Bulla superiora kafa tabanına kadar uzanıyorsa frontal resesin arka sınırını oluşturur, kafa

tabanına uzanmaz ise bulla superiorundaki alana suprabulbar reses denir. Ön ve arka etmoid hücreleri birbirlerinden ayıran orta konka bazal lamellası sagittal düzlemde yatay, daha sonra oblik, arkada ise yeniden yatay pozisyonda uzanır. Orta konkanın lateral nazal duvar ile stabilizasyonunu arkadaki yatay kısım sağlar. Orta konka bazal lamellasının anterioru ile etmoid bullanın posterioru arasındaki boşluğa sinüs lateralis denir.

Etmoid hücrelerin frontal kemiğe doğru pnömotize olması sonucunda en önde frontal reses grubu hücreler bulunurken, orbita tavanına doğru pnömotize olan hücreler supraorbital hücre grubu olarak isimlendirilir. Orta konkanın önünde bulunan infundibular hücre grubunda toplumun %93-98'inde bulunan ager nazi hücresi lakrimal kemiğin pnömotizasyonu sonucu ortaya çıkmaktadır. Anterior etmoid hücrelerin en arka grubunda bulbar hücreler bulunurken, infraorbital bölgeye doğru pnömotize olmaları ile Haller hücresi oluşur. Posterior etmoid hücrelerin SS lateral ve superioruna doğru pnömotizasyonu sonucu oluşan, %9-12 sıklıkla görülen Onodi hücresi'nin preoperatif tanımlanması oldukça önemlidir. Onodi hücresi varlığına dikkat edilmezse bu hücre SS ile karıştırılıp lateralinden geçen optik sinir ve internal karotis artere penetre olunabilir (21).

İntersinüs septum ile ikiye ayrılan FS'ün drenaj yolunu oluşturan frontal reses bölgesi anterior etmoid arter, kafa tabanı ve lamina paprisea ile yakın ilişkisi nedeniyle kompleks ve tehlikeli bir bölgedir. Sınırlarını anteroinferiorda ager nazi, posteriorda etmoid bulla, medialde olfaktor fossa, lateralde lamina paprisea ve superiorda fovea etmoidalis oluşturur (24).

Optik sinir ve internal karotis arter ile ilişkisi nedeniyle oldukça önemli olan SS'ün ostiumu koananın 1 cm yukarısında bulunmakta olup superior konkanın posteroinferior ucu %83 oranında ostiumun yerini göstermektedir (22).

## **2.4. BURUN HİSTOLOJİSİ**

Nazal kavite, paranazal sinüsler ve nazofarenks yalancı çok katlı silyalı epitel ile kaplı olup solunan havayı ısıtmak, nemlendirmek ve filtrelemek için yeterli yüzey alanı sağlar. Bu epitel salgısal fonksiyonu olan ve damarsal yapılardan zengin lamina propria ile desteklenir. Epitelin altında solunum havasındaki antijenlere karşı koruma sağlayan çok sayıda lenfoid doku bulunur. Nazal vestibül nonkeratinize çok katlı skuamöz epitel ile , olfaktor bölge ise koku duyusu için özelleşmiş olfaktor epitel ile kaplıdır (25).

## 2.5. BURUN FİZYOLOJİSİ

Solunum, üst hava yolunun korunması ve koku burnun temel fonksiyonlarıdır. Nazal direnci oluşturan vestibül, konkalar ve nazal valv bölgelerinden en yüksek direncin görüldüğü valv bölgesi aynı zamanda nazal pasajların en dar yeridir. Nazal mukoza solunan havayı optimum ısıya (37°C) getirmesi ve nemlendirmesinin (%85) yanında küçük partiküllerin tutulması ve immün sistemi uyarak ve immünitinin oluşmasında da rol oynar. Mukosilyer klirens nazal mukusun partiküller ile birlikte burnun ön bölümünden nazofarenkse doğru ilerlemesini sağlar (22).

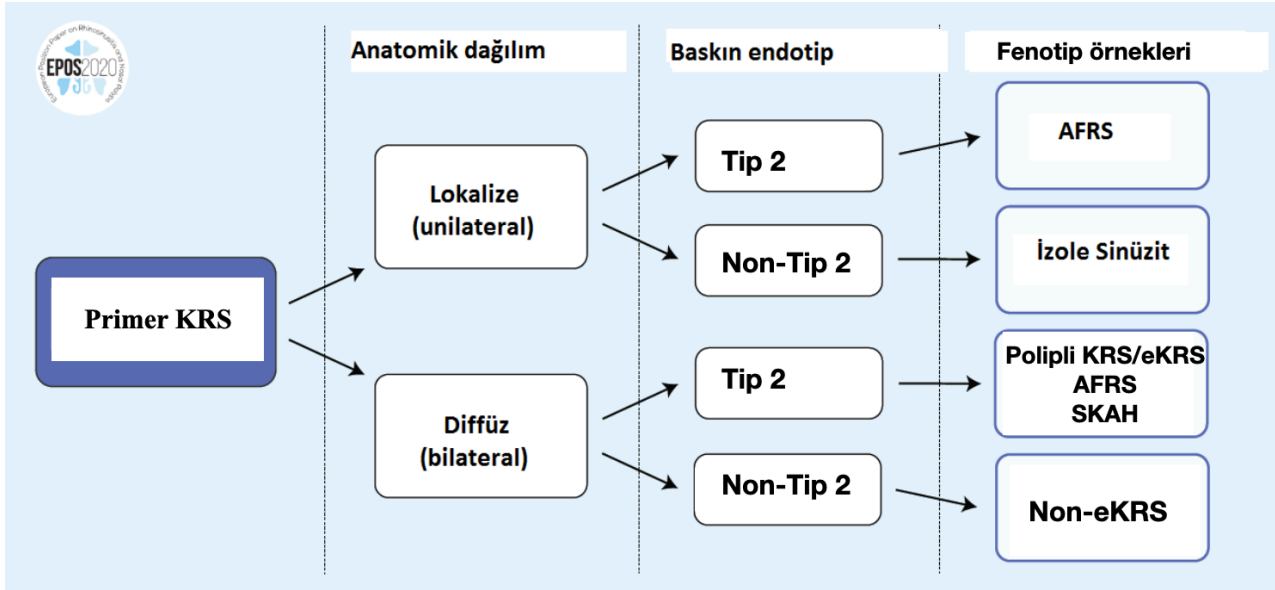
## 2.6. RİNOSİNÜZİTLER

Rinit ve sinüzitin birçok kişide aynı anda görülmesi sebebi ile fizyolojik ve patofizyolojik olarak burun ve sinüsler arasında bir ayrım yapılmasında zorlanılmaktadır. Bu nedenden dolayı rinit ile sinüzit kavramlarının rinosinüzit olarak ele alınması gerektiği önerilmiş, ilk kez 1990'lı yılların başında kullanılmış olan bu kavram günümüzde uluslararası olarak benimsenmiştir (7).

Yıllık prevalansı % 6-15 olan ve sıklıkla viral soğuk algınlığı sonucunda görülen akut rinosinüzit (ARS) genellikle kendi kendini sınırlayan bir hastalık olmasına rağmen hayatı tehdit eden durumlara ve hatta ölüme yol açabilmektedir. EPOS 2020'de belirlenen rinosinüzit tanı kriterlerine göre: Akut rinosinüzit fizik muayenede en az biri burun tıkanıklığı (anterior/posterior nazal akıntı) veya burun akıntısı olmak üzere, yüzde ağrı/basınç veya koku almada azalma/kayıp semptomlarının eşlik edebildiği iki ya da daha fazla major semptomun aniden başlaması ile seyreden ve 12 haftadan önce tamamen düzelme gösteren klinik bir süreçtir (7).

Semptomların 10 günden az sürdüğü viral ARS'in aksine postviral ARS'de semptomlar 5 günden sonra artar veya 10 günden sonra da devam edebilir. Bakteriyel ARS ise 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 üç veya daha fazlasının tek taraf daha baskın olacak şekilde görülmesidir.

Genel popülasyonun % 5-12'sini etkileyen KRS, fizik muayenede en az birisi burun tıkanıklığı veya burun akıntısı (anterior/posterior nazal akıntı) olan, yüzde ağrı/basınç veya koku almada azalma/kayıp semptomlarının eşlik edebildiği iki ya da daha fazla major semptomun 12 haftadan fazla süredir devamlılık göstermesi ile karakterize klinik bir süreçtir. NPKRS ve NPsizKRS ayrımı KRS semptomlarının yanında OMK'de endoskopik olarak bilateral poliplerin görülüp görülmemesine göre yapılır (Şekil 2).



Şekil 2 : EPOS 2020 KRS sınıflaması

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

Nazal endoskopi veya paranazal sinüs bilgisayarlı tomografi (PNSBT) bulguları ile ARS ve KRS tanısının desteklenmesine öneren EPOS'a göre endoskopik olarak poliplerin izlenmesi, başlıca orta meadan olmak üzere iltihaplı akıntı, mukozal ödem yada mukozal tıkanıklığın tespit edilmesi veya PNSBT'sinde OMK ya da sinüslerde mukoza değişikliklerinin izlenmesi gerekmektedir. Erişkinlerin aksine çocuklarda rinosinüzit tanı kriterleri arasında hiposmi ve anosminin yerine öksürük yer almaktadır (7).

## 2.7. NAZAL POLİP

### 2.7.1. TANIM VE TARİHÇE

Multifaktöryel nedenli NP'ler mukozal inflamasyon ile karakterize, nazal kavite içerisinde lümeneye doğru protrüde olan benign mukozal çıkıntılardır (26). Hipokrat (MÖ 460-370) NP'lere içi boş bir tüp yoluyla sıcak demir kullanarak koterizasyon yapmış, İbn-i Sina (MS 980-1037) ise polipleri burundaki hemoroidler olarak tanımlayıp bugünkü kullanılan bıçaklara benzer aletler ile keserek çıkarmıştır (27). Türk tıp literatüründe Şerafettin Sabuncuoğlu'nun (MS 1385-1468) Cerrahiyyetül-Haniyye (İmparatorluk Cerrahisi) isimli kitabında ilk kez NP'lerden söz edilmiştir (28). Histolojik olarak NP tanımı ise ilk kez 19.yy'da Billroth tarafından yapılmış olup neoplastik oluşumlar olarak belirtilmiştir. Sonrasında Zuckerkandl (1882) poliplerin enflamatuar yapıda olduklarını, Widal ve arkadaşları (1922) ise astım ve aspirin intoleransı ile sık görüldüklerini bildirmişlerdir (29). İlk kez Hirschmann tarafından 1901'de sistoskop kullanılarak nazal endoskopi yapılmıştır. Wigand 1975'de, Messerklinger ise 1978'de kendi isimleri ile anılan iki ayrı endoskopik cerrahi teknik tanımlamışlardır. Kennedy ve Stammberger ise fonksiyonel ESC'yi geliştirip yaygınlaştırmışlardır (30).

### 2.7.2. EPİDEMİYOLOJİ

Nazal poliplerle ilgili sıklıkla anket çalışmalarına dayanan epidemiyolojik araştırmalar göstermiştir ki klinik olarak asemptomatik NP, ile semptomatik NP arasında bir ayırım yapılması gerekmektedir. Asemptomatik polipler geçici veya sürekli olabilir bu nedenle klinik muayene yapılanaya kadar teşhis edilemezler. Diğer yandan, semptomatik hale gelen polipler, ya anterior rinoskopi sırasında gözden kaçmaları ya da hastalar bu sorun için doktora başvurmadıkları için teşhis edilmeden kalabilirler. Görülmüştür ki NPKRS'li hastaların üçte biri sinonazal semptomları için tıbbi yardım almamaktadır (6).

Prevalansı %1-4 olan NP'ler erkeklerde kadınlardan iki kat fazla görülmekte olup, KRS'e sahip atopik kişilerde %5, atopik olmayanlarda %1 sıklığa sahiptir (4). NPKRS'in ortalama başlangıç yaşı 42 (40-60 yaş) olup, 20 yaşından küçük veya 80 yaşından büyük hastalarda görülmesi diğer klinik durumlar için de şüphe uyandırmalıdır. Çocuklarda NP görülmesi durumunda ise özellikle kistik fibrozis (KF) akla getirilmelidir (3). Yapılan çalışmalara göre; NP'li hastalarda

alerji prevalansının %10 ile % 54-64 arasında değiştiği bildirilmiştir. Astımlı hastaların % 7'sinde NP görülmekte iken NP'li hastaların % 26'sında astım rapor edilmiştir. Aspirin intoleransı olan hastaların ise %36-96'sında NP saptanmaktadır (6).

### 2.7.3. ETİYOLOJİ

Multifaktöriyel etiyolojiye sahip NP'lerin patogenezi ni açıklamaya çalışan tüm teoriler polip oluşumuna yol atığı düşünülen temel patoloji olan mukozal demin nedenini anlamaya yöneliktir (4). NP'i açıklamaya çalışan ve poliple ilişkilendirilen teoriler şunlardır:

#### 2.7.3.1. Biyofilmler, Kronik Lokal Enfeksiyonlar ve Sperantijenler

Mantarların hassas tanı yöntemlerinin kullanılmaya başlanması ile hem KRS hastalarının hem de sağlıklı kontrollerin yaklaşık %100'nde bulunabileceği gösterilmiştir (6). KRS kültürlerinde en çok izole edilen mantarlar olan *Aspergillus* ve *Dematiaceous ailesi* (*Alternaria*, *Curvularia*, *Cladosporium*, *Drechslera*, *Exserohilum*, and *Bipolaris*) tip 1 ve 3 aşırı duyarlılık reaksiyonlarına neden olurlar (31). Mantar hipotezine göre, *Alternaria* ve diğer mantar türlerine maruz kalınması ve bunların kolonizasyonu KRS hastalarının sinonazal mukozalarında eozinofilik inflamasyonu başlatan temel neden olarak bildirilse de mantarların alerjik fungal rinosinüzit (AFRS) harici etiopatogeneizde majör bir role sahip olmadıkları anlaşılmış, yalnızca KRS'nin bazı tiplerinde hastalık şekillendirici olarak rol oynadıkları bildirilmiştir (32). Bu hipotezin terkedilme nedenlerinin bir diğeri ise intranazal antifungal ajanların KRS tedavisinde etkili olmadığının savunulması ve amfoterisin B ile yapılan klinik çalışmaların başarısızlığıdır (6).

Cerrahi gerektiren tüm KRS'lerin %6-9'unu oluşturan AFRS'in fizyopatolojisi tam olarak açıklanamamıştır. Sıklıkla geç, immunsistemi normal, atopik bireylerde görülür. Hastalığın tanısı için günümüzde en sık Bent ve Kuhn tarafından tanımlanan kriterler kullanılmaktadır. Bu kriterlere göre tip 1 hipersensitive reaksiyonu, NP varlığı, doku invazyonu olmadan eozinofilik msin, pozitif fungal yayma ve karakteristik bilgisayarlı tomografi (BT) bulguları major kriterler iken astım, tek taraflı hastalık, fungal kültür, serum eozinofilisi, kemik erozyonu ve Charcot-Leyden kristalleri minör kriterler olarak kabul edilmektedir. AFRS'de *Aspergillus* türleri en sık etken olmasına rağmen mukusta en sık *Dematiaceous* türleri üretilmektedir (33).

Koruyucu bir hücre dışı matriks içine yerleştirilmiş bakteri topluluklarından oluşan bakteriyel biyofilmlerin varlığı KRS hastalarında ilk olarak 2004 yılında bu hastaların nazal mukozalarının elektron mikroskopisi ile taranması sonucu gösterilmiş olup KRS etiyojisi ve patogenezinde rol oynayabileceği belirtilmiştir. Çevresel strese, konakçı savunmasına ve antimikrobiyal tedaviye direnç oluşturan biyofilmlerin KRS'li hastalarda tahmini oluşumu oranları % 29 - 72 aralığında bildirilmiştir (7).

Aerobik bakterilerden *Pseudomonas Aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* ve *Staphylococcus aureus*, anaerobik bakterilerden ise *Peptostreptococcus*, *Prevotella*, *Fusobacterium* ve *Eubacterium* daha sık olarak gözlenmiştir. *Pseudomonas Aeruginosa* ve *Staphylococcus aureus* biyofilmleri postoperatif istenmeyen sonuçlarla, *Haemophilus influenzae* biyofilmlerinin varlığı ise olumlu bir sonuç ve daha hafif bir hastalık ile ilişkilendirilmiştir. Biyofilmlerin KRS'nin ilk oluşumu ve ortaya çıkışında herhangi bir rolü olup olmadığı henüz tam aydınlatılamamıştır (6, 34).

Batı ülkelerindeki KRS hastalarında en yaygın olarak saptanan bakteriyel patojen olan *Staphylococcus aureus*'un, son 10 yılda NPKRS'de yapılan çalışmalarda polip oluşumunu hızlandıran ve lokal eozinofilik inflamasyonu artıran süperantijenik toksinler (SAg) salgıladığı görülmüştür. Bunun sonucunda "Stafilokokal Süperantijen Hipotezi" üzerinde durulmaya başlanmıştır (6). Kültür çalışmaları NPKRS'de hücre içinde SAg olduğunu ve polipler ile SAg arasında güçlü bir korelasyon görüldüğünü göstermektedir. En önemli etkisi organizmanın konakçı bağışıklık tepkisinden kaçmasına yardımcı olmak olan SAg'ler, Th2 yolağını aktive edip IgE, IL-4 ve IL-5'i artırır, Transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF- $\beta$ ) ve IL-10'u ise düşürür. SAg'lerin NP'deki inflamasyonu artırıyor gibi görünmelerine rağmen direkt olarak etiyojistik rolleri için kesin kanıt yoktur. Bu sebeplerle *Staphylococcus aureus* hastalığı şekillendiren bir bakteriyel ajan olarak değerlendirilmektedir (6).

