



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA DIŞKAPI YILDIRIM BEYAZIT
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
KULAK BURUN BOĞAZ KLİNİĞİ

NAZAL POLİPLİ KRONİK RİNOSİNÜZİT
OLGULARINDA SİSTEMİK STEROİD TEDAVİSİNE
OLAN YANIT İLE HİSTOMORFOLOJİK
ÖZELLİKLER, PD-1, PD-L1 VE PD-L2 EKSPRESYONU
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Madamin BADİRŞAEV

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2020

PDF Eraser Free





T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA DIŞKAPI YILDIRIM BEYAZIT
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
KULAK BURUN BOĞAZ KLİNİĞİ

**NAZAL POLİPLİ KRONİK RİNOSİNÜZİT
OLGULARINDA SİSTEMİK STEROİD TEDAVİSİNE
OLAN YANIT İLE HİSTOMORFOLOJİK
ÖZELLİKLER, PD-1, PD-L1 VE PD-L2 EKSPRESYONU
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Madamin BADİRŞAEV

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Cem SAKA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2020

TEŞEKKÜR

Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi Kliniği'nin eğitim sorumlusu değerli hocamız Prof. Dr. Mehmet Hakan KORKMAZ'a hekimlik sanatında hepimize yol göstermesinin yanı sıra eğitim ve öğretim sürecimizde bilgi ve deneyimlerini her zaman sabırla, sevgiyle bizlerle paylaştığı için ve her birimizde en üstün seviyede cerrahi nosyonun geliştirmesi için; değerli hocamız ve idari sorumlumuz Prof. Dr. Güleser SAYLAM'a hekimliğin ve cerrahinin inceliklerinde bizlere büyük hassasiyetle yol gösterici olduğu ve her zaman bizlerle her konuda yakından ilgi ve desteği için; çok kıymetli tez danışmanı hocam Doç. Dr. Cem SAKA'ya tez yazma sürecimde her zaman ilgili, itinalı ve motive edici olduğu için, hekimlikte ve cerrahide gerekli olan dikkati, titizliği bizlere aşıladığı için en içten şükranlarımı sunarım. Her zaman cerrahi deneyimlerini ve hasta yaklaşımlarını bizlere sabırla her fırsatta anlatan çok değerli hocam Doç. Dr. Emel ÇADALLI TATAR'a, bizlere vaktini ayıran ve yol gösteren değerli hocamız Prof. Dr. Muharrem DAĞLI, bizlerden desteğini ve bilgisini hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Murad MUTLU'ya ayrıca teşekkürlerimi sunarım.

Bizlere her konuda hep zaman ayırabilen, güvenini esirgemeyen ve her zaman yanımızda olan değerli hocamız Doç. Dr. Ömer BAYIR, bizlere her konuda destek olan, enerjisi ve çalışkanlığıyla örnek olan değerli hocamız Doç. Dr. İlker AKYILDIZ'a, bilgilerini her zaman bizimle paylaşan değerli hocamız Doç. Dr. Hande Arslan'a ayrıntıları görmemizi sağlayan ve yine bizlerden güvenini esirgemeyen değerli başasistanımız Op. Dr. Kemal KESEROĞLU ve tez yazma sürecimde başından itibaren yakından ilgilenen ve her zaman bu süreçte sabırla bana yardımcı olan çok değerli başasistanımız Op. Dr. Bülent ÖCAL, bizlere her konuda destek olan ağabeylerime ve ablalarımaya ayrıca en içten teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık sürecimde her zaman danışabildiğim, bizlere kapıları hep açık olan çok değerli uzmanlarımıza; hem dost hem de çalışma arkadaşlarım olan birbirimizi asistanlığın güzel ve zor günlerinde desteklediğimiz hepsi birbirinden kıymetli asistan doktor arkadaşlarıma teşekkür ediyorum.

PDF Eraser Free

Asistanı olmaktan gurur duyduğum hocalarımıza, kliniğimizde birlikte çalıştığım hemşirelere, sekreterlere ve personellerimize özverili birer çalışma arkadaşı oldukları için çok teşekkür ediyorum.

Tez hazırlama ve yazma aşamalarında desteğini esirgemeyen Patoloji kliniğinin Uzman Doktoru Sehal ARSLANKOZ'a şükranlarımı sunuyorum.

Uzmanlık eğitimi sürecinde desteğini esirgemeyen ve beni hiçbir koşulda yalnız bırakmayan değerli aileme ve arkadaşlarıma minnettarım.

Dr. Madamin BADİRSHAEV

Ankara, 2020

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	v
RESİMLER LİSTESİ.....	vii
TABLO LİSTESİ.....	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
4. BULGULAR.....	36
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇLAR	52
KAYNAKLAR	53
ÖZGEÇMİŞ.....	60
Ek 1: SBÜ Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul Kararı	63
EK 2: SBÜ Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi KBB Kliniği Sinüs-Burun Sonuç Test formu SNOT-22 (Sinonasal Outcome Test).....	64

PDF Eraser Free

EK3: SBÜ Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi KBB Kliniği Rinosinüzit Engellilik İndeks (RSDI- Rhinosinusitis Disability İndex) anket formu	66
EK 4: SBÜ Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi KBB Kliniği Nazal polipozis hasta takip formu.....	69



KISALTMALAR

ASA	: Asetil Salisilik Asit
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CFTR	: Kistik Fibrozis Transmembran Regülatör
CSS	: Chronic Sinusitis Survey (Kronik Sinüzit Anketi)
DNA	: Deoksiribonukleik Asit
ESC	: Endoskopik Sinüs Cerrahisi
GÖR	: Gastroözofajiyal Reflü
H&E	: Hematoksilen Eosin
HLA	: Human Leucocyte Antigen
Ig	: İmunoglobulin
IR	: Interquartile Range (Çeyrekler arası aralık)
İL	: İnterlökin
KRS	: Kronik Rinosinüzit
Maks	: Maksimum
Min	: Minimum
MR	: Manyetik Rezonans
MRSA	: Methicillin-Resistant Staphilococcus Aureus
NOSE	: Nasal Obstruction Symptom Evaluation Scale (Burun Tıkanıklığı Semptomu Değerlendirme Skalası)
OMK	: Osteomeatal Kompleks

PDF Eraser Free

PCR	: Polimerase Chain Reaction
PD-1	: Programmed Cell Death Protein 1
PD-L1	: Programmed Cell Death Protein Ligand 1
PD-L2	: Programmed Cell Death Protein Ligand 2
RSDI	: Rhinosinusitis Disability Index (Rinosinüzit kısıtlılık indeksi)
RSI	: Rhinosinusitis Symptom Inventory (Rinosinüzit semptom envanteri)
RSOM-31	: Rhinosinusitis Outcome Measure (Rinosinüzit sonuç ölçeği)
S. Aureus	: Staphilococcus Aureus
SNAQ-11	: Sinonasal Assessment Questionnaire (Sinonazal Değerlendirme Anketi)
SNOT	: Sinonasal Outcome Test (Sinonazal Sonuç Testi)
SNOT	: Sinonasal Outcome Test
SOQ	: Sinusitis Outcomes Questionnaire (Sinüzit Sonuç Anketi)
SS	: Standart Sapma
Th2	: T-Helper Type 2 cell (Tip 2 Yardımcı T Hücresi)

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Nazal polipli hastanın endoskopik görüntüsü: Lund Kennedy endoskopik evreleme skoru – 5 puan.	24
Resim 2. Nazal polipli hastanın endoskopik görüntüsü: Lund Kennedy endoskopik evreleme skoru – 4 puan	24
Resim 3. Steroid tedavisi öncesi Lund Mackay BT puanı 19 olarak hesaplanan hastanın paranasal sinüs BT koronal kesit görüntüleri	26
Resim 4. Steroid tedavisi öncesi Lund Mackay BT puanı 19 olarak hesaplanan hastanın paranasal sinüs BT koronal kesit görüntüleri	26
Resim 5. Steroid tedavisi öncesi Lund Mackay BT puanı 19 olarak hesaplanan hastanın paranasal sinüs BT koronal kesit görüntüleri	27
Resim 6. Çalışma aşamaları ve hasta dağılımı.....	28
Resim 7. Polipoid doku stromasında minimal enflamasyon.....	29
Resim 8. Polipoid doku stromasında yoğun enflamasyon.....	30
Resim 9. Nazal polip dokusunda stromada eozinofil/nötrofilden baskın enflamatuvar yanıt.....	30
Resim 10. Nazal polip dokusunda stromada lenfoplazmasiter hücrelerden baskın yanıt.....	31
Resim 11. İntraepitelyal ve stromadaki lenfoid hücrelerde sitoplazmik CD3 ekspresyonu.....	33
Resim 12. Germinal merkezler içerisindeki lenfoid hücrelerde sitoplazmik PD1 ekspresyonu.....	33
Resim 13. Yüzey epitel hücrelerinde ve stromadaki hücrelerde sitoplazmik PD-L1 ekspresyonu.....	34