Virüslerin KRS'nin indüklenmesindeki rolleri inflamasyonun başlatılması, sürdürülmesi ve KRS'in akut alevlenmesi olarak sayılabilir. İnflamasyon OMK'i obstrükte eder, inflamatuvar mediatörler salınır ve nazal epitel hücrelerini destrükte eder. Rinovirüs ve solunum yolu virüsü KRS hastalarında yüksek oranda bulunmaktadır (35).

### 2.7.3.2. Alerji

Alerjik riniti olan bireylerin %0,5-4,5'inde NP olduğu, NP olan hastaların ise alerji prevalansının %10 ile %54-64 arasında değiştiği bilinmektedir (6). Muñoz del Castillo ve ark. 190 NPKRS hastasında deri prick testini % 63.2 oranında pozitif saptayarak bu hastalarda en sık reaksiyon gösteren alerjenleri *Dermatophagoides pteronyssinus* (% 27.7), *Dermatophagoides farinae* (% 21.3) ve *Olea europaea* (% 21.1) olarak tespit etmişlerdir (36). Alerji ve NP ilişkisi, NP'li bireylerin %90'dan fazlasında eozinofili gözükmesi, astımın eşlik etmesi, polip dokularında IgE'nin sağlıklı dokulardan fazla olması bulgularıyla açıklanabilir. Ancak nonatopik kişilerde de NP görülmesi ve deri testlerinin NP 'i olanlar ve olmayanlarda farklılık göstermemesi sebepleri ile alerjinin polip oluşumunda rolünün olmadığı düşünülmeye başlanmıştır (37). Alerjik inflamasyonun nazal mukozadaki etkileri ödem ve azalmış mukosilyer klirensle bağlı olarak proinflamatuvar ajanların mevcut bölgede yoğunlaşması ile açıklanabilir. NPKRS'li hastalar genellikle, dokuda baskın eozinofil infiltrasyonu olan, Th2 sitokin aracılı inflamasyon ile başvururlar. KRS hastalarında atopiye daha sık rastlandığını bildiren çalışmalara rağmen alerjik inflamasyonun KRS gelişimi, şiddetlenmesi ve terapötik yanıtı hala tam olarak anlaşılammıştır. Literatürde, polipli ve polipsiz KRS'de alerjik inflamasyonun katkısı konusunda kesinlik olmadığı, NP'li bireylerde alerji testleriyle ilgili daha fazla araştırmalara ihtiyaç duyulduğu bildirilmiştir (7).

### 2.7.3.3. Astım

Polibi olan KRS hastaların % 31 ila 42'sinde hışıltı ve solunum rahatsızlığı bulunduğu bilinmektedir. Astımlı hastaların % 7'sinde NP görüldüğü, NP'li hastaların ise % 26'sında astım olduğu rapor edilmiştir. Nonatopik astımda %13, atopik astımda %5 NP tespit edilmiştir. NPKRS hastalarından astımı olanlar olmayanlara göre daha fazla nazal semptomaya sahiptir. Koku duyusu inatçı astımda daha fazla etkilenir ve kaybolur. Genellikle önce polip sonra astım ortaya çıkar fakat %10 bireyde astım ve polip eş zamanlı oluşabilmektedir (6).

#### **2.7.3.4. Anatomik bozukluklar**

Konka bülloza, ager nazi hücreleri, hipertrofik etmoid bulla, paradoks orta konka gibi OMK'de darlık oluşturan anatomik varyasyonların NP oluşumuna zemin hazırlayabileceği belirtilmiştir. Polibi olan ve olmayan hastalar arasında bu anatomik varyasyonların görülme sıklığı açısından fark bulunamamıştır. Ancak poliplerin sıklıkla OMK bölgesinden kaynaklanması, bu bölgenin NP oluşumunda önemli rolü olduğunu düşündürmektedir (37).

#### **2.7.3.5. Bernoulli Fenomeni**

Bernoulli fenomeni, havanın dar bir alandan geçtikten sonra bu bölgenin arkasında negatif basıncın artması ve özellikle etmoid bölgede mukozanın düşük basınçlı alana çekilmesi prensibidir. Nazal pasajların farklı kesit alanlarına sahip olduğu, ekspiryum ve inspiiryumda basınçların değiştiği bilinmektedir. Hava akımı ve burun içi basıncının devamlı değişkenlik göstermesi sebebiyle bernoulli fenomeninin burun için geçerli olmadığı, eğer geçerli olsaydı poliplerin en çok nazal valv bölgesinde görüleceği belirtilmiştir (37).

#### **2.7.3.6. Mukozal Temas**

Poliplerin nazal kavitedeki basınç noktalarından gelişme eğilimleri olduğu için basıncın da polip oluşumunu uyaran etkenler arasında olduğu düşünülmektedir. Mukozal ödem, özellikle etmoid sinüslerde karşı mukozayla temas ederek polip gelişimini uyarmaktadır. Eşlik eden mukozal hasar sinüs drenajını ve siliyer fonksiyonu bozar, bakteriyel invazyona ve sinüzit gelişimine sebep olur. Sinüzit ise ödem ve venöz stazı arttırarak poliplerin büyümesine neden olur (26).

#### **2.7.3.7. Epitelyal Rüptür Teorisi**

Epitel rüptürü teorisine göre mukozadaki ödeminin yarattığı basınç sebebiyle epitelyal rüptür meydana gelir, oluşan defektten lamina propria mukozası prolabe olur. Prolabe olan kısımda glandüler formasyon ve epitelizasyon başlar. Zamanla vasküler yapıları da içeren polip oluşumu başlamış olur (38)

### **2.7.3.8. Vazomotor İmbalans. Teorisi**

Bu teoriye göre otonom sinir sistemindeki inervasyonun eksik olması, glandlarda sekretuar aktivitenin düşmesine sebep olarak nazal mukoza ve poliplerde vasküler geçirgenliği artırır. İnervasyonu azalan glandlar kistik bir hal alarak vasküler permeabiliteleri artar ve poliplerde geri dönüşsüz doku ödemi gerçekleşmiş olur. Tüm bunların polip oluşumuna ya da var olan poliplerin büyümesine sebebiyet verdiği düşünülmektedir (38).

### **2.7.3.9. İlişkili Hastalıklar**

#### **Aspirin Duyarlılığı**

Astım, NP ve aspirin duyarlılığı birlikteliği günümüzde Samter Sendromu veya Aspirinle İndüklenen Astım olarak da bilinmektedir. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) alımı sonrası 20 dk-2 saat içinde inhibe olan siklooksigenaz-2 (COX-2) enzimi nedeniyle araşidonik asit metabolizması değişir, prostoglandin sentezi azalır lökotrien sentezi artar bunun sonucunda aspirin duyarlılığı oluşup, burun akıntısı, konjunktival akıntı, boyunda kızarıklık, şok ve solunum durması semptomların da eşlik edebildiği ciddi akut astım atağı gelişmektedir. Kadınlarda erkeklerden daha fazla görülür ve sıklıkla 30-40 yaşlar arası ortaya çıkar. Astım ve NSAİİ duyarlılığı genellikle KRS başlangıcından 5-10 yıl sonra birer yıl ara ile ortaya çıkar. Polipler bilateral görülür nüks etme riski oldukça yüksektir. Tedavisinde eşlik eden KRS ve NP için ek tedavilerden özellikle tetrasiklin, makrolid grubu antibiyotikler ve kortikosteroidler verilebilir. Sık nüks eden agresif vakalar için aspirin desensitizasyonu denenebilir. Selektif COX-2 inhibitörleri (meloksikam, nimesulid) pahalıdır ancak denenebilir (39).

#### **Kistik Fibrozis**

Çocuklarda nazal pasajlarda polip görüldüğünde KF'den şüphelenmek gerektiği bilinmektedir. NP'i olan çocukların %60'ı KF tanısı alırken, KF hastalarında ise yaklaşık %20 oranında NP görülmektedir (40). KF otozomal resesif (OR) geçen, ilerleyici pulmoner hasar ve kronik akciğer enfeksiyonları ile seyreden nadir ve mortal bir hastalıktır. Yedinci kromozomdaki "Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)" adlı bir proteinin kodlandığı gendeki mutasyon sonucunda siklik adenosin monofosfat kontrollü klor transport kanallarında işlev

bozukluğu oluşmaktadır. Hastalar en çok pankreas enzim eksikliği, malabsorbsiyon, kronik ilerleyici akciğer hastalığı ile başvururlar. Tanı iki farklı günde yapılan ter testinde artmış klor düzeyleri ile konulur. Nazal muayenede pürülan kötü kokulu, yapışkan, viskozitesi artmış mukus hakimdir. Kültürde en sık *Pseudomonas Aeruginosa* ve *Staphylococcus aerius* üretilir. Diğer poliplerden farklı olarak bazal membranı daha incedir, baskın hücre grubu eozinofiller değil, lenfosit, mast hücreleri ve plazma hücreleridir. Medikal tedavide kullanılan dekonjestanlar ve antihistaminikler semptomatik rahatlama sağlayabilir. Cerrahi olarak ESC önerilmektedir. Topikal amilorid kullanımıyla ilgili henüz yeterli çalışma yoktur. Gen tedavisi ile hasarlı CFTR geni yerine sağlam gen aktarılabilirse KF hastalığına çözüm bulunabilir, bu sebeple gen tedavisi ile ilgili çalışmaların popüleritesi gittikçe artmaktadır (41).

### **Primer Siliyer Diskinezi**

İlk defa 1933 yılında Kartagener tarafından tanımlanan Primer silyer diskinezi, OR geçişli, 15.000-20.000 doğumda bir görülen, siliya paterninin değişmesi (silyer diskinezi) ve hareketin azalması (siliyer immotilite) ile karakterize nadir bir hastalıktır. Primer siliyer diskinezi sendromlarının çoğunu oluşturan Kartagener sendromunda; dynein kollarında defekt görülmesi yanı sıra sinüzit, bronşektazi ve situs invertus totalis de mevcuttur. Rekürren otit, işitme kaybı, KRS, kronik destrüktif akciğer hastalığı da görülebilir. Önceki yıllarda tarama testi olarak uygulanan sakarin testinin yerini nazal nitrik oksit ölçümü almıştır. Bu hastalarda nazal nitrik oksit düzeyinin normal değerinin 1/10'una düştüğü bilinmektedir (42).

### **Churg-Strauss Sendromu**

Günümüzde eozinofilik granüloamatöz polianjitis olarak da isimlendirilen sendrom; astım, alerjik rinit, NP, orta boy damarlarda nekrotizan vaskülit ve yaygın eozinofilik granüloamatöz infiltrasyonu ile karakterize nadir görülen bir vaskülit şeklidir. Aktif hastalıkta belirgin periferik eozinofili (>%10 veya 1500/mm<sup>3</sup>) ve hastaların bir kısmında perinükleer anti-nötrofil sitoplazmik antikor (p-ANCA) pozitifliği bulunmaktadır. Medikal tedavide hastalık şiddetine bağlı olarak oral kortikosteroid (OKS) tedavisine immünosüpresan (siklofosamid, azatiyoprin, mikofenolat mofetil ve metotreksat) eklenerek hastalık kontrolü sağlanmaya çalışılır (7).

## **Young Sendromu**

Azospermi, bronşektazi ve NP ile karakterize Young sendromu'nda siliyalar normal yapıdadır. Mukus viskozitesi artmış olup polip dokusunda baskın olarak nötrofiller bulunmaktadır (32).

## **Woakes sendromu**

Nekrotizan etmoidit, NP, burun kökünde genişleme ile karakterize Woakes sendromu OR geçişli olup genellikle genç hastalarda gözükür (32).

### **2.7.3.10. Genetik**

Tek yumurta ikizlerinde yapılan çalışmalar ile iki kardeşte her zaman polip gelişmediği gösterilmesi üzerine sadece genetik yapının değil, çevresel faktörlerin de NP oluşumunda etkisi olduğu düşünülmüştür (6). Çeşitli genetik ve epigenetik faktörlerin kronik inflamatuvar hastalıkların şiddetini değiştirebileceği öne sürülmüştür. Genetik faktörler arasında tek gen nükleotid polimorfizmleri veya mikrosatellit polimorfizmleri (özellikle sitokinleri kodlayan genlerin düzenleyici bölgeleri içinde olanlar) sıklıkla ekspresyon seviyelerini etkiler ve hastalığı modifiye edici olarak işlev görebilir (43). Genetik temelli sendromlardan KF, Samter triadı, Kartagener sendromu, Churg-Strauss sendromu, Young sendromu ve Woakes sendromu NP ile ilişkili olarak bilinmektedirler (32).

### **2.7.4. NAZAL POLİPTE İNFLAMASYON**

Yaygın mukozal inflamasyon ile karakterize bir hastalık olan NP'de görülen inflamasyonun birçok nedeni vardır. Yapılan çalışmalar virüs, bakteri, mantar, mekanik travma gibi sebeplerle epitel tabakanın zarar gördüğünü ve sonuç olarak inflamatuvar sürecin başladığını göstermiştir. Eozinofiller NP yapısındaki en önemli hücrelerdir (Kartagener ve KF sendromları hariç). Salgılanan mediatörlerin eozinofillerin yaşam süresinin artmasına, polibin oluşmasına ve büyümesine katkıları bulunmaktadır. Th2 sitokinlerinden olan IL-4 eozinofil göçü ve aktivasyonunu başlatır, IL-5 ise eozinofilik inflamatuvar sürecin devamında önemlidir. KRS'in polipli ve polipsiz olarak ayrılması salgılanan inflamatuvar mediatörler sebebiyledir. Nötrofillerin hakim olduğu Th1 yolağı NPsizKRS, eozinofillerin hakim olduğu Th2 yolağı ise NPKRS hastalığının patofizyolojisinde etkilidir (4).

## 2.7.5. HİSTOPATOLOJİ

Nazal polipler histolojik özelliklerine göre, %86 eozinofilik (alerjik veya ödematöz) tip, <%10 kronik inflamatuvar veya fibroinflamatuvar tip, <%5 serömüsinöz gland hiperplazisi gösteren tip ve <%1 stromal atipi gösteren tip olmak üzere dört ana grupta incelenebilir. En sık görülen eozinofilik polip grubu artmış goblet hücre hiperplazisi, ödemli stroma, kalınlaşmış bazal membran ile karakterizedir ve genellikle bilateraldirler. Eozinofilik poliplerden farklı olarak kronik inflamatuvar poliplerde asıl hücre lenfositlerdir, stromal ödem ve goblet hücre hiperplazisi mevcut değildir, metaplazi görülebilir, bol miktarda fibroblast ve fibrozis bulunmaktadır. Serömüsinöz gland hiperplazisi gösteren polipler eozinofilik poliplere benzer şekilde ödemli stroma içinde çok sayıda serömüsinöz gland içerir ayrıca bazı polipler aşırı duktal ve glandüler hiperplazi nedeni ile benign glandüler neoplaziler ile karıştırılabilir. Stromal atipi gösteren tipte hücreler hiperkromatik ve irregüler görünümündedir, kolaylıkla neoplazmlarla karışabilir ve oldukça nadirdir. Mitozun bulunmaması, bu polip tipini neoplazmdan ayıran en belirgin özelliktir (44).

## 2.7.6. KLİNİK BULGULAR VE TANI

Kronik rinosinüzit hastalarının tanısı anamnez, fizik muayene, temel ve ileri tetkiklerin kullanılması ile konulmaktadır. KRS, fizik muayenede en az birisi burun tıkanıklığı veya burun akıntısı (anterior/posterior nazal akıntı) olan, yüzde ağrı/basınç veya koku almada azalma/kayıp semptomlarının eşlik edebildiği iki ya da daha fazla major semptomun 12 haftadan fazla süredir devamlılık göstermesi ile karakterize bir hastalıktır. Semptomların nazal endoskopi veya PNSBT bulguları ile desteklenmesi gerekmektedir. PNSBT'sinde OMK'de ya da sinüslerde mukoza değişikliklerinin izlenmesi, endoskopik olarak poliplerin izlenmesi, başlıca orta meadan olmak üzere iltihaplı akıntı, mukozal ödem yada mukozal tıkanıklığın tespit edilmesi gerekmektedir. En sık görülen semptom burun tıkanıklığıdır. Burun akıntısı seröz veya pürülan olabilir. Nazal semptom ve bulguları olmayan hastalarda izole yüz ağrısı ve yüzde basınç hissi genellikle beklenmediği için ağrı ve basınç şikayetleri dikkatlice incelenmelidir. KRS hastalarında ağrı özellikle üst çene, üst yüz yarısı, alın ve gözlerin arasındaki bölgelerde görülmektedir. Öksürük, boğaz ağrısı, halsizlik, ateş, disfoni semptomları da görülebilmektedir (45).

### **2.7.7. LABORATUVAR VE BİYOBELİRTEÇLER**

Günümüzde tip 2 hastalığı (NPKRS, AFRS, santral kompartman alerjik hastalığı) tanımlamak için kullanılan ana biyobelirteçler eozinofiller, IgE seviyeleri ve bazı daha özelleşmiş merkezlerde periostindir. Diğer biyobelirteçler şu anda araştırma aşamasındadır ve gelecekte daha fazla rehberlik sağlayabilir. Kan eozinofillerinin NPKRS veya NPsizKRS'yi tahmin etmek için uygun bir biyobelirteç olduğunu gösteren oldukça fazla kanıt vardır. NP'li hastalarda kan eozinofil sayımlarının radyolojik Lund-Mackay ve endoskopik Lund-Kennedy skorları ile anlamlı olarak korele olduğu bulunmuştur (7). İdeal bir biyobelirteç kolay elde edilebilmeli ve söz konusu hastalık veya hastalık alt tipi için yüksek bir duyarlılığa ve özgüllüğe sahip olmalıdır. KRS biyobelirteçlerini elde etmek için en sık periferik kan, nazal sekresyonlar, sinüslerden doku biyopsileri ve nazal olarak verilen hava kullanılır. Eozinofil, IgE, IL-4, IL-5, IL-13, IL-25, IL-33, Timik stromal lenfoprotein, periostin, Nitrik oksit, acı ve tatlı tat reseptörleri, SAg son yıllarda KRS biyobelirteci olarak değerlendirilen ve çalışmalar yapılan moleküllerdir (8).