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020, Diffüz sinüzit için tedavi şeması	15
Tablo 2. Endoskopik sinüs cerrahi öncesi preoperatif bilgisayarlı tomografide değerlendirilmesi gereken önemli noktalar.	19
Tablo 3. Çalışma dışı bırakma kriterleri	21
Tablo 4. Lund-Kennedy endoskopik evreleme sistemi: Her tarafın her parametresi için ayrı puan verilir ve sonunda hastanın endoskopik evrelemesi 0 ile 20 arasında toplam puan verilerek değerlendirilir.....	23
Tablo 5. Lund-Mackay radyolojik evreleme sistemi	25
Tablo 6. Çalışmada kullanılan antikorların özellikleri.....	32
Tablo 7. Hasta ve kontrol grupların demografik, klinik, histomorfolojik ve immunohistokimyasal verilerinin analizi ve gruplar arası karşılaştırılması.....	38
Tablo 8. Steroid tedavisinin klinik, patomorfolojik ve immunohistokimyasal parametreler üzerindeki etkisi.....	39
Tablo 9. Hasta grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası polipoid dokuda enflamasyon yoğunluğunun karşılaştırılması.....	40
Tablo 10. Steroid tedavi öncesi ve sonrası polipoid dokuda baskın enflamatuvar hücre komponenti açısından karşılaştırılması.....	40
Tablo 11. Steroid tedavi öncesi ve sonrası polipoid dokuda PD-L1 ekspresyonunun karşılaştırılması	41
Tablo 12. Tedavi öncesi klinik, patomorfolojik ve immunohistokimyasal parametrelerin steroid tedaviye alınan yanıtla ilişkisi.....	44

ÖZET

Amaç

Düşük doz sistemik steroid tedavisi, nazal polipli kronik rinosinüzit (KRS) tedavisinde etkinliği yüksek ve aynı zamanda ciddi yan etkilere yol açabilen bir medikal tedavi seçeneğidir. Bu hastalıkta etki mekanizmasını daha iyi anlamak için hastalarda nazal poliplerin histomorfolojik ve immunohistokimyasal (polipoid dokuda CD3, PD-1, PD-L1 ve PD-L2 ekspresyonu) özelliklerini ve bu parametrelerin sistemik steroid tedavisi ile ilişkisini araştırdık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamıza 29 sistemik steroid tedavisine engel teşkil edebilecek komorbiditesi ve/veya allerjik patolojisi olmayan ve ilk kez nazal polipli KRS tanısı konulan 18 yaş üstü 29 hastayı, hasta grubu olarak kabul ettik. Kontrol grubuna allerjik patolojisi ve KRS'i olmayıp konka bulloza rezeksiyonu ve/veya konka küçültmesi ameliyatı uygulanan 18 yaş üstü 27 hastayı dahil ettik. Tüm kontrol grubu hastalarına, cerrahi öncesi tam kan parametreleri çalışıldı. Hasta grubuna tam kan parametreleri çalışıldıktan ve poliplerden punch biyopsi alındıktan sonra 2 haftalık oral steroid (Prednizolon) tedavisi uygulandı (1. Hafta – 32 mg/gün, 2. Hafta – 16 mg/gün). Tedavi öncesi ve sonrası tüm hastalara paranazal sinüs BT görüntüleme ve anketlerle sübjektif semptomların değerlendirilmesi yapıldı. Hasta grubunda, steroid tedavisi sonrası 11 hastaya cerrahi tedavi, 11 hastaya da biyopsi uygulandı, 7 hastaya tedavi sonrası herhangi işlem yapılmadı. Tüm spesmenler baskın enflamatuvar hücre komponenti, enflamasyon yoğunluğu, CD3, PD-1, PD-L1 ve PD-L2 ekspresyonu açısından değerlendirildi. Hasta ve kontrol grupları kendi aralarında histomorfolojik ve immünohistokimyasal parametreler açısından karşılaştırıldı; ayrıca sistemik steroid tedavisinin histomorfolojik ve immünohistokimyasal parametreler üzerindeki etkisi ve bu parametrelerin steroid tedavisine alınan yanıtla ilişkileri araştırıldı.

Bulgular

Hasta grubunda kontrol grubuna göre periferik kanda eozinofil değerleri daha yüksek ($p=0,005$) ve enflamasyon yoğunluğu daha fazlaydı ($p=0,005$), kontrol grubunda baskın enflamatuar hücre komponenti lenfoplazmosit, hasta grubunda ise eozinofil/nötrofillerden oluşmaktaydı ($p<0,001$). Kontrol grubunda intraepitelyal alanda CD3+ lenfosit sayısı hasta grubuna göre daha fazlaydı ($p=0,012$), hasta grubunda ise stroma içindeki hücrelerde PD-L1 ekspresyonu kontrol grubuna göre daha fazlaydı ($p=0,001$).

Ancak araştırılan laboratuvar, histomorfolojik ve immünohistokimyasal parametrelerle steroid tedavisi arasında ilişki saptanmadı.

Sonuç

Nazal polipli KRS'in etyopatogenezinde ve steroid tedavisinin etki mekanizmasına ışık tutabilecek kapsamlı histomorfolojik ve immünohistokimyasal çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Eozinofil, histomorfoloji, immünohistokimya, mukoza, nazal, polip, steroid

ABSTRACT

Aims

Low-dose systemic steroid therapy is a medical treatment option with high efficacy in the management of chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP), but also it has serious side effects. In order to better understand the mechanism of action of steroids in this disease, we investigated the histomorphologic and immunohistochemical (CD3, PD-1, PD-L1 and PD-L2 expression in polypoid tissue) findings and the relationships of these findings with systemic steroid therapy.

Methods

We included 29 patients over the age of 18 years, who were diagnosed with CRSwNP for the first time and did not have comorbidities which could be interpreted as a contraindication for systemic steroid therapy and/or allergic pathology in the patient group of our study. As a control group we included in our study 27 patients over the age of 18 years without chronic rhinosinusitis and allergic disease who underwent concha bullosa resection or/and concha reduction surgery. Complete blood count (CBC) was performed for all patients of the control and patient groups before treatment. In the patients group after CBC and punch biopsy from polypoid tissue, low-dose oral steroid (Prednisolone 1. Week – 32 mg/day, 2. Week – 16 mg/day) therapy was administered to each patient. Before and after medical treatment all patients were evaluated with paranasal sinus computed tomography and questionnaires. In the patient group after steroid therapy 11 patients underwent surgical treatment, 11 patients underwent punch biopsy of polypoid tissue, 7 patients did not receive any further treatment or intervention after medical treatment. All specimens were evaluated for the dominant inflammatory cell component, intensity of inflammation, CD3, PD-1, PD-L1 and PD-L2 expression. The patient and control groups were compared between each other according to their histomorphological and immunohistochemical parameters; in addition, the effects of systemic steroid therapy on histomorphological and immunohistochemical parameters and relationship of these parameters with the response to steroid therapy were investigated.

Results

The eosinophil levels in the peripheral blood and the intensity of inflammation were higher in patient group than in the control group ($p = 0.005$ for both parameters), the dominant inflammatory cell component in the control group consisted of lymphoplasmocytes and in the patient group - eosinophil / neutrophils ($p < 0.001$). In the control group, CD3 + lymphocyte count was higher in the intraepithelial area than in the patient group ($p = 0.012$), and PD-L1 expression in the stroma cells was higher in the patient group than the control group ($p = 0.001$). The relationships of the investigated laboratory, histomorphological and immunohistochemical parameters with systemic steroid treatment were not demonstrated.

Conclusion

Larger histomorphological and immunohistochemical studies are needed for elucidate the ethiopathogenesis of CRSwNP and mechanism of action of steroid therapy.

Key words: Eosinophil, histomorphology, immunohistochemistry, mucosa, nasal, steroid

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Nazal polipli kronik rinosinüzit (KRS) nazal kavite ve paranasal sinüslerin kronik mukozal enflamasyonu, yanısıra nazal polip oluşumu ile karakterize bir hastalıktır (1). Literatüre göre genel popülasyonda hastalığın prevalansı %1-4 arasında değişmektedir (2). Kliniğimize başvurup medikal tedavi ile takip edilen ve/veya cerrahi tedavi uygulanan hastalarımızın bir kısmını nazal polipli KRS hastaları oluşturmaktadır.

Nazal polipli KRS patogenezinde regülator T hücre sayısında azalma ile lokal immün yanıt dengesizliğinin önemli olduğu düşünülmektedir (1). Polip dokusunda, lenfositlerin diferansiyasyonu ve aktivasyonunun engellenmesi nazal polipozisin etyopatogenezinde rol oynayabileceğini unutmamak gerekir (3, 4). Güncel literatüre göre; CD3+, CD20+ ve plazma hücrelerinin polipoid dokuda normal nazal mukozaya göre fazla olduğu düşünülmektedir (5). Aynı zamanda; polipoid dokuda lenfosit farklılaşmasının da negatif etkilendiği dikkate alındığında, uzun süren hastalıkta hücre infiltrasyonunun fazla olması ile birlikte T lenfosit hücre grubuna spesifik ve periferik immün yanıtta önemli rolü olan CD3+, CD20+, CD34+, CD45+ reseptörlerinde azalmış olması ve/veya defektif ekspresyonu nedeniyle, lenfositlerin fonksiyonel özellikleri değişir. Bu hücrelerin anormal morfolojik ve fonksiyonel özellikleri de lokal enflamasyonun devam etmesine, paranasal sinüs ve nazal mukozanın hipertrofiye uğramasına yol açabileceği düşünülmektedir (3, 5). Bu nedenle çalışmamızda; nazal polipli KRS olan hastaların polipoid dokularında CD3+ T hücre oranlarını ve bu oranların hastalığın şiddeti ve steroid tedaviye alınan cevapla ilişkilerinin araştırılması planlandı.

"Programmed cell death protein 1" (PD-1) ve ligandları olan PD-L1 ("Programmed cell death protein ligand 1") ve PD-L2 ("Programmed cell death protein ligand 2"), T hücrelerin negatif regülatörleri olarak bilinmekle birlikte, nazal polipli KRS hastalarındaki ekspresyonları ile ilgili literatürde yeterli araştırma bulunmamaktadır (1). Ayrıca periferik immün toleransta, B7 grubu immün moleküllerin ve özellikle PD-1 ve ligandlarının önemli rolü olduğu ve bu

moleküllerin yüksek ekspresyonu sonucunda lokal kronik enfeksiyonlara karşı periferik dokularda ve özellikle nazal kavitenin ve paranazal sinüslerin mukozasındaki lokal enflamasyonun sınırlanmasında ve azalmasında gecikme olabileceği düşünülmektedir. Bunun sonucunda da; enflamatuvar sürecin uzaması, immün hücrelerin aşırı infiltrasyonunun eşlik ettiği mukozal hiperemi ve hipertrofi ile nazal poliplerin gelişebileceği düşünülmektedir (6). Kliniğimizde ileri evre nazal polipozisli hastalarda fayda/risk oranı dikkate alınarak hastaların büyük kısmında, özellikle endoskopik sinüs cerrahisi (ESC) öncesi 2 haftalık sistemik steroid tedavisi uygulanmaktadır. Bu hastalarda, lokal hastalığın ve özellikle poliplerin boyutundaki regresyon hastadan hastaya belirgin farklılık göstermektedir. Steroid tedavisinin, PD-1, PD-L1 ve PD-L2 ekspresyonlarını etkileyerek nazal poliplerin regresyonunu sağladığına dair görüşler mevcuttur (1). Sistemik steroid tedavisinin ciddi yan etkilere sebep olabilmesi, bazı hastalarda tedaviye yanıtın alınamaması nedeniyle steroid tedavisine cevabın öngörülebilmesi önemlidir. Ayrıca nazal mukoza ve mukoza altındaki dokuların hücre komponenti de enflamatuvar yanıtın şiddetini, dolayısıyla hastalığın klinik davranışını etkilemektedir (2, 7, 8). Bu çalışmada ilk olarak, nazal polipli kronik rinosinüzit olan hastaların, nazal mukozalarında PD-1, PD-L1 ve PD-L2 reseptörlerinin ekspresyonunu ve bu ekspresyon miktarıyla sistemik steroid tedavisine alınan cevap arasında ilişki varlığının araştırılması planlandı. Ayrıca ikincil olarak da kan eozinofil değerleri, polipoid nazal mukozadaki baskın enflamatuvar hücre komponenti ve buna bağlı enflamatuvar yanıtın şiddetinin değerlendirilmesi planlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM

Nazal polip, nazal mukozanın benign hiperplazisi sonucu oluşan lezyondur. Kronik rinosinüzit- nazal kavite ve paranasal sinüslerin, 12 haftadan uzun süren nazal obstrüksiyon ile seyreden kronik mukozal enflamasyondur. Hastalık nazal poliplerin büyümesi ile karakterize ise nazal polipli kronik rinosinüzit adını alır, polip formasyonu izlenmiyorsa nazal polipsiz kronik rinosinüzit olarak tanımlanır.

Polip kelimesi köken olarak Yunancadan gelir ve “polypous” kelimesi “çok ayaklı” (polo = çok, opus = ayak) anlamındadır (9).

2.2. TARİHÇE

Nazal poliplerle ilgili 4000 yıl öncesinden ilk kayıtlar eski Mısır devletine kadar uzanmaktadır. Kürtaj şeklinde ilk cerrahi tedavi deneyimleri tahmini 3000 yıl önce Hindistan’da gerçekleştirilmeye başlanmıştır. İlk medikal tedavi ve polipektomi yöntemleri ise Hipokrat tarafından tanımlandığı düşünülmektedir. İbn-i Sina polipektomi yöntemlerini geliştirmiş ve hemostaz için tıp tarihinde ilk kez kızgın demir aletleri kullanmaya başlamıştır.

Histolojik tanımlama ilk kez Bilroth tarafından yapılmış, ama sadece 1882’e ait Zuckerkandl’in histolojik tanımlamasından sonra nazal polipler benign mukozal lezyonlar olarak kabul edilmiştir (9).

1970-75 yıllarına kadar en sık Caldwell Luc olmak üzere çeşitli açık cerrahi teknikleri kullanılmıştır. İlk nazal endoskopi Hirschmann tarafından ürolojik sistoskop yardımı ile 1901’da yapılmıştır. Wigand ve Messerklinger 1975 ve 1978 yıllarda çalışmalarını yayınlayarak iki ayrı temel endoskopik sinüs cerrahi tekniğini tanımlamışlardır.

Stamberger ve Kennedy tarafından yapılan çalışmalar sonucu FESC prensipleri tanımlanmış ve dünyada yaygınlaşmıştır.

Her ne kadar cerrahi teknikler gelişmeye devam etse de nazal polipli KRS'in cerrahi bir hastalığın ötesinde multifaktöriyel bir sistemik hastalık olduğuna dair bilgiler güncel tıp literatürde artmaktadır (2). Özellikle periferik dokulardaki çeşitli endojen ve ekzojen faktörlere bağlı gelişen immün yanıt dengesizliğinin önemli olduğu düşünülmektedir (6). Bundan dolayı da periferik dokular ve nazal mukozanın immün regülasyonunda kilit rolü olabilecek PD-1 proteini ve ligandlarının (PD-L1 ve PD-L2) araştırılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

2.3. EPİDEMIYOLOJİ

Son epidemiyoloji çalışmalarına göre KRS Avrupa toplumunun ortalama %10,9, Amerika toplumunun ise %13'ünü etkilemektedir. Doktor tarafından tanı konulmuş KRS prevalansı %1,9-3,5 arasında değişmektedir (2). Özellikle nazal polipozisin epidemiyolojisini araştıran kapsamlı çalışma yoktur. İsveç'in Skövde bölgesinde oturan ve 1387 gönüllü kişiyi kapsayan kesitsel bir çalışmada nazal polipozis insidansı %2.7 olarak saptanmıştır (10).