### **2.7.8. EVRELEME**

Nazal polipli KRS hastalarının tedavi öncesinde ve tedavi sonrası takiplerde değerlendirilmeleri için endoskopik evreleme sistemleri kullanılmaktadır. Endoskopik olarak polip, akıntı, ödem, postoperatif skarlaşma, ve kabuklanma durumlarının sağ ve sol taraf için ayrı olarak puanlandırıldığı Lund-Kennedy evreleme sistemi en çok tercih edilen endoskopik sistemdir (Tablo 1). Bu evreleme sistemindeki postoperatif skarlaşma ve kabuklanma durumu çıkarılarak oluşturulan Modifiye Lund-Kennedy evreleme sistemi de günümüzde sıkça kullanılmaktadır (5).

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
<b>TOPLAM</b>	0-10	0-10

Kronik rinosinüzit hastalarında en sık kullanılan radyolojik inceleme olan PNSBT, preoperatif değerlendirme, tek taraflı hastalık ve medikal tedaviye yanıtızsızlık durumunda tercih edilebilir. Şüpheli neoplastik kitlelerde Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG) PNSBT'ye ek olarak istenebilir. Radyolojik evreleme sistemleri içinde sinüs opasifikasyonunun sağ ve sol taraflar için ayrı olarak değerlendirildiği Lund-Mackay evreleme sistemi en sık kullanılan sistemdir (Tablo 2). Bu sistemde 0: sinüsler normal, 1: parsiyel opasifikasyon ve 2: total opasifikasyon olarak puanlanmaktadır. Maksiller, anterior etmoid, posterior etmoid, frontal ve sfenoid sinüsler bu şekilde puanlanır. OMK tıkalı değil ise 0, tıkalı ise 2 olarak puanlandırılır. Sağ ve sol taraflar kendi içinde 12 puan üzerinden skorlanmaktadır (46).

Tablo 2: Lund-Mackay Evreleme Sistemi

Etkilenen sinüs	Sol	Sağ
Maksiller sinüs	0-1-2*	0-1-2*
Anterior ethmoid sinüs	0-1-2*	0-1-2*
Posterior ethmoid sinüs	0-1-2*	0-1-2*
Sfenoid sinüs	0-1-2*	0-1-2*
Frontal sinüs	0-1-2*	0-1-2*
Osteomeatal kompleks	0 veya 2**	0 veya 2**

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

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

Kronik rinosinüzitli hastaların yaşam kalitesi ve sağlık durumunu ölçmek için yaygın kullanılan, valide edilmiş, hastalığa özgü ve hasta raporlu bir anket olan SNOT-22’de rinolojik semptomlar (skor aralığı= 0-25), ektranazal rinolojik semptomlar (skor aralığı= 0-15), kulak ve/veya yüz semptomları (skor aralığı= 0-15), psikolojik işlev bozukluğu (skor aralığı= 0-35) ve uyku disfonksiyonu (skor aralığı= 0-20) olmak üzere 5 alt kategoride 22 madde derecelendirilir, sorun yok için 0, en kötü semptom için 5 olmak üzere 0 ile 110 arasında değişen semptom skorları elde edilir. SNOT-22 toplam skorunun yüksek çıkması daha kötü sinonazal semptom şiddetini yansıtmaktadır (47).

### **2.7.9. TEDAVİ**

Kronik rinosinüzit tanısı konulmuş olan hastaya ilk olarak kişisel eğitim, öz bakım önerileri ve tetikleyici faktörlerden kaçınması gerektiği önerilmelidir. EPOS 2020 nazal salin irrigasyon ve intranazal kortikosteroidler (İNKs) başlangıç tedavisini oluşturmaktadır. Bu aşamada antibiyoterapiden mümkün olduğunca kaçınmak gerekmektedir (7). Nazal salin irrigasyonu burun içindeki sekresyonları, iritan ve alerjenleri temizlemekte, postnazal drenajı azaltmakta ve mukosilyer klirensi düzenlemektedir (48). İNKs kullanımı etkin ve güvenli bir tedavi yöntemi olmasına rağmen burunda kanama, kuruluk gibi yan etkileri görülebilmektedir (45).

Hastanın semptomlarında 6-12 hafta sonra düzelme olursa nazal salin irrigasyonuna ve İNKs tedavisine aynı şekilde devam edilir, OKS tedavisi de alternatif olarak eklenebilir. Bu evrede hastanın tedaviye uyumu değerlendirilmeli, mevcut komorbid hastalıkları araştırılmalı ve antibiyotiklerden kaçınılmalıdır (7). Sistemik yan etkilerinden dolayı çok fazla tercih edilmeyen OKS’ler İNKs tedavisinden tam yanıt alınamaması durumunda kısa süreli olarak kullanılabilirler (45).

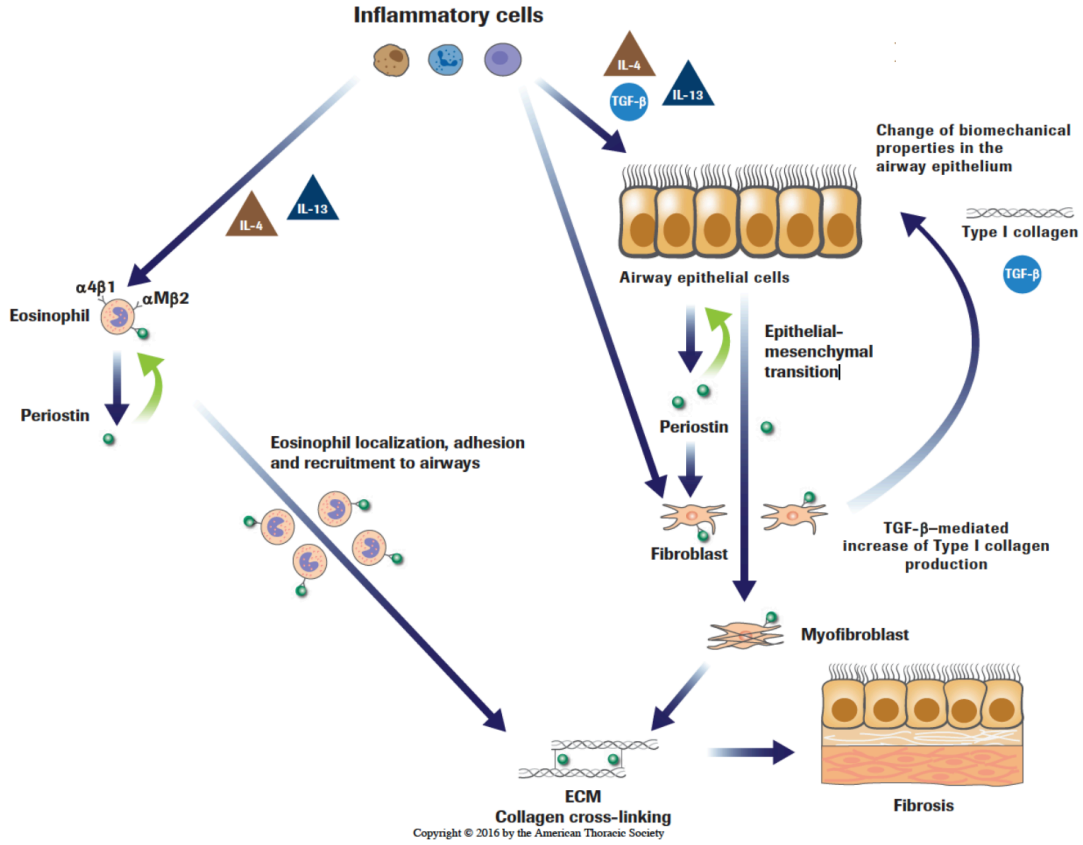
Hastanın 6-12 haftalık takibinde semptomlar ve klinik bulgularda düzelme olmaması halinde nazal endoskopi ve ayrıntılı kulak burun boğaz muayenesi yapılmalıdır. Yapılan muayene sonrası hastanın gerçekten KRS olup olmadığı anlaşılır. Bunun sonucunda KRS ise lokalize/unilateral KRS veya diffüz/bilateral KRS ayrımı yapılmalıdır. Hasta KRS değil veya Lokalize/unilateral KRS ise PNSBT çekilmelidir. Diffüz/bilateral KRS olan hastaya kısaca uygun tıbbi tedavi de denilebilen İNKs, nazal salin irrigasyonu ve gerekli durumlarda OKS tedavisi önerilir. 6-12 haftalık bu tedaviye yanıtız ise PNSBT çekilmeli ve hastanın tip 2 veya non-tip 2 KRS gruplamasında hangi gruba

dahil olduğuna karar verilmelidir. Tip 2 KRS'de nazal endoskopide eozinofilik münin ve polip izlenmekte, laboratuvar testlerinde eozinofili ve yüksek IgE görülmektedir. Non-tip 2 KRS'de ise nazal endoskopide pürülan akıntı izlenmekte olup, laboratuvar sonuçlarında eozinofili ve IgE düzeyleri normal bulunmaktadır. Tip 2 KRS hastalarında uygun tıbbi tedaviye ek olarak OKS, non-tip 2 KRS'de ise uzun süreli antibiyoterapi eklenebilir. Ancak medikal tedavinin yeterli olamadığı durumlarda güvenli tedavi olarak ESC tanımlanmıştır (7).

Tip 2 KRS grubunda aspirin desensitizasyonu sonrası sık nüks geçiren, aspirin intoleransı olan hastalarda üst ve alt solunum yollarındaki inflamasyonun uzun dönem sonuçları incelendiğinde belirgin derecede azaldığı görülmüştür (49). Biyolojik ajan kullanımı sık nüks geçiren hastaların tedavisinde günümüzde önemli bir tedavi seçeneği haline gelmiştir. Bu tedavi için hastaların; sistemik kortikosteroidlere kontrendikasyon veya sistemik kortikosteroid ihtiyacı (yılda 2 ve üzeri kür almak, veya 3 aydan uzun süre kullanmak), tip 2 inflamasyon varlığı (kan eozinofili  $\geq 250$ , doku eozinofili  $\geq 10$ ; 400 büyütmede veya total IgE  $\geq 100$ ), SNOT-22  $\geq 40$  puan olacak kadar yaşam kalitesinin bozulmuş olması, astım komorbiditesi (düzenli olarak inhaler kortikosteroid kullanmak) ve koku kaybı (koku testinde anosmi) kriterlerinin 5 tanesinden 3'ünü karşılaması gerekmektedir (7).

## 2.8. PERİOSTİN

Periostin ilk olarak 1993 yılında fare osteoblastlarından izole edilen ve başlangıçta osteoblast-spesifik faktör 2 olarak adlandırılan, 93.3 kDa boyutunda bir ekstrasellüler matriks proteini (50). Fasiklin ailesine aittir ve POSTN geni tarafından kodlanır. Hücre yüzeyinde integrin molekülleri ( $\alpha\beta 1$ ,  $\alpha\beta 3$  ve  $\alpha\beta 5$ ) ile etkileşime girerek doku gelişimi ve remodelingi için sinyaller sağlar (51). Fibroblastlar, epitel hücreleri, endotel hücreleri ve düz kas hücreleri, alerjik hastalıkların tip 2 inflamasyon yolağından sorumlu olan IL-4 veya IL-13'ü uyararak periostin üretimini indüklerler (52). Alerjik rinit, NPKRS, aspirin intoleransı, astım, idiyopatik pulmoner fibrozis, atopik dermatit gibi birçok kronik enflamatuvar hastalığın subepitelyal bölgelerinde yüksek oranda eksprese edilen periostinin alerjik hastalıklarda tip 2 inflamasyonu yansıtan yeni bir biyobelirteç olduğu gösterilmiştir (Şekil 3) (52,53).



Şekil 3: Periostin etki mekanizması (53)

Çalışmalar periostinin eozinofil aktivasyonu ve kemotaksisini hızlandırdığını ve eozinofil aracılı inflamasyonun sürdürülmesinde rol oynadığını ileri sürmüştür. Bu bulgular, periostinin sinozal dokularda lokal olarak üretildiği ve polip oluşumuna katkıda bulunduğu önerisini güçlü bir şekilde desteklemektedir (11,13)

Moleküler biyobelirteçlerle KRS endotipleme; hastalık aktivitesinin belirlenmesi, hastalığın takibi, uygun tedavi seçimi, daha objektif ve anlamlı bir KRS sınıflandırma sistemi sağlama potansiyeline sahiptir. Periostinin KRS'li hastalarda seri ölçümleri ile hastalık aktivitesinin gösterilmesinde biyobelirteç olarak kullanılabilirliği belirtilmiştir. Cerrahi sonrası periostin ekspresyonunun azaldığı gösterilmiş, bu da periostinin hastalık aktivitesinin bir göstergesi olabileceğini düşündürmüştür. (10,54).

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1.Çalışmanın Örnekleme

Bu çalışma SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları polikliniğine burun akıntısı, tıkanıklığı, yüzde ağrı/basınç veya koku almada azalma/kayıp ile başvuran; anamnez, endoskopik muayene ve PNSBT ile NPKRS tanısı konularak takiplerde medikal tedaviye dirençli olduğu görülüp cerrahi tedavi planlanan ve çalışmaya katılmayı kabul eden 26 hasta ile aynı polikliniklere farklı sebeplerden başvurarak septoplasti ve alt konka redüksiyonu önerilen ve çalışmaya katılmayı kabul eden 30 kontrol grubu dahil edilerek prospektif olarak planlandı. Katılımcılar gönüllü bilgilendirilmiş onam formu imzalatılarak çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan ayrıntılı anamnez alınarak, cinsiyet, yaş, daha önce geçirdiği endoskopik sinus cerrahisi sayısı, sistemik hastalık varlığı (alerjik rinit, astım, aspirin alerjisi, diyabet ve hipertansiyon), sigara-alkol kullanımı ve kronik ilaç kullanımı sorgulandı. NPKRS hastalarının oluşturduğu çalışma grubunda endoskopik Modifiye Lund-Kennedy evreleme sistemi kullanılarak polip yaygınlığı incelendi. Preoperatif çekilen PNSBT’de radyolojik Lund Mackay evrelemesi ile hastalığın şiddeti değerlendirildi. Preoperatif olarak ve postoperatif 6. ayda tüm hastalara uluslararası bilimsel etkinliği kabul görmüş SNOT-22 anketi uygulandı. Çalışma grubundaki tüm hastalara genel anestezi altında ESC gerçekleştirildi.

Kontrol grubu septum deviyasyonu ve konka redüksiyonu nedeniyle opere olacak hastalardan seçilerek preoperatif rutin olarak alınan kanlarından elde edilen serumlarından ve ameliyat esnasında alınan mukozal dokudan periostin proteini için inceleme yapıldı.

Çalışmaya istatistiksel power analizine göre çalışma grubu için 40, kontrol grubu için 40 hasta belirlenerek başlanmıştır. Fakat COVID-19 pandemisi sebebi ile hedeflenen hasta sayısına ve belirlenen zaman dilimine uyulamadı. Çalışma kasım 2019- mart 2021 tarihleri arasında 26 çalışma grubu ve 30 kontrol grubu hastası ile sonlandırılmıştır.

### **Çalışmaya dahil etme kriterleri:**

**Çalışma grubu:** Şikayetlerinden en az biri burun akıntısı veya tıkanıklığı olmak üzere yüz ağrısı/yüzde baskı hissi veya koku bozukluğu bulunan, endoskopik olarak bilateral NP görülen, PNSBT görüntülemesinde NP lehine bulguları olan 18 yaşın üzerindeki KRS hastaları dahil edildi.

**Kontrol grubu:** İzole nazal septum deviasyonu ve alt konka hipertrofisi olan 18 yaşın üzerindeki bireyler dahil edildi.

### **Çalışmadan dışlanma kriterleri:**

18 yaş altı, otoimmün hastalık, immün yetmezlik, siliyer fonksiyon bozukluğu, fungal rinosinüzit, inverted papillom, antrokoanal polip, sinonazal malignitesi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

## **3.2. Mukozal Eozinofili Tayini**

Patoloji bölümü tarafından 26 polip ve 30 normal nazal mukoza örnekleri parafin doku takibi sonrası 4 µm kesitlerle kesilip hemotoksilen-eozin (HE) histokimyasal boyama yöntemiyle boyanıp ışık mikroskobu altında rastgele seçilen 10 alanda x400'lük büyütme ile eozinofil sayılmıştır.

## **3.3. Doku homojenizati hazırlanması**

Herbir bloktan eppendorflara 8 µm kalınlığında kesit alındı. İzolasyona hazır hale getirildi. Örnek üzerine 1000 µl ksilen eklenip, 9000 rotation per minute (RPM)'de 1 dakika santrifüj edildi. süpernatal sıvı alındı. İçerisindeki pellete dokuya 1000 µl ethanol eklendi. 9000 RPM'de santrifüj edildi. Süpernatal alındı. Örneklerin ağzı açık halde 37 °C'de 10 dakika inkübasyon yapıldı. Sonrasında örneklerin herbirine 180 µl Buffer ATL ve 25 µl Proteinase K solüsyonu eklendi. Elli altı°C'de 3 saat, hemen ardından 90 °C'de 1 saat inkübasyon edildi. İnkübasyon bittikten sonra herbir örneğe 200 µl Buffer AL, 200 µl Ethanol eklendi. 9000 RPM'de 1 dakika santrifüj edildi.

Spin kolonlar collection tüplere yerleştirildi. Örneklerin üzerine 500 µl Buffer AW1 solüsyonu eklendi. 9000 RPM’de santrifüj edildi. Sonrasında yeniden 400 µl AW2 solüsyonu eklenip 14000 RPM’de santrifüj edildi. 2 ml’lik eppendorflara spin kolonlar aktarılarak içerisine 200 µl Buffy ATE eklenip 14000 RPM’de santrifüj edilerek izolasyon tamamlandı.

### **3.4. Periostin ölçümü**

Serumda ve patoloji tarafından hazırlanan doku homojenizatından periostin ölçümü sandviç Enzyme-Linked İmmunosorbent Assay (ELISA) yöntemi ile çalışan ‘Human Periostin ELISA KIT’ (Bioassay Technology Laboratory, Shanghai, China. Catalogue number: E3226Hu) ticari kiti kullanılarak üretici firmanın prospektüste verdiği talimatlar doğrultusunda yapıldı. Ölçüm için Etimax 3000 (DiaSorin, Italy) kullanıldı ve plaklar 450 nm de okuma yapılarak değerlendirildi. Konsantrasyonlar lineer eğri kullanılarak hesaplandı. Sonuçlar ng/ml olarak ifade edildi. Analiz aralığı 0.5-150 ng/ml ve hassasiyet 0.251 ng/ml’dir. Presizyon, intra-assay CV < %8 ve inter-assay CV<%10’dur.

### **3.5. Çalışma bütçesi**

Çalışma grubuna endoskopik sinüs cerrahisi, kontrol grubuna ise septoplasti ve konka redüksiyonu cerrahi tedavileri uygulandığından dolayı standart prosedüre bağlı kalınarak ek maliyet meydana gelmedi ve ayrı bir bütçeye ihtiyaç duyulmadı. Human Periostin POSTN ELISA kitleri S.B.Ü. Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu tarafından temin edildi.

### **3.6. Etik kurul izni**

Bu çalışma S.B.Ü. Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu’ndan 24/10/2019 tarihinde 23/12 karar numarası ile onay alınarak ve her hastadan onam formu alınarak gerçekleştirildi.

### 3.7. İstatistiksel analiz

Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için frekans ve yüzde, normal dağılan sürekli değişkenler için ortalama±standart sapma (SS), dağılmayanlar medyan (min-maks) değerleri ile sunulmuştur. Normallik varsayımı Shapiro Wilk testi ile kontrol edilmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin analizinde Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. İki grubun ölçüm değerleri arasındaki farkın analizinde normal dağılıma uymadığı durumda Mann-Whitney U testi, uyduğu durumda Student's t testi kullanılmıştır. Preoperatif ve postoperatif ölçümler arasındaki fark Wilcoxon Signed Ranks test ile analiz edilmiştir. Hastalarda sinüzit varlığını öngörmeye hastaları preoperatif serum periostin ve doku periostin değerlerine göre ayırt etmek ve kesim noktası belirlemek için ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi yapılmış ve sonuçlar Eğri Altında Kalan Alan (AUC), kesim (cut-off) noktaları, duyarlılık ve seçicilik değerleri ile sunulmuştur. Sürekli değişkenler arasındaki korelasyonun belirlenmesinde Spearman korelasyon testi kullanılmıştır. Tüm analizler IBM SPSS 23.0 paket programı (IBM Corp., Armonk, NY) ile yapılmıştır. 0,05'den küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

Araştırmaya 26'sı çalışma ve 30'u kontrol grubu olmak üzere toplam 56 hasta dahil edildi. Çalışma grubundaki hastaların 23'ü (%88,5), kontrol grubundakilerin 19'u (%63,3) erkekti. Çalışma grubunda erkek hasta oranı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek saptandı ( $p=0,030$ ). Çalışma grubunu oluşturan hastaların yaş ortalaması  $41,54\pm 13,15$  (min-maks:18-60) ve kontrol grubunu oluşturan hastaların  $34,77\pm 12,57$  (min-maks: 19-61) yıldı. Çalışma grubundaki hastaların yaş ortalamasının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu, fakat bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ( $p=0,054$ ).

Çalışma grubundaki hastaların radyolojik skor ortalaması  $19,85\pm 4,02$  idi. 10 hastada (%38,5) önceden geçirilmiş ESC, 23 hastada (%88,5) alerjik rinit, 9 hastada (%34,6) astım ve 4 hastada (%15,4) aspirin alerjisi olduğu görüldü. Hastaların 11'i (%42,3) sigara içmekteydi, 2'sinde (%7,7) diyabet, 3'ünde (%11,5) hipertansiyon mevcuttu. Çalışma grubundaki hastaların klinik özellikleri Tablo 3'te sunulmuştur.

Tablo 3: Çalışma grubunun klinik özellikleri

Değişkenler	n	%
Radyolojik skor, Ort $\pm$ SS/Min-maks	19,85 $\pm$ 4,02	11-24
Önceki ESC	10	38,5
Alerjik rinit	23	88,5
Astım	9	34,6
Aspirin alerjisi	4	15,4

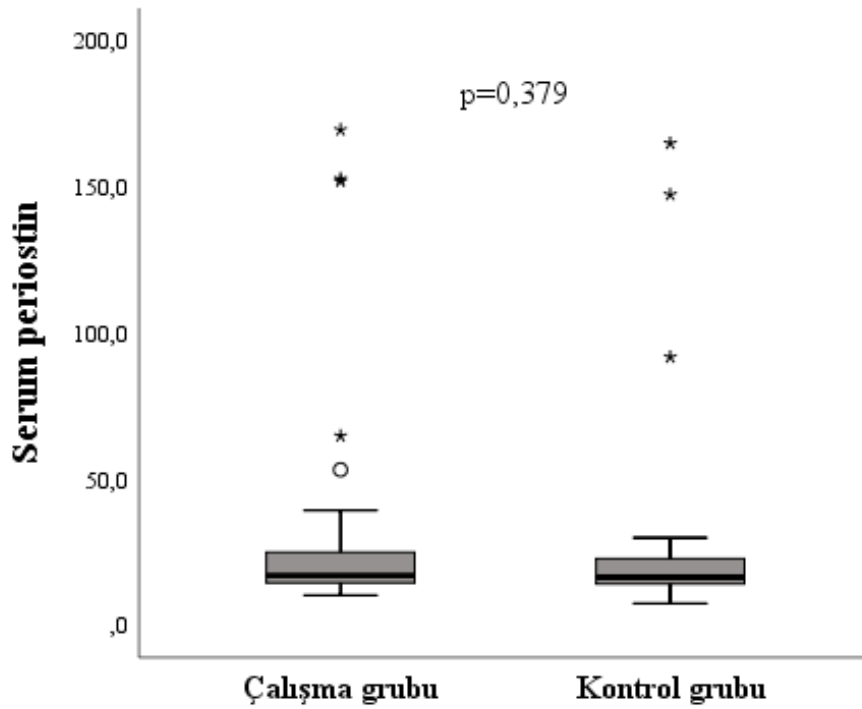
Çalışma grubundaki hastaların doku eozinofil ortalamasının (25,19±10,24) kontrol grubuna göre (1,47±0,82) istatistiksel olarak daha yüksek olduğu bulundu (p<0,001). Çalışma ve kontrol grubunun ortalama doku periostin değeri sırasıyla; 11,01±2,15 ng/ml ve 9,07±2,38 ng/ml olarak hesaplanıp bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p=0,002). Medyan preoperatif serum periostin değeri çalışma grubunda 24,37 ng/ml (min-maks: 15,11-160,12) ve kontrol grubunda 16,4 ng/ml (min-maks: 7,43-164,86) bulundu. Çalışma grubunun preoperatif serum periostin değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı (p<0,001). Tablo 4'te çalışma ve kontrol grubunun genel özellikleri karşılaştırılmıştır.

Tablo 4: Kontrol ve çalışma grubunun genel özellikleri

Değişkenler	Çalışma grubu (n:26)	Kontrol grubu (n:30)	p
Yaş (yıl)	41,54±13,15	34,77±12,57	0,054
Cinsiyet			
Kadın	3(11,5)	11(36,7)	
Erkek	23(88,5)	19(63,3)	<b>0,030</b>
Doku eozinofil	25,19±10,24	1,47±0,82	<b>&lt;0,001</b>
Doku periostin	11,01±2,15	9,07±2,38	<b>0,002</b>
Preoperatif serum periostin	24,37(15,11-160,12)	16,4(7,43-164,86)	<b>&lt;0,001</b>

Bulgular ort±SS, medyan (min-maks) veya n (%) ile sunulmuştur. Student's t-test, Mann-Whitney U test, Pearson ki-kare test.

Çalışma grubundaki hastaların postoperatif serum periostin medyanı 17,02 ng/ml (min-maks: 10,23-169,51) ve kontrol grubunun preoperatif serum periostin medyanı 16,4 ng/ml (min-maks: 7,43-164,86) olarak bulundu. Çalışma grubundaki hastaların postoperatif serum periostin değerlerinin kontrol grubunun preoperatif serum periostin değerleri ile anlamlı fark oluşturmayacak şekilde düştüğü tespit edildi ( $p=0,379$ ). Çalışma grubundaki hastaların postoperatif ve kontrol grubundakilerin preoperatif serum periostin değerlerinin dağılımı Şekil 4'te verilmiştir.



Şekil 4: Çalışma grubundaki hastaların postoperatif ve kontrol grubundakilerin preoperatif serum periostin değerlerinin karşılaştırılması

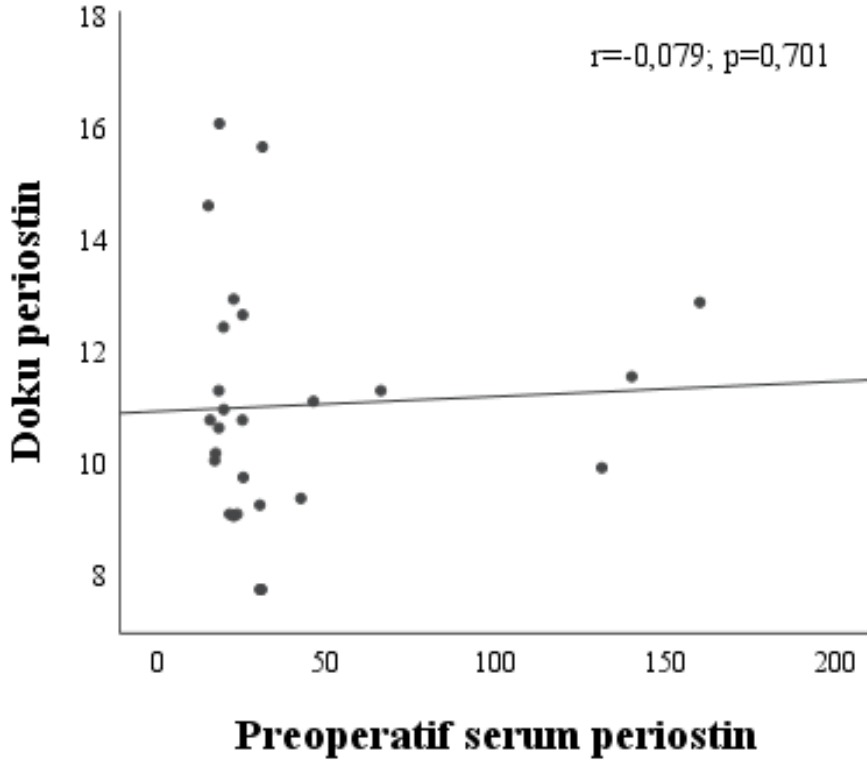
Çalışma grubundaki hastaların preoperatif serum periostin medyanı 24,37 ng/ml (min-maks: 15,11-160,12), postoperatif medyanı 17,02 ng/ml (min-maks: 10,23-169,51) olarak hesaplandı. Çalışma grubundaki hastaların serum periostin değerlerinde azalma olduğu görülürken bu değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi ( $p=0,159$ ). Hastaların postoperatif endoskopik skorlarının (Medyan: 10) preoperatif skorlara göre (Medyan: 2) daha düşük olduğu bulundu ( $p<0,001$ ). Benzer şekilde, hastaların postoperatif SNOT-22 skorlarında anlamlı bir düşüş yaşandığı saptandı ( $p<0,001$ ). Çalışma grubundaki hastaların preoperatif ve postoperatif klinik değişimleri Tablo 5'te karşılaştırılmıştır.

Tablo 5: Çalışma grubunun preoperatif ve postoperatif özellikleri

<b>Değişkenler</b>	<b>Preoperatif</b>	<b>Postoperatif</b>	<b>p</b>
Serum periostin	24,37(15,11-160,12)	17,02(10,23-169,51)	0,159
Endoskopik skor	10(6-10)	2(0-4)	<b>&lt;0,001</b>
SNOT-22	49,5(21-78)	8(0-30)	<b>&lt;0,001</b>

Bulgular medyan (min-maks) ile sunulmuştur. Wilcoxon Signed Ranks test.

Çalışma grubundaki hastaların preoperatif serum periostin değerleri ile doku periostin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmadı ( $r=-0,079$ ;  $p=0,701$ ) (Şekil 5).



Şekil 5: Çalışma grubundaki hastaların preoperatif serum periostin ile doku periostin değerleri arasındaki korelasyon

Çalışma grubundaki hastalarda önceden ESC geçirmiş olan hastaların ortalama doku eozinofil değeri  $11,658 \pm 2,399$ , geçirmemiş olanların  $10,61 \pm 1,944$  olarak bulundu. Önceden ESC geçirmemiş hastaların doku periostin ortalaması  $25,88 \pm 10,31$  ng/ml ve geçirmiş olanların  $24,1 \pm 10,58$  ng/ml idi. Önceden ESC geçirmeyen hastaların medyan preoperatif ve postoperatif serum periostin ve serum periostin fark değerleri sırasıyla;  $23,086$  ng/ml (min-maks:  $15,11-160,122$ ),  $17,642$  ng/ml (min-maks:  $10,228-169,514$ ) ve  $-5,68$  ng/ml (min-maks:  $-124,35-132,36$ ) olarak hesaplandı. Önceden ESC geçirmiş hastaların medyan preoperatif ve postoperatif serum periostin ve serum periostin fark değerleri sırasıyla;  $25,182$  ng/ml (min-maks:  $16,973-46,082$ ),  $16,672$  ng/ml (min-maks:  $13,1-152,67$ ) ve  $-6,43$  ng/ml (min-maks:  $-29,72-134,53$ ) olarak belirlendi. Çalışma grubundaki hastaların önceden ESC geçirme durumuna göre doku eozinofil ( $p=0,676$ ), doku periostin ( $p=0,233$ ), preoperatif ( $p=0,586$ ) ve postoperatif serum periostin ( $p=0,660$ ) ve serum periostin fark ( $p=0,938$ ) değerleri açısından anlamlı fark tespit edilmedi. Çalışma grubunda önceden ESC geçirmiş olmasına göre doku eozinofil, doku periostin ve serum periostin değerleri Tablo 6'da karşılaştırılmıştır.

Tablo 6: Çalışma grubunda önceden ESC geçirmiş olmasına göre doku eozinofil, doku periostin ve serum periostin değerleri

Değişkenler	ESC geçirmemiş (n:16)	ESC geçirmiş (n:10)	p
Doku eozinofil	$10,61 \pm 1,944$	$11,658 \pm 2,399$	0,676
Doku periostin	$25,88 \pm 10,31$	$24,1 \pm 10,58$	0,233
Preoperatif serum periostin	$23,086(15,11-160,122)$	$25,182(16,973-46,082)$	0,586
Postoperatif serum periostin	$17,642(10,228-169,514)$	$16,672(13,1-152,67)$	0,660
Serum periostin fark (Postoperatif-Preoperatif)	$-5,68(-124,35-132,36)$	$-6,43(-29,72-134,53)$	0,938

Bulgular ort $\pm$ SS veya medyan (min-maks) ile sunulmuştur. Student's t-test, Mann-Whitney U test.

Çalışma grubundaki hastalarda alerjik riniti olmayan hastaların medyan doku eozinofil değeri 9,899 (min-maks: 9,728-10,752), olanların 10,941 (min-maks: 7,724-16,046) olarak bulundu. Alerjik riniti olmayan hastaların doku periostin medyanı 20 ng/ml (min-maks: 15-24) ve olanların 26 ng/ml (min-maks: 10-48) olarak bulundu. Alerjik riniti olmayan hastaların medyan preoperatif ve postoperatif serum periostin ve serum periostin fark değerleri sırasıyla; 25,356 ng/ml (min-maks: 15,575-131,197), 53,155 ng/ml (min-maks: 17,603-64,721) ve 27,8 ng/ml (min-maks: -113,59-49,15) olarak hesaplandı. Alerjik riniti olan hastaların medyan preoperatif ve postoperatif serum periostin ve serum periostin fark değerleri sırasıyla; 23,61 ng/ml (min-maks: 15,11-160,122), 16,361 ng/ml (min-maks: 10,228-169,514) ve -7,29 ng/ml (min-maks: -124,35-134,53) olarak saptandı. Çalışma grubundaki hastalarda alerjik rinit varlığına göre doku eozinofil (p=0,352), doku periostin (p=0,442), preoperatif (p=0,940) ve postoperatif serum periostin (p=0,113) ve serum periostin fark (p=0,541) değerleri açısından anlamlı fark gözlenmedi. Çalışma grubunda hastaların alerjik riniti olup olmamasına göre doku eozinofil, doku periostin ve serum periostin değerleri Tablo 7’de karşılaştırılmıştır.