Nazal polipozis insidansının; erkekler için 0.86/1000, kadınlar için 0.39/1000 olduğu tahmin edilmekle birlikte, hastaların yaş ortalaması $49,4 \pm 17,6$ olarak belirtilmiştir. Hastalığın prevalansı yaşla artmaktadır ve bu artış 40 yaş üstü bireylerde daha belirgindir, yirmi yaş altı kişilerde nadiren görülmekte ve 2 yaş altı çocuklarda hiç görülmemektedir. Çocuk hastalar, mutlaka siliyer diskinezi sendromları ve kistik fibrozis açısından taranmalıdır (2).

2.4. ETYOPATOGENEZ

Nazal polipli kronik rinosinüzit multifaktöriyel bir hastalıktır. Çeşitli sebeplere bağlı gelişen mukozal ödem polip oluşumuna yol açan en önemli patolojik durumdur. Osteomeatal kompleksteki (OMK) anatomik darlıklar, ödem ve yaygın

mukoza enflamasyonunun artmasına sıklıkla neden olabilmektedirler. Enfeksiyon, alerji, immünolojik faktörler, metabolik, herediter hastalıklar ve otonomik disfonksiyonlar nazal polip oluşumunun patogeneğinde rol alabildikleri düşünülmektedir (2, 7).

2.5. KRONİK RİNOSİNÜZİT İLE İLGİLİ PATOLOJİK FAKTÖRLER

2.5.1. Siliyer Diskinezi

Fizyolojik siliyer fonksiyon; paranazal sinüsler ve nazal mukozanın klirensinde dolayısıyla enflamatuvar süreçlerin önlenmesinde önem arz etmektedir. Kalıtsal primer siliyer yetmezlik için prevalans, 26 Avrupa ülkesini kapsayan çok merkezli bir çalışmada 1:10000 – 1:20000/canlı doğum olarak raporlanmıştır (2). Ekzojen etkenlerle ve/veya endojen (kalıtsal) olarak siliyer klirensin bozulmasının nazal polipli KRS gelişiminde önemli rolü olabileceği düşünülmektedir. Ekzojen faktörler arasında en önemlisi sigara kullanımı iken, kalıtsal faktörler arasında ise—Kistik fibrozis, Kartagener ve diğer siliyer diskineziler sorumlu tutulmaktadır.

Çeşitli güncel kaynaklara göre kistik fibrozisli hastaların %7-48'da nazal polipli kronik rinosinüzit saptanmaktadır (2, 11, 12).

2.5.2. Alerji

Nazal mukozanın alerjik ödemi nedeniyle paranazal sinüs ostiumlarının tıkanması sonucu, sinüs drenajı ve ventilasyonu bozulur. Sonuç olarak mukus retansiyonu, kronik mukozal enflamasyon ve mukozal hipertrofi izlenir. KRS hastalarında normal popülasyona göre deri prik testi pozitifliği, kanda yüksek genel ve spesifik İgA seviyeleri, nazal mukozanın eozinofilik infiltrasyonu ve objektif testlerle konfirme edilmiş alerjinin daha sık rastalandığı çok sayıda çalışmada gösterilmiştir (2, 13, 14). Ama alerji ve alerjik rinit varlığının nazal polipli kronik sinüzitin seyrini etkilemediğini ileri süren çalışmalar da raporlanmıştır (15, 16)

2.5.3. Astım

Kronik nazal mukoza patolojileri ile astım arasındaki ilişki çok sayıda çalışmada gösterilmiştir. Astımı olan hasta grubunda KRS'e 3,5 kat daha sık rastlanmaktadır (2, 14, 17) Her ne kadar sebebi yeterli derecede açıklığa kavuşturulmamış olsa da aynı hastada astım ve nazal polipli KRS birlikteliği sık görülebilmektedir. Kronik rinosinüzitin astımla olan ilişkisinin, alerjik rinitle olan ilişkisine nazaran daha kuvvetli olduğu çok sayıda çalışmada ortaya konmuştur. Ayrıca radyolojik çalışmalarda, astım hastalarında sinonazal mukozal patolojik bulguların daha sık görüldüğü bildirilmiştir. (2, 18, 19).

2.5.4. Aspirin İntoleransı

Çeşitli çalışmalara göre aspirin intoleransı olan hastaların %36-96'da Nazal polipli KRS, %96 kadarında paranazal sinüs mukozaların radyolojik değişiklikleri izlenebilmektedir. Samter triadın (astım, asetil salisilik asit (ASA) intoleransı ve nazal polipozisin birlikte görülme durumu) prevalansı 40 yaş üstü popülasyonda artmaktadır (2, 20, 21).

2.5.5. İmmün Dengesizlikler

Medikal tedaviye dirençli KRS vakalarının %10'unda genel immünglobulin (İg) yetmezliği, %6'sında ise spesifik Ig A yetmezliği görüldüğü gösterilmiştir (22). Garcia-Rodrigues ve arkadaşları, HIV pozitif hastaların %36 kadarında KRS görüldüğünü ve bu oranın periferik kanda CD4+ lenfositlerin sayısı ile ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir (23).

2.5.6. Genetik Faktörler

Nazal polipozise özel bir gen veya mutasyon saptanmamış olup genetik faktörlerin rolü Kistik fibrozis, Primer siliyer diskinezi, Kartagener, Churg-Strauss ve Young sendromlarında ön plana çıkar. Kistik fibrozis, 7. kromozomda CFTR geni mutasyonu ile oluşur ve otozomal-resessif kalıtım gösteren bir hastalıktır (2).

HLA-DRA, HLSC, BICD2, VSIR ve SLC5A1 genlerin nazal polipli KRS ile ilişkili oldukları ve hastalığın gelişiminde önemli rolü oldukları düşünülmektedir (24). Nazal polipozisli hastaların birinci derece yakınlarında bu hastalığa genel popülasyona göre daha sık rastlandığını ileri süren çalışmalar mevcuttur (25).

2.5.7. Hamilelik ve Endokorin Faktörler

Östrojen – progesteron dengesinin değişikliklerine, plasenter hormonların etkisine ve vasküler transformasyonlarına bağlı hamilelerde yaygın nazal mukozal ödem görülebilmektedir. Ama mevcut çalışmalara göre hamilelerde KRS insidansı oldukça (%1.5) düşüktür (26). Ayrıca tiroid disfonksiyonun KRS ile ilişkili olduğu düşünülmekte, ancak hipotiroidinin nazal mukozada ödeme ve hipertrofiye yol açtığını ortaya koyan çalışmalar güncel literatürde mevcuttur (27, 28).

2.5.8. Hastaya Ait Lokal Faktörler

Her ne kadar konka bulloza, nazal septum deviasyonu, unsinat proçes anomalileri kronik rinosinüzitin gelişimi için risk faktörleri olarak değerlendirilse de genelde nazal anatomik varyasyonlar ile KRS insidansı arasında mevcut çalışmalarda belirgin bir korelasyon gösterilememiştir (2, 29).

2.5.9. Biyofilmler

Nazal polip dokularının mukozalarında biyofilmler polimikrobiyal koloniler tarafından oluşturulur. Hastalığın asıl sebebi olmamakla birlikte lokal enflamasyonu şiddetlendirerek hastalığın daha ağır seyretmesine yol açtıkları düşünülmektedir (2, 30). Biyofilm örneklerinin mikrobiyolojik kültürlerinde en sık Staphylococcus aureus'un metisillin rezistan suşları (MRSA) ürer (2, 31).

2.5.10. Çevresel Faktörler ve Cinsiyet

Nazal polipli KRS hastaların arasında erkek/kadın oranı 2/1 olarak raporlanmıştır (32). Çevresel risk faktörleri arasında aktif ve pasif sigara içiciliği, toz ve kimyasal maruziyet, düşük sosyoekonomik yaşam standartları yer almaktadır (2, 32).

2.5.11. İatrojenik Faktörler

Geçirilmiş endoskopik sinüs cerrahisine bağlı (ESC) sekonder mukosel formasyonu ile sinüslerin drenajının bozulması, yanlış maksiller antrostomiye (artifisiyel ostium oluşturulması, doğal ve sekonder ostiumların birleştirilmemesi) bağlı mukus resirkülasyonunun olmasının opere edilen hastalarda nazal polip nükslerin oluşmasında önemli rolleri olabileceği düşünülmektedir.