Tablo 7: Çalışma grubunda alerjik rinit varlığına göre doku eozinofil, doku periostin ve serum periostin değerleri

<b>Değişkenler</b>	<b>Alerjik Rinit Yok (n:3)</b>	<b>Alerjik Rinit Var (n:23)</b>	<b>p</b>
Doku eozinofil	9,899(9,728-10,752)	10,941(7,724-16,046)	0,352
Doku periostin	20(15-24)	26(10-48)	0,442
Preoperatif serum periostin	25,356(15,575-131,197)	23,61(15,11-160,122)	0,940
Postoperatif serum periostin	53,155(17,603-64,721)	16,361(10,228-169,514)	0,113
Serum periostin fark (Postoperatif-Preoperatif)	27,8(-113,59-49,15)	-7,29(-124,35-134,53)	0,541

Bulgular medyan (min-maks) ile sunulmuştur. Mann-Whitney U test.

Çalışma grubundaki hastalarda astımı olmayan hastaların doku eozinofil ortalaması  $10,765 \pm 1,741$ , astımı olan hastaların  $11,481 \pm 2,823$  olarak hesaplandı. Astımı olmayan hastaların doku periostin ortalaması  $26,53 \pm 9,17$  ng/ml ve astım öyküsü olan hastaların  $22,67 \pm 12,18$  ng/ml olarak belirlendi. Astımı olmayan hastaların medyan preoperatif ve postoperatif serum periostin ve serum periostin fark değerleri sırasıyla;  $25,356$  ng/ml (min-maks: 15,11-160,122),  $17,603$  ng/ml (min-maks: 10,228-169,514) ve  $-7,41$  ng/ml (min-maks: -124,35-132,36) bulundu. Astımı olan hastaların medyan preoperatif ve postoperatif serum periostin ve serum periostin fark değerleri sırasıyla;  $21,397$  ng/ml (min-maks: 16,973-31,062),  $16,982$  ng/ml (min-maks: 13,1-152,67) ve  $-5,11$  ng/ml (min-maks: -17,96-134,53) olarak tespit edildi. Çalışma grubundaki hastalarda alerjik rinit varlığına göre doku eozinofil ( $p=0,371$ ), doku periostin ( $p=0,430$ ), preoperatif ( $p=0,200$ ) ve postoperatif serum periostin ( $p=0,491$ ) ve serum periostin fark ( $p=0,426$ ) değerleri istatistiksel olarak benzer bulundu. Çalışma grubunda hastaların astımı olup olmamasına göre doku eozinofil, doku periostin ve serum periostin değerleri Tablo 8’de karşılaştırılmıştır.

Tablo 8: Çalışma grubunda astım varlığına göre doku eozinofil, doku periostin ve serum periostin değerleri

<b>Değişkenler</b>	<b>Astım Yok (n:17)</b>	<b>Astım Var (n:9)</b>	<b>p</b>
Doku eozinofil	$10,765 \pm 1,741$	$11,481 \pm 2,823$	0,371
Doku periostin	$26,53 \pm 9,17$	$22,67 \pm 12,18$	0,430
Preoperatif serum periostin	$25,356(15,11-160,122)$	$21,397(16,973-31,062)$	0,200
Postoperatif serum periostin	$17,603(10,228-169,514)$	$16,982(13,1-152,67)$	0,491
Serum periostin fark (Postoperatif-Preoperatif)	$-7,41(-124,35-132,36)$	$-5,11(-17,96-134,53)$	0,426

Bulgular ort $\pm$ SS veya medyan (min-maks) ile sunulmuştur. Student’s t-test, Mann-Whitney U test.

Çalışma grubundaki hastalarda aspirin intoleransı olmayan hastaların medyan doku eozinofil değeri 10,847 (min-maks: 7,724-15,633), olanların 10,457 (min-maks: 10,029-16,046) olarak bulundu. Aspirin intoleransı olmayan hastaların doku periostin medyanı 24 ng/ml (min-maks: 10-48) ve olanların 23,5 ng/ml (min-maks: 12-35) hesaplandı. Aspirin intoleransı olmayan hastaların medyan preoperatif ve postoperatif serum periostin ve serum periostin fark değerleri sırasıyla; 25,298 ng/ml (min-maks: 15,11-160,122), 17,293 ng/ml (min-maks: 10,228-169,514) ve -7,35 ng/ml (min-maks: -124,35-134,53) olarak hesaplandı. Aspirin intoleransı olan hastaların medyan preoperatif ve postoperatif serum periostin ve serum periostin fark değerleri sırasıyla; 17,788 ng/ml (min-maks: 16,973-25,123), 15,779 ng/ml (min-maks: 13,256-17,37) ve -3,91 ng/ml (min-maks: -7,75-0,09) olarak belirlendi. Aspirin intoleransı olan hastaların preoperatif serum periostin değerleri olmayanlara göre daha düşük gözlene de istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,069). Çalışma grubundaki hastalarda aspirin intoleransı varlığına göre doku eozinofil (p=0,918), doku periostin (p=0,656), postoperatif serum periostin (p=0,352) ve serum periostin fark (p=0,656) değerleri arasındaki fark anlamlı bulunmadı. Çalışma grubunda hastaların aspirin intoleransı varlığına göre doku eozinofil, doku periostin ve serum periostin değerleri Tablo 9’da karşılaştırılmıştır.

Tablo 9: Çalışma grubunda aspirin intoleransı varlığına göre doku eozinofil, doku periostin ve serum periostin değerleri

<b>Değişkenler</b>	<b>Asprin intoleransı Yok (n:22)</b>	<b>Asprin intoleransı Var (n:4)</b>	<b>p</b>
Doku eozinofil	10,847(7,724-15,633)	10,457(10,029-16,046)	0,918
Doku periostin	24(10-48)	23,5(12-35)	0,656
Preoperatif serum periostin	25,298(15,11-160,122)	17,788(16,973-25,123)	0,069
Postoperatif serum periostin	17,293(10,228-169,514)	15,779(13,256-17,37)	0,352
Serum periostin fark (Postoperatif-Preoperatif)	-7,35(-124,35-134,53)	-3,91(-7,75-0,09)	0,656

Bulgular medyan (min-maks) ile sunulmuştur. Mann-Whitney U test.

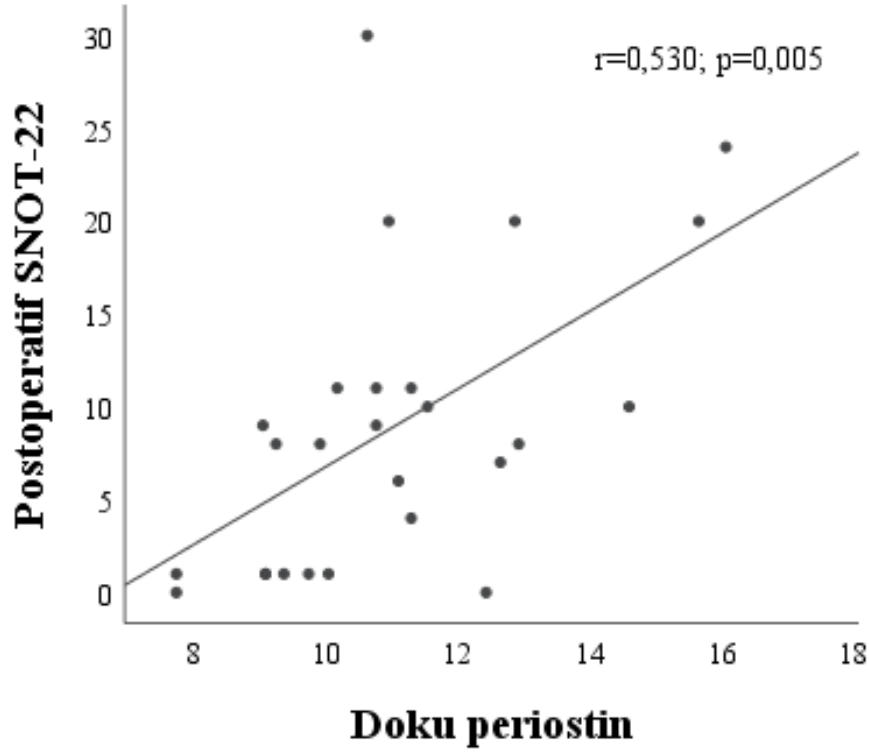
Çalışma grubundaki hastaların doku periostin değerleri ile radyolojik skorları ( $r=-0,297$ ;  $p=0,141$ ) ve SNOT-22 farkı ( $r=-0,317$ ;  $p=0,115$ ) arasında negatif yönde zayıf bir korelasyon olduğu, fakat istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi. Doku periostin ile postoperatif SNOT-22 skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde orta derecede bir korelasyon bulundu ( $r=0,530$ ;  $p=0,005$ ). Hastaların preoperatif serum periostin değerleri ile postoperatif endoskopik skorları arasında negatif ( $r=-0,211$ ;  $p=0,300$ ) ve endoskopik skor farkı ile pozitif yönde ( $r=0,228$ ;  $p=0,262$ ) zayıf bir korelasyon olduğu gözlemlense de istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hastaların postoperatif serum periostin değerleri ile postoperatif endoskopik skorları arasında negatif ( $r=-0,219$ ;  $p=0,283$ ) ve endoskopik skor farkı ile pozitif yönde ( $r=0,205$ ;  $p=0,314$ ) zayıf bir korelasyon olduğu, fakat anlamlı olmadığı belirlendi. Serum periostin farkı ile preoperatif endoskopi skoru arasında pozitif yönde zayıf bir korelasyon bulunmakla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $r=0,234$ ;  $p=0,249$ ). Çalışma grubundaki hastaların doku periostin ve farklı zamanlardaki serum periostin ölçümlerinin diğer değişkenlerle korelasyon analizi sonucu Tablo 10’da verilmiştir

Tablo 10: Çalışma grubunda doku periostin ve serum periostin ölçümlerinin diğer değişkenlerle korelasyonu

Değişkenler	Doku periostin		Preoperatif serum periostin		Postoperatif serum periostin		Serum periostin fark	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Radyolojik skor	-0,297	0,141	-0,165	0,420	0,051	0,803	0,168	0,413
Preoperatif endoskopik skor	-0,063	0,760	-0,103	0,617	-0,024	0,908	0,234	0,249
Postoperatif endoskopik skor	-0,117	0,568	-0,211	0,300	-0,219	0,283	-0,076	0,712
Endoskopik skor fark (Postoperatif-Preoperatif)	0,048	0,814	0,228	0,262	0,205	0,314	0,124	0,545
Preoperatif SNOT-22	-0,089	0,664	0,111	0,591	0,034	0,869	-0,014	0,947
Postoperatif SNOT-22	0,530	<b>0,005</b>	-0,177	0,386	-0,177	0,386	0,028	0,892
SNOT-22 fark (Postoperatif-Preoperatif)	-0,317	0,115	0,193	0,346	0,093	0,650	-0,038	0,853

Spearman korelasyon test.

Çalışma grubundaki hastaların doku periostin değerleri ile postoperatif SNOT-22 skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde orta derecede bir korelasyon saptandı ( $r=0,530$ ;  $p=0,005$ ) (Şekil 6).



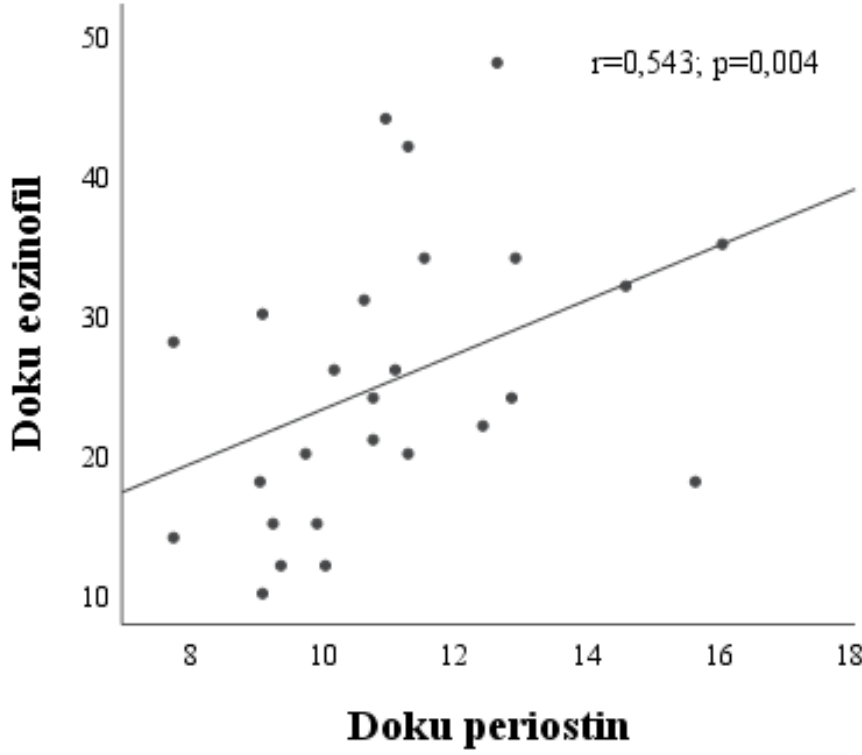
Şekil 6: Çalışma grubundaki hastaların doku periostin düzeyi ile postoperatif SNOT-22 skorları arasındaki korelasyon

Çalışma grubundaki hastaların doku eozinofil değerleri ile doku periostin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde orta derecede bir korelasyon olduğu izlendi ( $r=0,543$ ;  $p=0,004$ ; Şekil 7). Hastaların doku eozinofil değerleri ile radyolojik skorları ( $r=-0,301$ ;  $p=0,135$ ), preoperatif endoskopik skorları ( $r=-0,293$ ;  $p=0,146$ ) ve postoperatif endoskopik skorları ( $r=-0,356$ ;  $p=0,074$ ) arasında negatif, postoperatif SNOT-22 farkı ile pozitif yönde zayıf ( $r=0,374$ ;  $p=0,060$ ) bir korelasyon bulunurken anlamlı olmadığı saptandı. Çalışma grubundaki hastaların doku eozinofil değerleri ile diğer değişkenlerin korelasyon analizine ait sonuçlar Tablo 11’de sunulmuştur.

Tablo 11: Çalışma grubunda doku eozinofil ile diğer değişkenlerin korelasyonu

Değişkenler	Doku eozinofil	
	r	p
Doku periostin	0,543	<b>0,004</b>
Preoperatif serum periostin	-0,085	0,680
Postoperatif serum periostin	-0,184	0,367
Serum periostin fark (Postoperatif-Preoperatif)	-0,171	0,402
Radyolojik skor	-0,301	0,135
Preoperatif endoskopik skor	-0,293	0,146
Postoperatif endoskopik skor	-0,356	0,074
Endoskopik skor fark (Postoperatif-Preoperatif)	0,117	0,568
Preoperatif SNOT-22	0,119	0,562
Postoperatif SNOT-22	0,374	0,060
SNOT-22 fark (Postoperatif-Preoperatif)	-0,008	0,968

Spearman korelasyon test.



Şekil 7: Çalışma grubundaki hastaların doku periostin düzeyi ile doku eozinofil arasındaki korelasyon

Çalışma grubundaki hastaların preoperatif ve postoperatif SNOT-22 skorları ve SNOT-22 fark değişkeni ile radyolojik skor, preoperatif ve postoperatif endoskopik skor ve endoskopik skor farkları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyona rastlanmadı ( $p>0,05$ ). Hastaların preoperatif SNOT-22 skorları ile preoperatif endoskopik skorları arasında negatif yönde zayıf bir korelasyon bulunmakla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $r=-0,250$ ;  $p=0,218$ ). Çalışma grubundaki hastaların SNOT-22 skorları ile radyolojik ve endoskopik skorları arasındaki korelasyon analiz bulguları Tablo 12’de verilmiştir.

Tablo 12: Çalışma grubundaki hastalarda SNOT-22 ile radyolojik ve endoskopik skorların korelasyonu

Değişkenler	Preoperatif SNOT-22		Postoperatif SNOT-22		SNOT-22 fark (Postoperatif-Preoperatif)	
	R	p	r	p	r	p
Radyolojik skor	-0,062	0,762	0,067	0,744	0,008	0,967
Preop endoskopik skor	-0,250	0,218	0,017	0,936	-0,147	0,475
Postop endoskopik skor	-0,109	0,597	0,140	0,496	-0,149	0,469
Endoskopik skor fark (Postoperatif-Preoperatif)	-0,094	0,647	-0,202	0,323	0,028	0,891

Spearman korelasyon test.

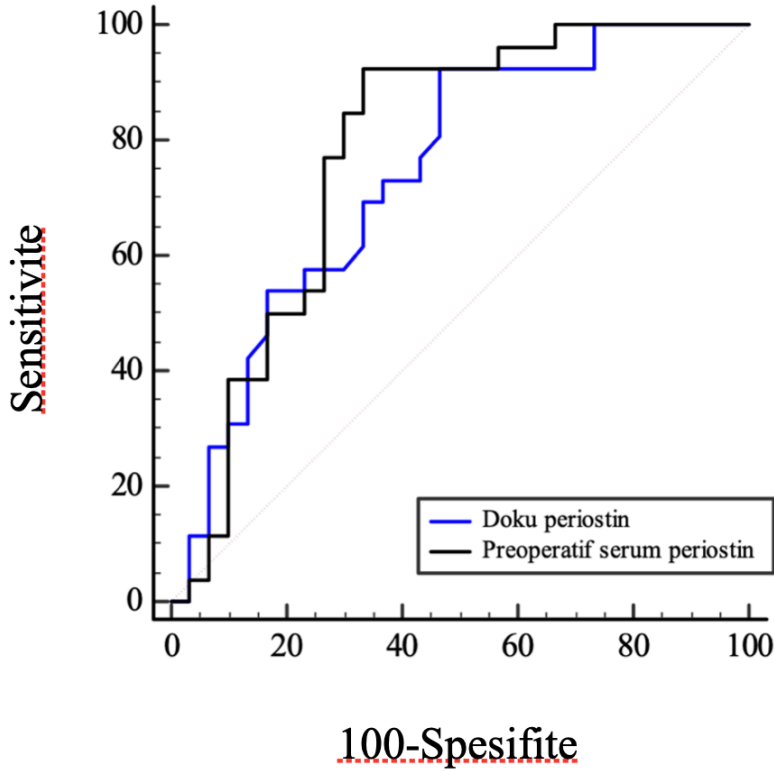
Çalışma grubundaki hastaların radyolojik skorları ile endoskopik skor farkları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmadı ( $p=0,527$ ). Radyolojik skor ile preoperatif endoskopik skor arasında pozitif yönde güçlü bir korelasyon tespit edildi ( $r=0,725$ ;  $p<0,001$ ). Radyolojik skor ile postoperatif endoskopik skor arasında zayıf bir korelasyon olduğu görülürken anlamlı bulunmadı ( $p=0,053$ ). Çalışma grubundaki hastaların radyolojik skorları ile endoskopik skorları arasındaki korelasyon analizi sonuçları Tablo 13'te verilmiştir.

Tablo 13: Çalışma grubundaki hastalarda radyolojik skor ile endoskopik skorun korelasyonu

Değişkenler	Radyolojik skor	
	r	p
Preoperatif endoskopik skor	0,725	<0,001
Postoperatif endoskopik skor	0,384	0,053
Endoskopik skor fark (Postoperatif-Preoperatif)	0,130	0,527

Spearman korelasyon test.

Hastalarda rinosinüziti belirlemede preoperatif serum periostin ve doku periostin için yapılan ROC analizi sonucu Şekil 8’de verilmiştir. Rinosinüzitin tahmininde doku periostin için Youden index ile belirlenen optimal kesim noktası  $>8,995$  (AUC=0,743 [95%GA: 0,609-0,850;  $p<0,001$ ]; sensitivite=%92,31; spesifite=%53,33) olarak bulundu. Preoperatif serum periostinin sinüzit hastalığını ayırt ettiği belirlenirken (AUC=0,781 [%95GA: 0,650-0,880];  $p<0,001$ ) Youden indeks ile belirlenen  $>16,826$  kesim noktası için sensitivite %92,31 ve spesifite %66,67 olarak hesaplandı. Doku periostin ile preoperatif serum periostinin ayırt edici performansı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı gözlemlendi ( $p=0,701$ ).



Şekil 8: Rinosinüzitin belirlenmesinde preoperatif serum periostin ve doku periostin için ROC analizi

## 5.TARTIŞMA

Dünya nüfusunun büyük çoğunluğunu etkileyen NPKRS düşük yaşam kalitesi, yüksek morbidite, nüks ve maliyet oranları ile karakterize inflamatuvar bir hastalıktır (3,7,55). NPKRS hastalığında kullanılacak biyobelirteçler tedavi başarısının izlenmesinde kullanılabileceği gibi hastalığın şiddetini ve nüks etme potansiyelini tahmin edebilir (56,57). Günümüzde neden bazı bireylerin NP gelişimine yatkın oldukları, bazı NP hastalarının medikal tedaviye yanıtız oldukları ve cerrahi sonrası daha yüksek oranda nüks ettiklerinin sebepleri hala güncel araştırma konusu olmaya devam etmektedir. Bu da bize KRS patofizyolojisine ilişkin henüz açıklanmamış sorular olduğunu göstermektedir. NPKRS prognozunda ve yönetim stratejilerini belirlemede uygun biyobelirteçlere gereksinim duyulmaktadır.

Prevalans çalışmalarına göre NPKRS'in görülme sıklığı %1-4 arasında değişmektedir ve tüm KRS hastalarının % 25-30'unu oluşturmaktadır. Sıklıkla 40-60 yaşlar arasında teşhis edilmekle beraber ortalama başlangıç yaşı 42'dir (2). Cinsiyet yönünden bakıldığında NPKRS hastalığı erkeklerde daha sık görülmektedir ve erkek / kadın oranı 1,3 ile 2,2 arasında değişmektedir (55). Çalışmamızda kontrol grubunun yaş ortalaması 34,77±12,57 olarak bulunurken, NPKRS hastalarının yaş ortalaması literatüre benzer şekilde 41,54±13,15 bulundu. Çalışma grubundaki hastaların yaş ortalaması kontrol grubuna göre daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık (p=0,054). NPKRS hastalarının 23'ü (%88,5), kontrol grubunun ise 19'u (%63,3) erkek olması sebebiyle çalışma grubunda erkek hasta oranı kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu (p=0,030). Ayrıca çalışma grubundaki erkek / kadın oranının 7,6 ile literatürden daha yüksek olduğu gözlemlendi.

Nazal polipozis semptomlarına katkıda bulunan hücrel ve moleküler mekanizmaların tam olarak anlaşılammış olmasına rağmen astım ve alerjik rinit ile NPKRS sıklıkla ilişkili bulunmuştur. NPKRS hastalarında alerjik rinit yüzdesi genel popülasyona benzer iken (% 0,5-4,5) hastaların %51-86'sı en az bir aeroalerjene duyarlıdır. Astım prevalansı %26-48, aspirin intoleransı %10 olarak rapor edilmiştir (3). Çalışmamızda NPKRS'de ek hastalık varlığını değerlendirdiğimizde, 23'üne (%88,5) alerjik rinit, 9'una (%34,6) astım, 4'üne (%15,4) aspirin intoleransı eşlik etmekteydi.

Polipli KRS'de için medikal tedavinin başarısız olduğu durumlarda cerrahi sıklıkla tercih edilen tedavi yöntemidir. ESC kısa vadede hayat kalitesini arttırsa da nüksler meydana gelebilir, hastalar bir veya birkaç revizyon cerrahi geçirmek zorunda kalabilir. Bir meta-analiz çalışmasında ESC sonrası revizyon oranı %14-24 arasında değişmekle birlikte ortalama %20'nin altında bulunmuştur. Revizyon oranları, AFRS, aspirin intoleransı, astım ve çoklu revizyon ameliyatları geçmişi gibi faktörlerle artmaktadır (58). Çalışmamızda tümü erkek olan 10 (%38,5) hasta önceden ESC ameliyatı geçirmişti. Bu hastaların 9'ünde (%90) alerjik rinit, 7'sinde (%70) astım, 4'ünde (%40) aspirin intoleransı olduğu görüldü. Hastaların 4'ünde samter triadı bulunmaktaydı. Çalışmamıza dahil edilen nüks vaka oranının literatürden yüksek olduğu görüldü.

Kronik rinosinüzitin tanımı semptomların oluşumuna ve süresine dayansa da, hastalığın varlığını doğrulamak, ciddiyetini değerlendirmek ve yönetim kararlarına yardımcı olmak için PNSBT sıkça kullanılmaktadır. Bunun dışında hastalık şiddetini değerlendirmek için semptom skorları ve endoskopik skorlar da kullanılabilmesine rağmen en yaygın olarak tercih edilen değerlendirme yöntemi radyolojik skorlamadır. Bu amaçla sıklıkla Lund-Mackay skorlaması kullanılmaktadır (59). Hastaların sağlık durumunu ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini değerlendirmek amaçlı ise SNOT-22 referans anket haline gelmiştir. Sıklıkla, SNOT-22 toplam skorları ile objektif KRS parametreleri olan endoskopik polip skorları veya BT skorları arasında sadece zayıf korelasyonlar gözlenmiştir (60). Bu çalışmada endoskopik evreleme amaçlı postoperatif skarlaşma ve kabuklanma durumu çıkarılarak oluşturulan modifiye Lund-Kennedy skorlaması (5), radyolojik evreleme amaçlı Lund Mackay skorlaması, yaşam kalitesini değerlendirmek amaçlı ise SNOT-22 anket skoru kullanılmıştır

Hopkins ve ark. KRS nedeniyle ameliyat edilen 1840 hastanın değerlendirildiği çok merkezli prospektif çalışmanın sonuçlarında 992 NPKRS hastasında ortalama preoperatif SNOT-22 skorunu 43, Lund-Mackay skorunu 13,6 olarak saptamışlardır. Preoperatif SNOT-22 ile Lund Mackay skorları arasında zayıf korelasyon görülmesine rağmen anlamlı ilişki bulamamışlardır. SNOT-22 skorlarında ortalama değişikliği postoperatif 12. ayda 13,5 ve 36. ayda 13,2 olarak bulmuşlar, Lund-Mackay skoru ile postoperatif 12. aydaki SNOT-22 skorundaki değişiklik arasında anlamlı bir ilişki tespit etmişlerdir (59). Zhang ve ark. ESC yapılan 98'i NPKRS olan 144 KRS hastanın yer aldığı prospektif çalışmalarında ortalama SNOT-22 skorunu preoperatif 23,18, postoperatif 6. ayda 8,19, modifiye Lund Kennedy skorunu preoperatif 7,83, postoperatif 6. ayda 3,76 bulup çalışmada tüm endoskopik skorların Lund-Mackay skoru ile yüksek korelasyon gösterdiğini fakat SNOT-22 ile

korelasyon göstermediğini belirtmişlerdir (61). DeJaco ve ark. 70'i NPKRS olan 134 KRS hastasında ortalama SNOT- 22 skorunu 38,0 ve Lund Mackay skorunu 9,4; NPKRS grubunda ise ortalama SNOT-22 skorunu 36,5 ve Lund Mackay skorunu 11,0 olarak bulup tüm KRS grubunda SNOT-22 skoru ile Lund Mackay skorları arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptamışlardır (60). Çalışmamızda NPKRS hastalarında postoperatif SNOT-22 skorlarında (Medyan: 8) preoperatif SNOT-22 skorlarına (Medyan: 49,5) göre anlamlı bir düşüş yaşandığı görüldü ( $p<0,001$ ). Lund Mackay skor ortalaması  $19,85\pm 4,02$  olan hastaların postoperatif 6. aydaki Modifiye Lund Kennedy endoskopik skorlarının (Medyan: 10) preoperatif skorlara göre (Medyan: 2) daha düşük olduğu bulundu ( $p<0,001$ ). Preoperatif ve postoperatif SNOT-22 skorları ve SNOT-22 fark değişkeni ile radyolojik skor, preoperatif ve postoperatif endoskopik skor ve endoskopik skor farkları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyona rastlanmadı ( $p>0,05$ ). Literatüre benzer şekilde hastaların preoperatif SNOT-22 skorları ile preoperatif endoskopik skorları arasında negatif yönde zayıf bir korelasyon bulunsa da anlamlı değildi ( $r=-0,250$ ;  $p=0,218$ ). Çalışma grubundaki hastaların radyolojik Lund Mackay skoru ile preoperatif endoskopik skor arasında literatürle uyumlu olarak pozitif yönde güçlü bir korelasyon ( $r=0,725$ ;  $p<0,001$ ) tespit edilirken, postoperatif endoskopik skor ile arasında zayıf bir korelasyon olmasına rağmen anlamlı bulunmadı ( $p=0,053$ ). Radyolojik skorlar ile endoskopik skor farkları arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmadı ( $p=0,527$ ). Çalışmamızda benzer hasta sayılarında preoperatif SNOT-22 ve radyolojik skorların literatürden daha yüksek olduğu, 6. aydaki SNOT-22 skorlarının literatüre benzer olduğu görüldü. Preoperatif SNOT-22 skorları ile preoperatif endoskopik skorlar arasındaki negatif korelasyon anlamlı olmamasına rağmen dikkat çekiciydi. Preoperatif olarak endoskopik ve radyolojik skorlar arasındaki pozitif yönde anlamlı korelasyon polip yükünün belirlenmesinde benzer sonuçları olduğunu göstermektedir.

Kronik rinosinüzitin altta yatan farklı patofizyolojilere sahip çeşitli hastalık varyantlarından oluşan kompleks bir hastalık olduğu günümüzde bilinen bir gerçektir. Fenotipler KRS'nin altında yatan tüm hücrel ve moleküler patofizyolojik mekanizmalar hakkında tam bilgi sağlamamaktadır. Endotiplerin daha iyi tanımlanması, ilgili endotipin patofizyolojik süreçlerine karşı bireyselleştirilmiş daha etkili tedavi ve daha iyi hasta sonuçları sağlanmasına izin verebilir. KRS primer ve sekonder olarak sınıflandırılıp ve her biri anatomik dağılıma göre lokalize ve diffüz hastalık olarak ayrılmaktadır. Primer KRS'de hastalık, tip 2 veya tip 2 olmayan endotip baskınlığı ile değerlendirilir. Diffüz KRS için, klinik fenotipler ağırlıklı olarak eKRS ve eozinofilik olmayan KRS şeklindedir. EPOS 2020'de EKRS olarak tanımlanan NPKRS fenotipi; primer diffüz (bilateral)

KRS'nin tip 2 hastalık endotipine ait bir alt tiptir. eKRS histopatolojik değerlendirmede  $\geq 10$  eozinofil / yüksek büyütme alanı (HPF) gösterildiğinde teğhis edilmektedir (7). Xu ve ark. eozinofilik NPKRS'i olanlarda yaptıkları iki farklı çalışmada doku eozinofil ortalamasını sırasıyla 30 hastada  $19,92 \pm 9,19$  ( $>10/HPF$ ) (13) ve 46 hastada  $17,14 \pm 7,36$  ( $>10/HPF$ ) (11) olarak hesaplamışlardır. Zhong ve ark. ise 30'u eozinofilik olan 65 NPKRS hastasında doku eozinofil sayısını  $34,67 \pm 2,79$  ( $>10/HPF$ ) olarak belirtmişlerdir (62). Sharbel ve ark. 86'sı NPKRS olan 156 KRS hastasında doku eozinofil sayısı ( $>5/HPF$ ) preoperatif, postoperatif 6. ay ve 1. yıldaki SNOT-22 skorları arasında anlamlı ilişki bulamayıp, Lund Kennedy ve Lund Mackay skorları ile anlamlı ilişki bildirmişlerdir. (63). Aslan ve ark. 53 NPKRS hastasının 30'unu eozinofilik olduğunu belirtip doku eozinofil sayısı ( $>10/HPF$ ) ile Lund Mackay ve Lund Kennedy skorları arasında anlamlı ilişki saptamışlardır (64). Soler ve ark. 44' eozinofilik NPKRS olan 147 KRS hastasında daha yüksek eozinofil sayılarının ( $>5/HPF$ ) daha kötü BT ve endoskopi skorları ile anlamlı korele olduğu gösterirken, eozinofilik NPKRS grubunda eozinofil sayısı ile BT ve endoskopik skorlarını korele saptamamışlardır (65). Benzer Şekilde Soy ve ark. da 57 NPKRS hastasında doku eozinofili ( $>10/HPF$ ) ile Lund Mackay ve Lund Kennedy skorları arasındaki ilişkiyi anlamlı belirtmemişlerdir (66). Literatürde astım, NP ve NSAİİ intoleransı olan hastalarda doku eozinofili histopatolojik derecesinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (63). Ayrıca doku eozinofili ile postoperatif rekürrens arasında ilişki olduğunu savunan çalışmalar olduğu da belirtilmiştir (64). Soler ve ark. KRS hastalarında eozinofil sayısını ( $>5/HPF$ ) astım, aspirin intoleransı ve NP ile anlamlı korele bulurken, alerjik rinit ve önceden ESC geçirmiş olmak ile anlamlı ilişki bulamamışlar, eozinofilik NPKRS olanlarda eozinofil sayısının astım, alerjik rinit ve aspirin intoleransı alt gruplarında daha kötü sonuçları öngörmediğini belirtmişlerdir (65). Soy ve ark. ise doku eozinofili ile komorbidlerden yalnızca aspirin intoleransı ile anlamlı ilişki saptamışlardır (66). Çalışmamızda doku eozinofil ortalaması çalışma grubunda  $25,19 \pm 10,24$ ; kontrol grubunda ise  $1,47 \pm 0,82$  bulunarak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu ( $p < 0,001$ ) ve 26 NPKRS hastasının tümünün eozinofilik poliplerden oluştuğu görüldü. Hastaların doku eozinofil değerleri ile radyolojik skorları ( $r = -0,301$ ;  $p = 0,135$ ), preoperatif endoskopik skorları ( $r = -0,293$ ;  $p = 0,146$ ) ve postoperatif endoskopik skorları ( $r = -0,356$ ;  $p = 0,074$ ) arasında negatif, postoperatif SNOT-22 ile pozitif yönde zayıf ( $r = 0,374$ ;  $p = 0,060$ ) bir korelasyon bulunurken anlamlı olmadığı saptandı. Doku eozinofil sayısı ile astım ( $p = 0,371$ ), alerjik rinit ( $p = 0,352$ ), aspirin intoleransı ( $p = 0,918$ ) ve önceden ESC geçirmiş olmak ( $p = 0,676$ ) ile anlamlı ilişki saptanmadı.