2.5.12. Gastroözofageyal Reflü (GÖR)

Nazal polipli kronik sinüzit hastaların polipoid dokularında yoğun “Helikobacter Pylori” kolonizasyonunu gösteren çalışmalar mevcuttur (2, 33). Gastroözofageyal reflünün KRS gelişiminde önemli risk faktörü olduğuna ve tedaviye dirençli KRS hastaların tedavisinde anti-reflü tedavilerin etkinliğine dair yeterli kanıt bulunmamaktadır (2).

2.6. HİSTOLOJİ

Nazal poliplerin üzerini silyalı yalancı çok katlı hücreler ve aralarında kadeh hücrelerinden oluşan solunum yolu epitelini sarar. Bunların dışında kısa kübik veya silindirik, çok katlı non-keratinize skuamöz ve transizyonel epitel hücreleri görülebilir. Epitel transformasyonu ve/veya metaplazileri görülebilir. Stromada vasküler yapılar, bezler, nötrofil, mast hücresi, eozinofil, bazofil, plazma hücresi, dendritik hücreler ve lenfositler izlenebilir. Hücresel içerik alerjik veya Samter triadı olan hastalarda ağırlıklı olarak eozinofil lehine iken, non-allerjik hasta grubunda nötrofil ve makrofaj infiltrasyonu baskın olabilir. Kistik fibrozisli hastalarda diğer

hastalardan farklı olarak mast hücre yoğunluğu dikkat çekmektedir. Nazal poliplerin dört histolojik tipi tanımlanmıştır (34).

- Ödematöz, eozinofilik polipler (%86).
- Fibroinflamatuvar polip (%9)
- Seromuköz bez hiperplazili polip (<%5)
- Stromal atipili polip (<%1)

Her ne kadar son 40 sene içerisinde ESC'nin ve ilgili teknolojinin hızlı gelişimi ve yaygınlaşması ile hastalık kontrolü daha iyi sağlanabilmiş, hastaların hayat kalitesini belli bir seviyede tutabilme açısından önemli başarılar elde edilmiş olsa da nazal polipli KRS hastalığının sistemik bir hastalık olduğunu unutmamak gerekir. Paranasal sinüslerin mekanik obstrüksiyonunun çözülmesi kesin bir tedavi olmamakta ve uzun süreli medikal tedavi ve takip gerekmektedir. Bu nedenle hastalığın gelişiminde ve sürecinde hastaya ait sistemik ve özellikle lokal immün yanıt dengelerinin dış faktörlerden daha önemli olduğu düşünülmektedir. Çoğunlukla T hücreleri tarafından üretilen tip-2 sitokinlerin nazal polipozisin gelişiminde önemli rolü olduğu düşünülmektedir (35). Regülatör T hücrelerinin yetersiz yanıtı ve periferik immün dengesizlikler, nazal ve paranasal mukozada kronik enflamatuar sürecin başlayıp devam etmesindeki önemli sebeplerden biri olabilir.

Periferik doku immünglobulinlerinden B7 ailesine ait moleküller, T hücreleri üzerinden periferik immün yanıtın regülasyonunu sağlarlar. Anti-PD-1 (Nivolumab) ve Anti-PD-L1 (Atezolizumab) ilaçları kanser immunoterapisinde aktif şekilde kullanılırken, PD-1 ve ligandlarının kronik enflamasyon hastalıklarındaki rolü son yıllarda araştırılmaya yeni başlamıştır. İmmün hücreler tarafından eksprese olan PD-1, PD-L1 ve PD-L2 in periferik dokuda immün yanıtı baskıladıkları bilinmektedir. PD-1; aktive olan B, T-lenfositler ve monositler üzerinde eksprese olan, lenfositlerin aktivitesini baskılayan bir reseptördür. PD-1 immün hücreler üzerindeki etkilerini PD-L1 ve PD-L2 ligandları aracılığı ile sağlar. PD-L1; B-lenfositler, makrofajlar ve dentritik hücreler üzerinde eksprese olurken, PD-L2 – makrofajlar ve dendritik hücreler tarafından eksprese olurlar (1). PD-1, PD-L1 ve PD-L2 reseptör grubunun periferik dokularda ve nazal mukozada T hücrelerinin aktivitesini baskılayarak nazal mukoza ile temas eden antijenlerin hızlı eliminasyonunu engellediği ve kronik

enflamatuar sürecin başlamasına neden olduğu düşünülmektedir (6). Ayrıca eozinofil ve lenfositlerin nazal polipoid dokusunda en yaygın hücreler olduğu ve T-lenfositlerin hastalığın patogenezinde santral rolü olduğuna dair güncel literatürde çok fazla çalışma mevcuttur. Bu nedenle kronik hastalığın gelişimini doğru anlayıp başarılı yönetmek için hastalığın histolojik ve immunohistokimyasal özelliklerine hakim olmak önemlidir.

Bazı nazal kavite ve paranasal sinüs neoplazmaları nazal poliplerden makroskopik olarak ayırt etmek güç olduğu için histolojik değerlendirme istisnasız yapılmalıdır.

Tek taraflı nazal kitle, radyolojik değerlendirmede kemik destrüksiyonu, hızlı büyüme ve burun kanaması izlenmesi maligniteyi düşündürmelidir. Ensefalosel, meningesel, meningoensefalosel, glioma gibi çoğunlukla kalıtsal lezyonlar çocuklarda daha sık görülür. Erişkin hastalarda ise inverted papillom, skuamöz hücreli karsinom, lenfoma ve sarkoma türleri akla getirilmelidir. Anjiofibroma ve kordomalarda nazal poliplerle ayırıcı tanıda karışabilmekteler ancak nazal poliplerin aksine daha agresif seyire ve farklı klinik tabloya sahiptirler.

2.7. NAZAL POLİPOZİS TANI VE TEDAVİSİ

2.7.1. Tanı

Hastalarda görülen en sık şikayet burun tıkanıklığıdır. Burun akıntısı, burun kaşınması, hapşırma da eşlik edebilir. Hastadan hastaya değişen şiddette öksürük, boğaz ağrısı, disfoni, nazal obstrüksiyona bağlı ağız açık uyuma, horlama, tanıklı apne ve genel halsizlik de görülebilir. Predispozan hastalıklara ve alerjiye spesifik şikayetler de eşlik edebilir.

Hastanın rinosinüzit ilişkili yakınmalarını değerlendirmek için kullanılan anketler şöyle sıralanabilir:

- SNOT-22/SNOT-20 sinonazal sonuç testi (Sinonasal Outcome Test)
- RSDI rinosinüzit kısıtlılık indeksi (Rhinosinusitis Disability Index)

- CSS rinosinüzit semptom skoru (Chronic Sinusitis Symptome score)
- NOSE burun tıkanıklığı semptomu değerlendirme skalası (nasal obstruction symptom evaluation scale)
- RSOM-31 rinosinüzit sonuç ölçeği (rhinosinusitis outcome measure)
- RSS kronik sinüzit anketi (rhinosinusitis survey)
- Sinonazal 5 yaşam kalitesi anketi (SN-5 quality of life survey)
- SOQ sinüzit sonuç anketi (sinusitis outcomes questionnaire)
- SNAQ-11 sinonazal değerlendirme anketi (sinonasal assessment questionnaire)
- RSI rinosinüzit semptom envanteri (rhinosinusitis symptom inventory)
- Nazal semptom anketi (Nasal symptom questionnaire)

Bu çalışmada hasta şikayetlerinin değerlendirilmesi için SNOT-22ve RSDI anketleri kullanıldı.

KRS, erişkinlerde burun tıkanıklığı, anterior ve/veya posterior burun akıntısı, yüzde ağrı ve/veya basınç hissi, anosmi veya hiposmi şikayetlerinden en az ikisinin (bir tanesinin burun tıkanıklığı veya anterior ve/veya posterior burun akıntısı olması şartı ile) eşlik ettiği 12 hafta ve üzerinde süren nazal ve paranazal sinüs mukozasının enflamasyonudur. Bu tanı aynı zamanda nazal polipozis, öncelikle osteomeatal kompleksten (OMK) olmak üzere mukopürülan akıntı veya OMK'in ödemi veya mukozal obstrüksiyonunun endoskopik belirtileri ve OMK'da veya paranazal sinüslerde mukozal değişikliklerin radyolojik belirtileri ile desteklenmelidir (2).

Endoskopik değerlendirilmede nazal polipli KRS'in endoskopik evrelemesi için Lund Kennedy (LK) endoskopik skorlama sistemi kullanılmıştır: Bu sistemde polipler, mukozal ödem, akıntı, fibröz ve kurutlanma bulgularına 0'dan 2 kadar puan ve her taraf için toplam 0-10 arasında puan verilerek klinik bulguların şiddeti belirlenir (36, 37).

Paranasal sinüs bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemelerinde KRS evrelemesi için genellikle Lund Mackay (LM) skorlama sistemi kullanılmıştır:

Paranasal sinüsler ve osteomeatal komplekslerin opasifikasyonu normal, kısmi veya tam opasifikasyon olarak değerlendirilir (34, 38)

Nazal poliplerin klinik sınıflandırılması için sıklıkla Stammberger sınıflandırılması kullanılır (39):

1. Antrokoanal polip
2. Koanal veya izole büyük polipler
3. Kronik sinüzitle birlikte görülen eozinofil hakimiyeti olmayan polipler
4. Kronik sinüzitle birlikte görülen eozinofil hakimiyeti olan polipler
5. Spesifik hastalıklarla birlikte görülen polipler (Kistik fibrozis, noninvaziv alerjik fungal sinüzitler, malignite)

Fizik muayene, evreleme, takip için endoskopik değerlendirme şarttır. Direkt rinoskopinin faydası oldukça sınırlıdır.

2.7.2. Tedavi

Nazal polipli KRS'in tedavisinde ilk amacımız nazal pasajın açıklığını sağlayarak ve diğer semptomlarını azaltarak hastanın hayat kalitesini yükseltmektir. Konservatif ve cerrahi tedavi seçenekleri mevcuttur ve hastaların çoğunda bu yöntemlerin kombinasyonu kullanılır.

2.7.2.1. Medikal tedavi

İntranazal kortikosteroidlerin (İKS) Nazal polipli KRS'in tedavisinde etkinliği çok fazla çalışmada semptom skorlarının, nazal inspiratuar tepe akımın ("Peak Nasal Inspiratory Flow"-PNIF) skorlarının iyileşmesi ve nazal poliplerin küçülmesi aracılığı ile ortaya konulmuştur. İlaç formların (damla, sprey, aerosol) arasında herhangi üstünlük saptanmamıştır. Tedavinin en sık yan etkileri arasında epistaksis ve nazal irritasyon bulguları yer almaktadır ve bu durumlar genelde yanlış uygulama tekniklerine bağlanmaktadır. Çok fazla çalışmada İKS'lerin hipotalamo-pituiter-adrenal aksına önemli etkisi uzun süreli tedavilerde izlenmemiştir (2).

Sistemik steroidlerin nazal polipozisin tedavisinde etkinliği çok çalışmada ispat edilmiştir. Ama ciddi yan etkiler nedeniyle steroid tedavisi için titiz bir şekilde komorbideteler dikkate alınarak endikasyon koymak önem arz etmektedir. Bu nedenlerden dolayı kısa süreli düşük doz sistemik steroid tedaviler gündeme gelmiştir (2). Sistemik tedaviyi uzun süreli İKS tedavisi takip etmesi daha iyi tedavi yanıtı ulaşmayı sağlamaktadır. Benitez ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 2 hafta düşük doz oral steroid kullanımı (4 gün 30 mg, izleyen 2 günde bir 5 mg azalan dozlarda kullanım) ve ardından 10 haftalık intranazal Budesonide tedavisi sonrasında plasebo grubu ile kıyaslandığında polip boyutunda küçülme, semptomlarda iyileşme ve BT’de belirgin düzelme grlmştir (40). Ayrıca ESC ncesi sistemik steroid tedavinin uygulanması cerrahi konforunu arttırdığına ve kanamayı azalttığına dair görüşler mevcuttur (41).

Randomize ift kör plasebo kontrollü çalışmada 3 haftalık Doxycycline 100 mg/gün (ilk gün 200 mg) ve Metilprednizolon 32 mg’dan 8 mg kadar yavaş azaltılan dozda kullanımı poliplerin boyutunu, nazal semptomları ve mukozal enflamasyon markerlerin azalmasına yol açtığı gösterilmiştir (42). Yamada ve arkadaşlarının yaptığı randomize plasebo kontrollü çalışmada 3 aylık oral makrolid tedavisi nazal sekresyonda İL-8 seviyesini önemli ölçüde düşürdüğü ve İL-8 seviyesinin düşmesi nazal poliplerin küçülmesi ile korele olduğu gösterilmiştir(43). Korkmaz ve arkadaşlarının nazal polipli KRS’i olan 34 hasta ile yaptığı randomize çift kör plasebo kontrollü çalışmada 15 hasta oral Klaritromisin ve eş zamanlı nazal Mometazon furoat kullanmış ve 19 hasta sadece nazal Mometazon furoat kullanmıştır. Klaritromisin kullanan grupta polip spesmenlerinde mukozal biyofilmlerin anlamlı ölçüde eradike edildiğini göstermişler (30). Her ne kadar biyofilmler poliplere sekonder gelişseler de kronik enfalamatuar sürecin devam etmesinde rolleri tartışılmazdır.

Topikal antibiyotiklerin nazal polipozisin tedavisinde etkinliğine dair literatürde yeterli veri bulunmamaktadır.

Aspirin intoleransı olan nazal polipli KRS hastalarında aspirin desensisizitasyonu için oral ve nazal uygulama protokolleri geliştirilmiştir, ama ağır hipersensivite reaksiyonları ve gastrointestinal yan etkileri ve nazal “lysine-aspirine”

uygulamada kısıtlı klinik yanıt nedeniyle aspirin desensitizasyonu sadece seçilmiş hastalarda yüksek seviyede hasta uyumu sağlandığında kullanılmaktadır (2).

Anti – IL (İnterlökin)-5 antikorların (Mepolizumab, Reslizumab) etkinliği ile yapılmış az sayıdaki çalışmaların sonuçlarına göre seçilmiş nazal polipozis vakalarının tedavisinde bu antikorların pozitif etkisi olabileceği düşünülmektedir (2, 44). İL-4 ve İL-13 eş zamanlı inhibe eden monoklonal antikorun (Dupilumab) nazal poliplerin regresyonu, paranazal sinüslerin opasifikasyonunun azalması ve semptomların şiddetinin azalması şeklinde etki gösterdiği randomize klinik çalışmalarda gösterilmiştir (45, 46).

Anti-İg E antikorun (Omalizumab) nazal sekresyonu ve kanda İgE seviyesini düşürdüğü ortaya konmuştur. Her ne kadar literatüre göre nazal polipozis tedavisinde kısmen etkili olsa da, son verilere göre tedavide rutin önerilmemektedir ve nazal polipozis üzerindeki etkinliği açısından ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır (2).

Nazal polipozisli hastaların eşlik eden alerjik nazal semptomları olduğu durumda, antihistaminik tedavi verilebilir, ama bu ilaç grubunun güncel literatüre göre nazal polipozis tedavisinde kanıtlanmış etkinliği yoktur (2).