Tip 2 hastalığı tanımlamak için periostinin eozinofil dışında kullanılabilen diğer ana biyobelirteçlerden olduğu bilinmektedir (7). Periostin, Th2 yolağında görevli olan IL-4 veya IL-13 tarafından indüklenerek fibroblastlardan salınan, doku gelişimi ve yeniden şekillenmesinde görevli hücre dışı matriks proteindir. Eozinofil aktivasyonunu hızlandırır ve eozinofil aracılı inflamasyonun sürdürülmesinde rol oynar. Sinonazal dokularda lokal olarak üretildiği bilinen periostinin nazal polip oluşumuna katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür (12,13). Ayrıca KRS literatüründe periostin, hastalık için potansiyel bir biyobelirteç ve gelecekteki terapötikler için yeni bir hedef olarak ortaya çıkmıştır (9).

Literatürde ilk olarak 2008'de Stankoviç ve ark. genom transkripsiyon çalışmaları sonrasında KRS'li hastaların normal sinüs mukozasına kıyasla NP dokularında periostin geninin ekspresyonunun belirgin şekilde artmış olduğunu göstermişlerdir (67). Maxfield ve ark. ortalama serum periostin düzeyini 33 NPKRS hastasında 94,8 ng/mL, 38 NPsizKRS hastasında 41,1 ng/ml ve 62 kontrol grubunda ise 38,7 ng/ml bulmuş olup serum periostinin NP varlığı için yeni bir moleküler biyobelirteç olabileceği ve KRS endotiplerinin bir göstergesi olarak kullanılabilceği belirtilmişlerdir (10). Qin ve ark. periostin mRNA'sı, IHC boyama skoru ve serum konsantrasyonu ölçtükleri çalışmalarında serum periostini 25 NPKRS hastasında 52,73 pg/mL, 15 kontrol grubu hastasında ise 31,34 pg/mL olarak ölçmüşlerdir. Periostinin serum konsantrasyonu ve IHC boyama skorunu, KRS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde daha yüksek bulmuşlardır (68). Kim ve ark. periostin mRNA ve protein seviyelerinin, 47 NPKRS hastasında kontrol grubu ve NPsizKRS hastalarına göre önemli ölçüde artmış olduğunu bulmuşlardır (14). Çalışmamızda medyan preoperatif serum periostin değeri çalışma grubunda 24,37 ng/ml, kontrol grubunda ise 16,4 ng/ml bulundu. Çalışma ve kontrol grubunun ortalama doku periostin değeri sırasıyla;  $11,01 \pm 2,15$  ve  $9,07 \pm 2,38$  olarak hesaplandı. Literatüre benzer şekilde çalışma grubunun preoperatif serum periostin ( $p < 0,001$ ) ve doku periostin ( $p = 0,002$ ) değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p < 0,001$ ). Çalışma grubundaki hastaların preoperatif serum periostin değerleri ile doku periostin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmadı ( $r = -0,079$ ;  $p = 0,701$ ).

Birkaç çalışmada, periostin ve eKRS arasında spesifik bir ilişki olduğu öne sürülmüştür (13,14,69). Ninomiya ve ark. NPKRS hastalarını 4 gruba ayırıp eKRS olmayan, hafif eKRS, orta eKRS ve şiddetli eKRS gruplarında medyan serum periostini sırasıyla 87,5 ng/ml, 104,5 ng/ml, 114 ng/ml ve 136 ng/ml olarak hesaplayıp serum periostini, NPKRS hastalarında doku eozinofil

infiltrasyonu ile pozitif ilişkili olarak bulmuşlardır. NP dokularında IHC periostin boyama paterni, kontrol grubunda sadece subepitelyal tabakada görülmüş olup eozinofilik olmayan ve şiddetli eozinofilik polip alt tipleri arasında periostin boyama modellerinde anlamlı bir fark gözlemişlerdir (12). Xu ve ark. 2017 yılında yaptıkları ilk çalışmada 66 NPKRS hastasından 30'u eozinofilik polip olup, IHC periostin boyama yoğunluğu ve periostin proteini ekspresyonu eozinofilik NP dokularında nENP dokularına ve kontrollere göre önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur. Periostinin eozinofilik poliplerin oluşumuna ve ilerlemesine katkıda bulunabileceği sonucuna varılmıştır (13). İkinci çalışmaları 2017 yılında olup, 94 NPKRS hastasının 46'sı eozinofilik polip olarak belirtilip, ortalama serum periostin değerinin belirtilmediği çalışmada serum cut off periostin değeri 83,41 ng/ml olarak ölçülmüştür (11). Kim ve ark. NPKRS hastalarını eozinofilik olan ve olmayan şeklinde ayırıp eozinofilik NP'lerde eozinofilik olmayan NP'lere göre daha fazla periostin mRNA ekspresyonu ve protein seviyeleri bildirmişlerdir (14). Qin ve ark. serum periostin değerleri ve doku periostin IHC boyama skorlarının, KRS olanlarda kan eozinofil oranı ile ilişki olduğunu bulmuşlardır (68). Imoto ve ark. 32 NPKRS (24 eKRS, 7 eozinofilik olmayan KRS), 15 NPsizKRS, 7 kontrol grubunda yaptıkları çalışmada polip dokusundaki periostin mRNA ekspresyonu ile doku eozinofil sayısı arasında anlamlı korelasyon bildirmişlerdir (69). Çalışmamızda literatüre benzer olarak çalışma grubundaki hastaların doku eozinofil değerleri ile doku periostin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde orta derecede bir korelasyon olduğu izlendi ( $r=0,543$ ;  $p=0,004$ ). Literatürden farklı olarak çalışma grubunda preoperatif serum periostin ( $p=0,680$ ), postoperatif serum periostin ( $p=0,367$ ) ve postoperatif serum periostin fark ( $p=0,402$ ) ile doku eozinofil arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Mevcut literatürde günümüze kadar NPKRS ile periostin ilişkisini araştıran çalışmalarda postoperatif serum periostin değerleri ve postoperatif serum periostin farkı ile serum veya doku eozinofil sayısı arasında korelasyonu araştıran çalışmaya rastlanmamıştır.

Periostinin, astım, alerjik rinit ve NPKRS, aspirin intoleransı gibi hastalıkların patogenezinde rolü olduğu bilinmektedir (53). Ayrıca literatürde periostin ile hastalık nüksü ve komorbitlerle arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalar da mevcuttur. Maxfield ve ark.nın çalışmasında 33 NPKRS hastasının 22'sinde astım, 8'inde aspirin intoleransı bulunmaktaydı. Ortalama serum periostin düzeyi astımı olanlarda 107,8 ng/ml, olmayanlarda 69,0 ng/ml ölçülmüş astım tek başına periostin düzeyi ile ilişkili bulunmuştur. Fakat 71 hastalık KRS grubunda serum periostin ile aspirin intoleransı ve önceden ESC geçirilmesi arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır (10). Ninomiya ve ark. astımlı ve astımsız NPKRS gruplarında medyan serum periostini sırasıyla 125,5 ng/ml ve

101 ng/ml ölçmüşler ve serum periostini astım grubunda anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır (12). Ishida ve ark. 48 hastanın bazal membran, hücre dışı matris ve polip dokusunda pendrin ve periostin pozitif boyanma derecelerini ve mRNA ekspresyonunu değerlendirdikleri çalışmalarında ortalama periostin protein üretimi alerjik rinit (14,8), NPKRS (32,4), aspirin intoleransı (32,5) olanlarda kontrol grubuna (5,1) göre anlamlı derecede yüksek ölçüldü. Periostinin ortalama mRNA ekspresyonu, alerjik riniti (117) veya NPKRS'i (500) olan hastaların dokularında kontrol grubu dokularına (39,7) göre anlamlı ölçüde daha yüksek bulunmuştur (70). Wei ve ark. 63 NPKRS hastasında 14'ünde astım, 13'ünde atopi, 4'ünde aspirin intoleransı bulunmaktaydı. Doku periostini ESC sonrası nüks (önceden ESC geçirilmesi) ve astım ile pozitif yönde anlamlı ilişkili bulmuşlardır (71). Çalışmamızda literatürden farklı şekilde NPKRS grubunda astım ile doku periostin, serum periostin, postoperatif serum periostin farkı değerleri açısından anlamlı ilişki bulunmadı. Ayrıca literatürde çelişkili sonuçlar olmakla birlikte alerjik rinit, aspirin intoleransı ve önceden ESC geçirilmesi ile serum periostin, serum periostin fark, doku periostin değerleri açısından anlamlı fark tespit edilmedi. Bildiğimiz kadarıyla daha önce NPKRS ile periostin ilişkisini araştıran çalışmalarda postoperatif serum periostin farkı ile alerjik rinit, astım, aspirin intoleransı ve önceden ESC geçirilmesi arasındaki ilişki değerlendirilmemiştir.

Periostini radyolojik değerlendirmelerde KRS hastalığının şiddeti ile ilişkilendiren çalışmalar da mevcuttur (9). Kim ve ark. eozinofilik NPKRS'li hastalarda polip dokusunda yüksek periostin düzeylerinin yüksek Lund-Mackay skorları ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır (14). Kimura ve ark. KRS ve astımı olanlarda serum periostin düzeylerinin Lund-Mackay skorlarının sinüzit şiddeti ile pozitif korelasyon gösterdiğini belirtmişlerdir (72). Wei ve ark. 63 NPKRS hastasında doku periostin değerlerinin BT skoru ve polip boyutu ile ilişkisini istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır (71). Kim ve ark. 81 NPKRS hastasının doku periostin mRNA ekspresyonunu etmoid/maksiller BT skoru ile anlamlı olarak orantılı bulmuşlardır (73). AFRS'de hem yumuşak doku hem de kemik için hastalık şiddetini değerlendirmiş, periostin seviyelerini Lund-Mackay ve BT kemik erozyonu skorlama sistemleri ile pozitif ilişkili bulmuşlardır (74). Asana ve ark. astımlı ve KRS'li (NPKRS, NPsizKRS) hastalarda serumda birçok biyobelirteç araştırması yaptıkları çalışmalarında serum periostin, Lund-Mackay skoru ile anlamlı korelasyon gösteren tek biyobelirteç olarak tespit etmişlerdir (75). Mueller ve ark. 66 NPKRS hastasında tedaviye dirençli grupta iki yıllık takipte nazal mukustan bakılan periostin, sistatin-2, pappasilin-A seviyelerindeki yükselme ile SNOT-22 skorundaki kötüleşmeyi anlamlı ölçüde korele bulmuşlardır (76). Kanemitsu ve ark. astımlı hastaların da bulunduğu 56 KRS hastasında balgam periostin düzeyleri ile eozinofil ve nötrofil

sayıları, ekshale fraksiyonel nitrik oksit (FeNO) düzeyleri ve koku alma fonksiyonu gibi alt ve üst solunum yolu biyobelirteçlerinin tümünü SNOT-22 ile ilişkisiz saptamışlardır (77). Çalışmamızda çalışma grubundaki hastaların preoperatif serum periostin değerleri ile postoperatif endoskopik skorları arasında negatif ( $p=0,300$ ) ve endoskopik skor farkı ile pozitif yönde ( $p=0,262$ ) zayıf bir korelasyon olduğu gözlemlense de istatistiksel olarak anlamlı değildi. Postoperatif serum periostin değerleri ile postoperatif endoskopik skorları arasında negatif ( $p=0,283$ ) ve endoskopik skor farkı ile pozitif yönde ( $p=0,314$ ) zayıf bir korelasyon olduğu, fakat anlamlı olmadığı belirlendi. Postoperatif serum periostin farkı ile preoperatif endoskopi skoru arasında pozitif yönde zayıf bir korelasyon bulunsa da anlamlı değildi ( $p=0,249$ ). Doku periostin değerleri ile radyolojik skorları ( $p=0,141$ ) ve SNOT-22 farkı ( $p=0,115$ ) arasında negatif yönde zayıf bir korelasyon olduğu, fakat istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenirken postoperatif SNOT-22 skorları ile arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde orta derecede bir korelasyon olduğu bulundu ( $p=0,005$ ). Buna göre hastalık şiddetini arttırıcı bir biyobelirteç olarak kabul edilen doku periostini yüksek olanın postoperatif 6.aydaki semptom skorları beklenildiği şekilde yüksek tespit edilmektedir. NPKRS şiddeti ile orantılı olduğu bilinen doku periostin (12), çalışmamızda literatürün aksine radyolojik skorlar ile anlamlı ilişkili çıkmazken, endoskopik skorlar ve preoperatif SNOT-22 skoruyla da arasında anlamlı ilişkili bulunamamıştır. Literatür taramamıza göre periostin ile preoperatif endoskopik skor ilişkisi daha önce değerlendirilmemiş olup verilerimizin literatüre katkı sunacağını düşünmekteyiz. Postoperatif serum periostin, postoperatif serum periostin farkı ile radyolojik skor, endoskopik skor ve SNOT-22 ilişkisi ile ilgili çalışmaya da rastlanmamıştır. Çalışmamızın periostinin hem serum ve hem doku düzeylerinin değerlendirildiği, preoperatif ve postoperatif SNOT-22, preoperatif ve postoperatif Lund Kennedy skoru ile ilişkisi araştıran literatürdeki ilk çalışma olduğunu düşünmekteyiz.

Literatürdeki çalışmalar farklı periostin düzeylerinin KRS endotipleri ile ilişkisini ve periostinin KRS potansiyel tanısındaki sağladığı faydayı ortaya koymaktadır (9). Qin ve ark. ROC eğrisi analizinde serum periostin seviyesi için ROC AUC'nin 0,8 olduğunu, periostin konsantrasyonu 38,56 pg/ml eşiğini aştığı zaman 0,867 özgüllük ve 0,811 duyarlılık ile hastalara KRS teşhisi konulabileceğini bildirmişlerdir (68). Xu ve arkadaşları, NPKRS hastalarında eozinofilik ve nonozinofilik gruplar arasında serum periostin düzeylerinin önemli ölçüde farklılık gösterdiğini ve 83,41 ng/ml'lik bir serum periostin eşik değerinin kullanılmasının eozinofilik NPKRS teşhisi için %60,9'luk bir özgüllük ve %72,9'luk bir duyarlılık ve sağladığını bulmuştur (11). Maxfield ve ark. yüksek ve düşük serum periostin düzeylerinin ( $>50$  ng/ml veya  $>50$  ng/ml)

potansiyel olarak KRS'nin endotiplenmesinin belirlenmesinde objektif bir parametre olarak kullanılabileceğini öne sürdüler (10). Jonstam ve ark. serum periostini 48,5 ng/ml olduğunda %93,5 duyarlılık ve %62,5 özgüllük ile NPKRS'li hastaların polip dokusunda IL-5 ekspresyonunu tahmininde kullanılabileceğini belirledi ve periostin benzeri serum biyobelirteçlerinin, doku biyopsisi gibi herhangi bir invaziv prosedür gerekmeden sinonazal dokudaki inflamasyon tipini tahmin etmede faydalı olabileceğini öne sürdüler (78). Çalışmamızda, KRS'i belirlemede preoperatif serum periostin ve doku periostin için yapılan ROC analizi sonucunda doku periostin için belirlenen optimal kesim noktası >8,995 ng/ml (özgüllük %53,33; duyarlılık %92,31), preoperatif serum periostin için belirlenen >16,826 ng/ml kesim noktası (özgüllük %66,67; duyarlılık %92,31) olarak hesaplandı. Doku periostin ile preoperatif serum periostinin ayırt edici performansı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı gözlemlendi (p=0,701). Mevcut bulgularımıza göre NPKRS'in öngörülmesi amaçlı serum periostinin yeterli olduğunu düşünmekteyiz.

Periostin gen ve proteininin ekspresyonunun aktif KRS hastalığında arttığı, başarılı medikal ve cerrahi tedavi ile azaldığı bilinmektedir. Periostin takibinin, KRS hastalarında tedaviye yanıtı değerlendirmede faydalı olabileceği önerilmiştir (54). Periostinin astım için bilinen prognoz ve tedavi yanıtı ile ilişkisi, KRS'li hastalarda da benzer olarak gösterilmiştir (9). Ninomiya ve ark. ESC uygulanan NPKRS'li hastalarda ameliyattan 28 gün sonra orta meatusta pürülan akıntı veya polip görülmesi ile tanımlanan postoperatif nüks riskini değerlendirmiş, 115.5 ng/mL serum periostin değerinin postoperatif nüks için en uygun eşik değeri olduğunu belirtmiş, serum periostin ekspresyonunun hastalığın postoperatif nüksü ile ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır. (12). Zhang ve ark. ESC yaptıkları 12 KRS hastasında preoperatif ve postoperatif 3. ayda frontal resesten epitelyal fırça örnekleri alıp periostin seviyelerinin ameliyattan 3 ay sonra 3 kattan fazla azaldığını göstermişler fakat postoperatif azalmış periostin seviyelerine rağmen bunu sağlıklı kontrol grubundan anlamlı farklı olarak bulamamışlardır (54). Kanemitsu ve ark. çalışmasında ESC sonrası nükseden 7 KRS hastasında 12. ayda bakılan serum periostin seviyelerinin düşmediği tespit edilerek NP nüksünün, ESC sonrası serum periostin seviyelerindeki değişiklik ile yansıtılabileceğini belirtildi (79). Oka ve ark. 278'i NPKRS olan 338 KRS'li hastada serum IgG4 ve periostin için belirlenen iki eşik değeri birleştirildiğinde, yüksek serum IgG4 veya periostin seviyelerine sahip hastalarda hem IgG4 hem de periostin serum seviyeleri düşük olan hastalara kıyasla yüksek bir ameliyat sonrası nüks yaşanacağını ve serum IgG4 ve periostinin, ameliyat sonrası nüksü öngören yeni biyobelirteçler olabileceğini bildirmişlerdir (80). Wei ve ark. da doku periostin ile ESC sonrası

polip nüksünü anlamlı korele bulmuşlardır (71). Revizyon ESC yaptığımız 10 hastanın bulunduğu çalışmamızda çalışma grubundaki tüm hastaların preoperatif serum periostin medyanı 24,37 ng/ml ve postoperatif medyanı ise 17,02 ng/ml olarak hesaplandı. Postoperatif 6. ayda hastaların serum periostin değerlerinde azalma olduğu görülürken bu değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi ( $p=0,159$ ). Çalışma grubundaki hastaların postoperatif serum periostin değerlerinin (Medyan: 17,02 ng/ml) kontrol grubunun preoperatif serum periostin değerleri (Medyan: 16,4 ng/ml) ile anlamlı fark oluşturmayacak şekilde düştüğü tespit edildi ( $p=0,379$ ).