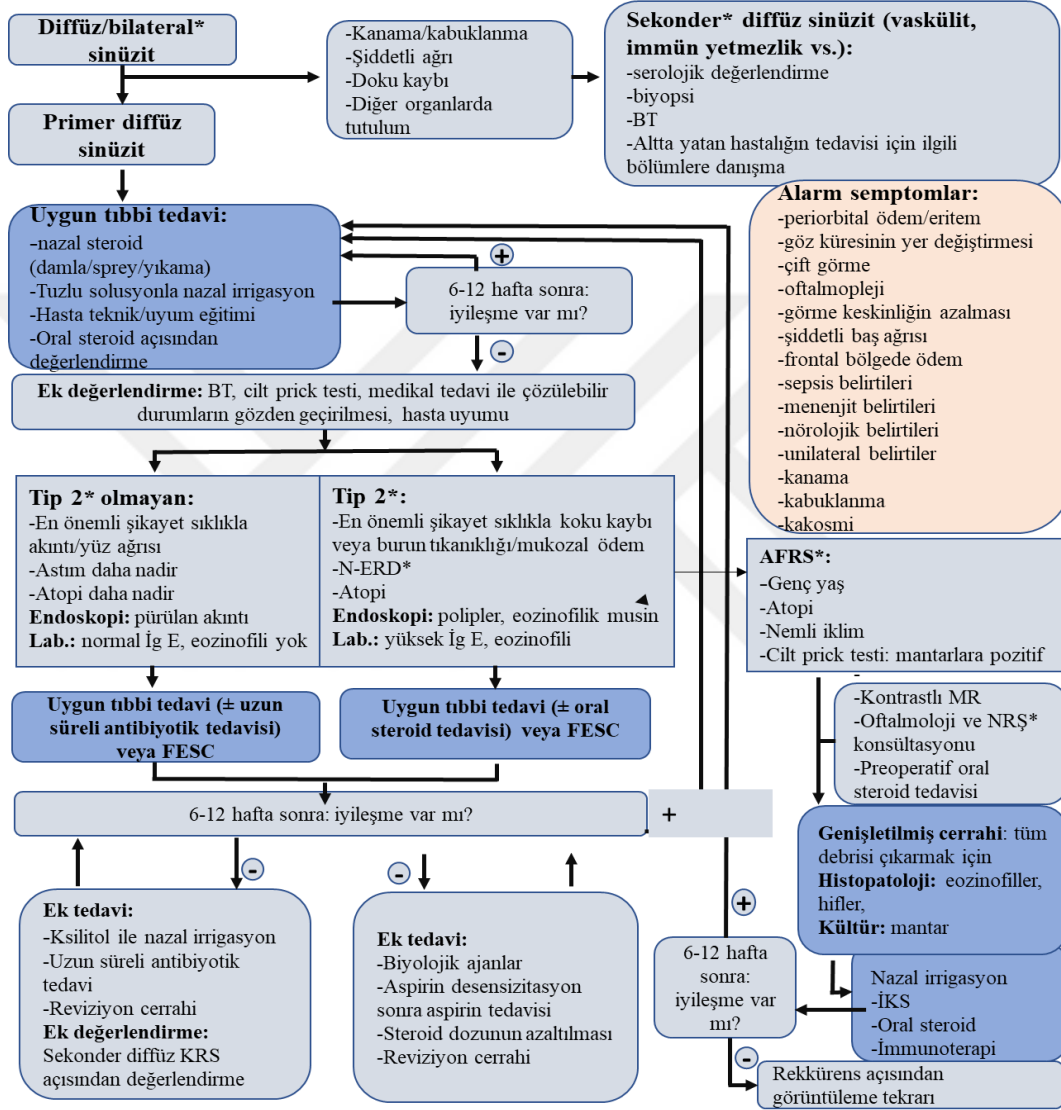
Capsaicin (8-methyl-N-vanillyl-6-nonenamide) topikal tedavisinin etkinliği gösteren az sayıda çalışma mevcuttur (2).

Sistemik ve topikal antifungal preparatlar, topikal amfoterisin B ve furosemid tedavileri, immunosupresanlar, lökotrien antagonistleri, nazal dekonjestanlar, mukolitik preparatların nazal polipozis tedavisinde etkinlikleri mevcut çalışmalarda gösterilememiştir (2, 47, 48).

EPOS 2020 (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020) önerilerine (Tablo 1) göre nazal polipoziste uygulanan maksimal medikal tedavi 4 hafta nazal steroid, nazal irrigasyon ve/veya düşük doz sistemik steroidi kapsayabilir. Eğer hastada allerji varsa tedaviye antihistaminik preparatlar eklenebilir. Medikal tedavi başlangıcından 1 ay sonra hastanın şikayetlerinde gerileme varsa tedaviye antibiyotik (Doksisisiklin, Klaritromisin) eklenip takibe

devam edilir; hastanın şikayetlerinde ve klinik bulgularında iyileşme yoksa paranazal sinüs BT istenip cerrahi tedavisi planlanır (2).

Tablo 1. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020, Diffüz sinüzit için tedavi şeması (49).



Diffüz/bilateral sinüzit- çift taraflı paranazal hücrelerin mukozasını tutan yaygın hastalık

Sekonder diffüz sinüzit – Altta yatan predispozan hastalık/durum mevcut

Tip 2 diffüz sinüzit: Nazal polipli KRS, eozinofilik KRS, allerjik fungal rinosinüzit, santral compartment allerjik hastalık

Tip 2 olmayan diffüz sinüzit: non-eozinofilik KRS

“N-ERD”: “NSAID-exacerbated respiratory disease” (Non steroid antienflamatuar ilaçlara bağlı şiddetli solunum yolu hastalığı).

2.7.2.2. Cerrahi tedavi

Nazal polipler KRS hastalarının %20'sinde bulunmaktadır (2). Önceden de belirtildiği gibi nazal polipli KRS cerrahi hastalıktan daha çok derin sistemik ve lokal immunopatofizyolojik dengesizlikler zemininde gelişen bir hastalıktır. Hastalığın karmaşık etyopatofizyolojik yapısı nazal polipli hastalarda cerrahi tedavi sonrası nazal polipsiz kronik rinosinüzitli hastalara nazaran daha sık nüks hastalık izlenir ve revizyon cerrahi tedavi gerekir.

Nazal polipli KRS'li hastalarda cerrahi genelde maksimal medikal tedaviye rağmen şikayetlerde ve hastalığın klinik belirtilerinde gerileme izlenmeyen hastalara uygulanır. Ayrıca çok ileri hastalıkta sistemik steroid tedavisini de içeren medikal tedavi cerrahi öncesi hazırlık olarak verilebilir. Hastalar fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahi prensiplerine göre opere edilirler. ESC paranazal sinüslerin ve nazal kavitenin ventilasyon paterni ve mukosilyer klirensin restorasyonu, patolojik polipoid dokuların nazal pasajlar ve sinüslerden temizlenmesini, sinüs ostiumlarının açılmasını, topikal ilaçların sinüs mukozasına ulaştırılmasının kolaylaştırılması sayesinde etkinliğinin artırılmasını ve uzamış lokal kronik enflamasyona bağlı antijen yükün azaltılmasını amaçlar.

ESC standardize edilmiş bir ameliyat değildir. Cerrahinin kapsamı ve başarısı hastalığın yaygınlığı ve altta yatan hastalıkların varlığına ve seyrine bağlıdır. Genel anlamda ESC nazal polipozis tedavisinde etkili ve güvenli tedavi yöntemi olarak kabul görmektedir. Hopkins ve arkadaşların yaptığı çok merkezli kohort çalışmasında nazal polipozisli hastalarda daha belirgin olmak üzere kronik rinosinüzitli hastalarda ESC sonrası postoperatif üçüncü ayda SNOT-22 skorlarının iyileştiğini ve tüm opere edilen hastaların %11,4 kısmına postoperatif 36. ayda revizyon cerrahi uygulanmış olduğunu belirtmişler (16). Saka ve arkadaşları 407 nazal polipozisli hastayı kapsayan çalışmalarında preoperatif oral steroid tedavi ve postoperatif nazal irrigasyon ve İKS tedavisi eşliğinde ESC'nin etkinliğini göstermişler (50). Medikal ve cerrahi tedavilerin etkinliği çok çalışmada eşit bulunmuş olsa da cerrahi tedavinin çoğunlukla medikal tedaviden fayda görmemiş hastalara uygulanması ve dolayısıyla bu tedavi yöntemlerin eşit şartlarda kıyaslanması zor olduğu da akılda bulunmalıdır (2).

ESC'nin kapsamı standart değil ve hastanın genel durumu, ek hastalıklar, antikoagulan ve/veya antiagregan tedavi kullanımı, predispoze eden bozuklukların varlığı gibi çeşitli faktörlere göre hastadan hastaya değişir. Ama tüm hastalar için yüksek nüks oranları nedeniyle polipektomi tedavi seçeneği olarak değerlendirilmemelidir. Cerrahi sırasında titiz bir şekilde radyolojik ve anatomik landmarkları kullanmak, sadece hastalıkla tutulu sinüslere müdahale etmek ve sağlıklı nazal mukozayı mümkün olduğu kadar korumak ve postoperatif uygun takip ve medikal tedaviyi sağlamak daha iyi klinik sonuçlara ulaşılması, hızlı rehabilitasyonun sağlanması, hayat kalitesinin mümkün olduğu kadar yükseltilmesi ve komplikasyon ve nüks oranlarının azalması için önemlidir. Ayrıca radyolojik değerlendirme ve endoskopik ekipmanın gelişmesi, cerrahi tecrübenin artması ve yaygınlaşması sayesinde son 30 sene içinde komplikasyon sıklığı ciddi oranda azalmış, cerrahinin güvenliği artmış durumdadır.