Çalışmamızın ana kısıtlaması çalışma seyri sırasında ortaya çıkan Covid-19 pandemisi nedeniyle elektif cerrahilerin durdurulması, pandemi nedeniyle hastaların hastaneye gelmekten çekinmeleri ve gönüllülerin çalışmaya katılmak istememeleri sebepleriyle düşük örneklem sayımızdır. Aynı sebepten dolayı çalışma grubu hastaları postoperatif kontrol randevularına belirlenen tarihte gelememiştir. Son olarak ise hastaların postoperatif izleminde hastaları radyasyondan korumak amacıyla BT çekilmemiş bu sebeple Lund Mackay skorlaması yapılmamıştır.

## 6.SONUÇ

Periostinin cerrahi tedavi uygulanan NPKRS hastalığı ile ilişkisini araştıran, Türkiye’de ilk olduğunu düşündüğümüz çalışmamızın sonuçları periostinin NPKRS hastalığının tahmininde ve prognozunda biyobelirteç olarak kullanılabilirliğini doğrular niteliktedir. NPKRS ve periostin ile ilgili mevcut literatürü taradığımızda serum periostin ile doku eozinofil ve doku periostin düzeyleri arasında; doku periostin ile radyolojik skorlar arasında; serum ve doku periostin ile astım komorbiditesi arasında anlamlı ilişki bulunmaması literatürden farklı elde edilen sonuçlarımızdır. Bu sonuçlar ışığında araştırmamızın güncel literatüre katkı sunacağını düşünmekteyiz. Periostinin NPKRS hastalığındaki rolünün daha iyi anlaşılabilmesi amacıyla geniş hasta grupları üzerinde daha kapsamlı olarak yapılmış kohort çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Settupane RA, Peters AT, Chiu AG. Chapter 6: Nasal polyps. *Am J Rhinol Allergy*. 2013; 27(3): 20-5.
2. Chen S, Zhou A, Emmanuel B, Thomas K, Guiang H. Systematic literature review of the epidemiology and clinical burden of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Curr Med Res Opin*. 2020; 36(11): 1897-1911.
3. Stevens WW, Schleimer RP, Kern RC. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016 ;4(4): 565-72.
4. Koç C. Nazal polip. *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi 3. Baskı. Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, 2019, 625-44.*
5. Psaltis AJ, Li G, Vaezaafshar R, Cho KS, Hwang PH. Modification of the Lund–Kennedy endoscopic scoring system improves its reliability and correlation with patient–reported outcome measures. *Laryngoscope* 2014; 124(10): 2216-23.
6. 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.
7. 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.
8. Workman AD, Kohanski MA, Cohen NA. Biomarkers in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Immunol Allergy Clin North Am* 2018; 38(4): 679–92.
9. Lehmann AE, Scangas GA, Bergmark RW, El Rassi E, Stankovic KM, Metson R. Periostin and Inflammatory Disease: Implications for Chronic Rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019; 160(6): 965-73.

10. Maxfield AZ, Landegger LD, Brook CD, Lehmann AE, Campbell AP, Bergmark RW, et al. Periostin as a biomarker for nasal polyps in chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2018; 158(1): 181-6.
11. Xu M, Zhang W, Chen D, Zhou H, Chen L. Diagnostic significance of serum periostin in eosinophilic chronic sinusitis with nasal polyps. *Acta Otolaryngol.* 2018; 138(4): 387-91.
12. Ninomiya T, Noguchi E, Haruna T, Hasegawa M, Yoshida T, Yamashita Y, et al. Periostin as a novel biomarker for postoperative recurrence of chronic rhinosinitis with nasal polyps. *Sci Rep.* 2018; 8(1): 11450.
13. Xu M, Chen D, Zhou H, Zhang W, Xu J, Chen L. The role of periostin in the occurrence and progression of eosinophilic chronic sinusitis with nasal polyps. *Sci Rep.* 2017; 7(1): 9479.
14. Kim DW, Kulka M, Jo A, Eun KM, Arizmendi N, Tancowny BP et al. Cross-talk between human mast cells and epithelial cells by IgE-mediated periostin production in eosinophilic nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 139(5): 1692-5.
15. Mengi E. Burun ve paranasal sinüs embriyolojisi. *Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Uzmanlık Eğitimi Kaynak Kitap-1*, Logos Yayıncılık, İstanbul, 2018, 288-90.
16. Haberal İ. Burun ve yüzün embriyolojik gelişimi. *Kulak Burun Boğaz, Baş Boyun Cerrahisi Burun ve Yüz Hastalıkları Cilt 3*, Matsa Basımevi, Ankara, 2016, 1-4.
17. Bolger WE. Paranasal sinüslerin anatomisi. *Sinüs Hastalıkları. Nobel Tıp Kitabevleri*, İstanbul, 2003, 1-11.
18. Arıkan OK. Paranasal sinüslerin anatomisi ve fizyolojisi. *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi 3. Baskı*, Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, 2019, 447-58.
19. Özcan M. Burun anatomisi ve fizyolojisi. *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi 3. Baskı. Güneş Tıp Kitabevleri*, Ankara, 2019, 459-64.

20. Kayabaşoğlu G. Burun lateral duvar anatomisi. Kulak Burun Boğaz ,Baş Boyun Cerrahisi Burun ve Yüz Hastalıkları Cilt 3, Matsa Basımevi, Ankara, 2016, 21-2.
21. Çadallı Tatar E. Paranasal sinüslerin anatomisi, Kulak Burun Boğaz, Baş Boyun Cerrahisi Burun ve Yüz Hastalıkları Cilt 3, Matsa Basımevi, Ankara, 2016, 23-31.
22. Walsh EW, Kern RC. Sinonazal bölgenin anatomisi, fonksiyonu ve değerlendirilmesi. Baş & Boyun Cerrahisi - Otolaringoloji, Güneş Tıp Kitabevi, Ankara, 2011, 307-18.
23. Souza SA, Souza MMA, Idagawa M, Wolosker AMB, Ajzen SA. Computed tomography assessment of the ethmoid roof: a relevant region at risk in endoscopic sinus surgery. Radiol Bras. 2008; 41(3): 143-7.
24. Fırat Koca Ç, Bayındır T. Paranasal sinüs anatomisi. Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Uzmanlık Eğitimi Kaynak Kitap-1, Logos Yayıncılık, İstanbul, 2018, 283-7.
25. Ozan E, Çolakoğlu N, Kuloğlu T. Burun histolojisi. Türkiye Klinikleri Kulak Burun Boğaz Özel Dergisi. 2009; 2(2): 11-5.
26. Kitapçı F, Muluk NB, Atasoy P, Koç C. Nazal polipler. Van Tıp Dergisi 2005; 12(3): 212-22.
27. Vancil ME. A historical survey of treatments for nasal polyposis. Laryngoscope. 1969; 79(3): 435-45.
28. Koç A, Erginoğlu U, Karaaslan O. Otorhinolarygological procedures in the fifteenth century in Anatolia. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2004; 113(5): 414-17.
29. Demir K. Nazal polipozis tanılı hastalarda endonazal anatomik varyasyonların görölme sıklığının tespiti ve toplum ile karşılaştırılması. Tıpta Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2006.
30. 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.

31. Davis LJ, Kita H. Pathogenesis of chronic rhinosinusitis: role of airborne fungi and bacteria. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2004; 24(1): 59–73.
32. Aydın A. Nazal polipoziste ORMDL3 (Orosomucoid like 3) gen ekspresyon düzeylerinin ve genetik poliforfizmlerinin araştırılması. *Tıpta Uzmanlık Tezi, Ankara, 2019.*
33. Osma Ü, Eyigör H. Fungal rinosinüzitler. *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi 3. Baskı. Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, 2019, 619-24.*
34. Kim HJ, Lee K, Yoo JB, Song JW, Yoon JH. Bacteriological findings and antimicrobial susceptibility in chronic sinusitis with nasal polyp. *Acta Otolaryngol* 2006; 126(5): 489-97.
35. Abshirini H, Makvandi M, Ashrafi MS, Hamidifard M, Saki N. Prevalence of rhinovirus and respiratory syncytial virus among patients with chronic rhinosinusitis. *Jundishapur J. Microbiol.* 2015; 8(3): e20068.
36. Muñoz del Castillo F, Jurado-Ramos A, Fernández-Conde BL, Soler R, Barasona MJ, Cantillo E, et al. Allergenic profile of nasal polyposis. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2009; 19(2): 110-6.
37. Önerci M. Burun poliplerinin patogenezi. *Nazal Polipozis. Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Basımevi, Ankara, 2006, 7-13.*
38. 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.*
39. Kalyoncu AF. Aspirinle indüklenen astım. *Nazal Polipozis. Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Basımevi, Ankara, 2006, 25-31.*
40. Ferguson BJ, Orlandi RR. Kronik hipertrofik rinosinüzit ve nazal polipozis. *Baş & Boyun Cerrahisi - Otolaringoloji, Güneş Tıp Kitabevi, Ankara, 2011, 393-403.*

41. Önerci M. Kistik fibroziste nazal polip. Nazal Polipozis. Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Basımevi, Ankara, 2006, 59-63.
42. Can D. Primary ciliary dyskinesia. İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi. 2015; 5(1): 10-3.
43. 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
44. Önerci M. Polip histopatolojisi. Nazal Polipozis. Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Basımevi, Ankara, 2006, 96-100.
45. Ecevit MC. Kronik Rinosinüzit ve Nazal Polipozis, Kulak Burun Boğaz ,Baş Boyun Cerrahisi Burun ve Yüz Hastalıkları Cilt 3, Mıta Basımevi, Ankara, 2016, 179-89.
46. Lund VJ, Mackay IS. Staging in rhinosinusitis. Rhinology. 1993; 31(4): 183–4.
47. 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. 2015; 5(2):51-7.
48. Achilles N, Mösges R. Nasal saline irrigations for the symptoms of acute and chronic rhinosinusitis. Curr Allergy Asthma Rep. 2013 ;13(2): 229-35.
49. Rizk H. Role of aspirin desensitization in the management of chronic rhinosinusitis. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2011; 19(3): 210-7.
50. Izuhara K, Arima K, Ohta S, Suzuki S, Inamitsu M, Yamamoto K. Periostin in allergic inflammation. Allergol Int. 2014; 63(2): 143-51.
51. Masuoka M, Shiraishi H, Ohta S, Suzuki S, Arima K, Aoki S, et al. Periostin promotes chronic allergic inflammation in response to Th2 cytokines. J Clin Invest. 2012; 122(7): 2590-600.

52. Izuhara K, Nunomura S, Nanri Y, Ono J, Takai M, Kawaguchi A. Periostin: An emerging biomarker for allergic diseases. *Allergy*. 2019 ;74(11): 2116-28.
53. Izuhara K, Conway SJ, Moore BB, Matsumoto H, Holweg CT, Matthews JG. et al. Roles of periostin in respiratory disorders. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016; 193(9): 949–56.
54. Zhang W, Hubin G, Endam LM, Al-Mot S, Filali-Mouhim A, Desrosiers M. Expression of the extracellular matrix gene periostin is increased in chronic rhinosinusitis and decreases following successful endoscopic sinus surgery. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2012; 2(6): 471-6.
55. Hulse KE, Stevens WW, Tan BK, Schleimer RP. Pathogenesis of nasal polyposis. *Clin Exp Allergy*. 2015; 45(2): 328-46.
56. Kucuksezer UC, Ozdemir C, Akdis M, Akdis CA. Chronic rhinosinusitis: pathogenesis, therapy options, and more. *Expert Opin Pharmacother*. 2018 ;19(16): 1805-15
57. Bachert C, Akdis CA. Phenotypes and Emerging Endotypes of Chronic Rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016; 4(4): 621-8.
58. 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.
59. 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.
60. Dejaco D, Riedl D, Huber A, Moschen R, Giotakis AI, Bektic-Tadic L. et al. The SNOT-22 factorial structure in European patients with chronic rhinosinusitis: new clinical insights. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2019; 276(5): 1355-65.

61. Zhang L, Zhang LH. Comparison of different endoscopic scoring systems in patients with chronic rhinosinusitis: reliability, validity, responsiveness and correlation. *Rhinology*. 2017; 55(4): 363-8.
62. Zhong B, Yuan T, Du J, Tan K, Yang Q, Liu F. et al. The role of preoperative blood eosinophil counts in distinguishing chronic rhinosinusitis with nasal polyps phenotypes. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2021; 11(1): 16-23.
63. Sharbel D, Li M, Unsal AA, Tadros SY, Lee J, Biddinger P. et al. Use of mucosal eosinophil count as a guide in the management of chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2020; 10(4): 474-80.
64. Aslan F, Altun E, Paksoy S, Turan G. Could eosinophilia predict clinical severity in nasal polyps? *Multidiscip Respir Med*. 2017; 12(1): 21.
65. Soler ZM, Sauer DA, Mace J, Smith TL. Relationship between clinical measures and histopathologic findings in chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009; 141(4): 454-61.
66. Soy FK, Pinar E, Imre A, Calli C, Calli A, Oncel S. Histopathologic parameters in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: impact on quality of life outcomes. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013; 3(10): 828-33.
67. Stankovic KM, Goldsztein H, Reh DD, Platt MP, Metson R. Gene expression profiling of nasal polyps associated with chronic sinusitis and aspirin-sensitive asthma. *Laryngoscope*. 2008; 118(5): 881-9.
68. Qin Z, Li X, Cai X, Li J, Zhu H, Ma Y. et al. Periostin: a novel biomarker for chronic rhinosinusitis. *B-ENT*. 2016; 12(4): 305-13.
69. Imoto Y, Takabayashi T, Sakashita M, Kato Y, Yoshida K, Kidoguchi M. et al. Enhanced 15-Lipoxygenase 1 Production is Related to Periostin Expression and Eosinophil Recruitment in Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis. *Biomolecules*. 2020; 10(11): 1568.

70. Ishida A, Ohta N, Suzuki Y, Kakehata S, Okubo K, Ikeda H. et al. Expression of pendrin and periostin in allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis. *Allergol Int.* 2012; 61(4): 589-95.
71. Wei Y, Ma R, Zhang J, Wu X, Yu G, Hu X. et al. Excessive periostin expression and Th2 response in patients with nasal polyps: association with asthma. *J Thorac Dis.* 2018; 10(12): 6585-97.
72. Kimura H, Konno S, Nakamaru Y, Makita H, Taniguchi N, Shimizu K et al. Hokkaido-based Investigative Cohort Analysis for Refractory Asthma Investigators. Sinus Computed Tomographic Findings in Adult Smokers and Nonsmokers with Asthma. Analysis of Clinical Indices and Biomarkers. *Ann Am Thorac Soc.* 2017; 14(3): 332-41.
73. Kim D-K, Jin HR, Eun KM, Mutusamy S, Cho SH, Oh S, et al. Non-Eosinophilic Nasal Polyps Shows Increased Epithelial Proliferation and Localized Disease Pattern in the Early Stage. *PLoS ONE.* 2015 ;10(10): e0139945.
74. Laury AM, Hilgarth R, Nusrat A, Wise SK. Periostin and receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ -B ligand expression in allergic fungal rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2014; 4(9): 716-24.
75. Asano T, Kanemitsu Y, Takemura M, Yokota M, Fukumitsu K, Takeda N. et al. Serum Periostin as a Biomarker for Comorbid Chronic Rhinosinusitis in Patients with Asthma. *Ann Am Thorac Soc.* 2017 ;14(5): 667-75.
76. Mueller SK, Wendler O, Nocera A, Grundtner P, Schlegel P, Agaimy A. et al. Escalation in mucus cystatin 2, pappalysin-A, and periostin levels over time predict need for recurrent surgery in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2019; 9(10): 1212-9.

77. Kanemitsu Y, Suzuki M, Fukumitsu K, Asano T, Takeda N, Nakamura Y. et al. A novel pathophysiologic link between upper and lower airways in patients with chronic rhinosinusitis: Association of sputum periostin levels with upper airway inflammation and olfactory function. *World Allergy Organ J.* 2020; 13(1): 100094.
78. Jonstam K, Westman M, Holtappels G, Holweg CTJ, Bachert C. Serum periostin, IgE, and SE-IgE can be used as biomarkers to identify moderate to severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 140: 1705-8.
79. Kanemitsu Y, Kurokawa R, Ono J, Fukumitsu K, Takeda N, Fukuda S. et al. Increased Serum Periostin Levels and Eosinophils in Nasal Polyps Are Associated with the Preventive Effect of Endoscopic Sinus Surgery for Asthma Exacerbations in Chronic Rhinosinusitis Patients. *Int Arch Allergy Immunol.* 2020; 181(11): 862-70.
80. Oka A, Ninomiya T, Fujiwara T, Takao S, Sato Y, Gion Y . et al. Serum IgG4 as a biomarker reflecting pathophysiology and post-operative recurrence in chronic rhinosinusitis. *Allergol Int.* 2020 ;69(3): 417-23.