2.7.3. Nazal Polipozis Hastalarında Preoperatif Değerlendirme

2.7.3.1. Anamnez

Hastanın şikayetleri ve öyküsü sorgulanıp, takip ve veri birikimi için şikayetlerin şiddetini anketlerle (SNOT-22, RSDI vs.) belgelemek önemlidir. Ek hastalıklar, altta yatan hastalıklar (Kistik fibrozis, Siliyer diskinezi ile seyreden sendromlar vs.), allerji ve astım öyküsü, aspirin intoleransı, kullandığı ilaçlar, sigara kullanımı, nazal ve özellikle sinüs cerrahi öyküsü detaylı sorgulanmalıdır. Ayrıca cerrahi öncesi aldığı medikal tedavi ve etkinliği, cerrahi tedavi kesin bir çözüm olmadığı, nüks önlemi için sıkı takip ve postoperatif dönemde uzun medikal tedavi gerektiğini, cerrahi ve anestezi komplikasyonlarını hasta ile detaylı konuşarak imzalı onam alınmalıdır.

2.7.3.2. Fizik muayene

Nazal polipli KRS'te anterior rinoskopi ve endoskopik muayene ile nazal mukozanın kronik enflamasyonun, eğer varsa kurutlanma ve fibrozisin şiddeti, konka hipertrofisi, nazal septum deviasyonu, anomaliler ve varyasyonların varlığı, poliplerin yaygınlığı değerlendirilir ve muayene bulguları belgelenir. Preoperatif göz hareketleri, ışık refleksi ve görmesi değerlendirilir ve şüphe varsa göz hekimi konsültasyonu preoperatif istenir. Malign paranasal kitlelerin polipoid görünümde olabileceklerini akılda tutarak her hastanın preoperatif ayrıntılı Kulak Burun Boğaz ve baş boyun muayenesini yapmak şarttır.

2.7.3.3. Radyolojik inceleme

Nazal polipli kronik rinosinüzitli hastaların değerlendirilmesi için genellikle ince kesitli kontrastsız paranasal sinüs BT kullanılır. Preoperatif sinonazal anatominin değerlendirilmesinde, patolojinin yaygınlığının ortaya konmasında, anatomik varyasyonlar ve anomalilerin saptanmasında ve cerrahide yönlendirici olması nedeniyle öncelikle paranasal sinüs BT tercih edilir. Kafa tabanı ve lamina papriseada dehisans veya malignite şüphesi durumunda MR görüntülemesi BT'ye ek olarak yapılabilir. Unutulmamalı ki KRS'li hastalarda en az 3-4 aylık medikal tedavi sonrası çekilen paranasal sinüs BT görüntüleri daha informatif ve faydalı olacaktır. BT görüntüleri her 3 kesitte incelenmelidir. En sık kullanılan koronal kesitte osteomeatal kompleks, unsinat prosesin varyasyonları, orbita ve kafa tabanı ilişkisi değerlendirilir, sagittal kesit- frontal resess ve kafa tabanının, aksiyel kesit ise sfenoid sinüsün yeterli derecede değerlendirilmesi için önemlidirler. Kalsifikasyonlar tümör veya mantar enfeksiyonunu düşündürür.

Cerrahi başarısı ve perioperatif komplikasyonların önemi için preoperatif detaylı radyolojik değerlendirmenin önemi tartışılmazdır. ESC öncesi preoperatif paranasal sinüs BT görüntülerinde dikkat edilmesi gereken önemli anatomik yapılar ve bağlantılar Tablo 2'de belirtilmiştir.

Tablo 2. Endoskopik sinüs cerrahi öncesi preoperatif bilgisayarlı tomografide değerlendirilmesi gereken önemli noktalar (51).

Hastalık	Yaygınlık Klinik belirtilerle uyum
Kemik tutulumu (erozyon, ekspansiyon, dehisans)	Kafa Tabanı Lamina paprisea Optik kanal Karotid kanal
Kafa tabanı	Yükseklik Simetri Kribriform plate ve fovea etmoidalis eğimi
Maksiller sinüs	Unsinat proçesin lokalizasyonu ve ve orbita medial duvarı ile ilişkisi Pnömotizasyon ve yüksekliği (hipoplastik maksiller sinüste düşük orbita tabanı izlenir) İntraorbital hücrenin varlığı
Etmoid sinüs	Ön ve arka etmoid arterlerin seyri Arka etmoid hücrelerin yüksekliği (kafa tabanının yüksekliğini belirliyor) Geniş sfenoetmoid (Onodi) hücreler, optik sinirle ilişkileri
Sfenoid sinüs	Sfenoid ostiumun lokalizasyonu Sfenoid septasyonlar ve karotid kanallarla ilişkileri
Frontal sinüs	Pnömatizasyon (daha derin fovea etmoidalis frontal hücre ve/veya hiperpnömatize frontal sinüsle ilişkilidir) Doğal drenaj yolu Agger nasi, frontal, supraetmoid hücrelerin varlığı Sagittal kesitte frontal resesin ön-arka uzunluğu
Diğer	Septal deviasyon ve klinik korelasyonu İntraorbital anomali

2.7.3.4. Preoperatif medikal tedavi

Preoperatif tedaviye yönelik bilgiler “Medikal tedavi” bölümünde detaylı belirtilmiştir. Rowe-Jones ve arkadaşları tarafından yapılmış 109 hastalık bir çalışmada postoperatif uzun süreli intranazal Fluticasone kullanan hastaların 5 yıllık takip sonuçlarının daha iyi olduğu gösterilmiştir (52). Aslında nazal polipozisli hastalarda ESC'nin amaçlarından en önemlisi de topikal tedavinin etkinliğini arttırmaktır. Preoperatif sistemik steroid kullanımı da özellikle ileri hastalık söz konusu ise hastalığın yaygınlığını kısıtlar, intraoperatif cerrahi konforunu artırır ve kanamayı azaltır. Wright E.D. ve Aqrawal S. yaptığı çalışmada preoperatif 5 gün ve postoperatif 9 gün boyunca 30 mg/gün oral prednizolon alan hastalarda daha iyi sonuçlar tespit ettiklerini bildirmişler (53).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ÇALIŞMANIN PLANLANMASI VE ORGANİZASYONU

Çalışmamız, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi ve Tıbbi Patoloji Kliniklerinde 15.10.2018 tarihli 55/29 numaralı Etik Kurul Komitesi onayı ile gerçekleştirildi. Ocak 2018-Ocak 2019 tarihleri arasında kliniğimize başvurup ilk kez nazal polipli KRS tanısı konan ve önceden sistemik steroid tedavisi almamış 29 hasta grubu ve kronik sinüzit dışı nedenlerle kliniğimizde rinolojik cerrahi uygulanan ve allerjik hastalık öyküsü olmayan diğer 27 hastada kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Etik kurul kararı Ek 1’de bulunmaktadır.

3.2. KLİNİK VERİLERİN TOPLANMASI VE DEĞERLENDİRİLMESİ

Nazal polipli kronik rinosinüzit tanısı için EPOS 2020’de belirlenmiş tanı kriterleri kullanıldı (2). Çalışma dışı bırakma kriterleri Tablo 3’te belirtilmiştir.

Tablo 3. Çalışma dışı bırakma kriterleri

Hariç tutma kriterleri	Hasta sayısı
Endoskopik sinüs cerrahisi öyküsü	6
Son 1 ay içinde herhangi sebeple topikal veya sistemik steroid kullanım öyküsü	5
Astım	3
Allerji öyküsü	3
Aspirin intoleransı	1
Kistik fibrozis, silier diskinezi sendromları ve immun yetmezliği olan hastalar	2
Nazal polipli kronik rinosinüziti olan hasta grubu için, sistemik steroid kullanımına engel komorbid hastalıkları olan hastalar (Diyabetes mellitus, kontrolsüz hipertansiyon, osteoporoz)	4
Veri eksikliği	1
Düzenli takibe uyum sağlayamama	2
Toplam	26

Çalışmaya dahil edilen 29 hastanın hepsinden yazılı onam alınarak ve steroid tedavinin yan etkileri anlatılarak sistemik steroid tedavisi verildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların şikayet ve anamnez verileri SNOT-22 ve RSDI anketleri medikal tedavi öncesi ve sonrası doldurularak kaydedildi. SNOT-22 anketin Türkçe versiyonunun Çakır Çetin ve arkadaşların çalışmasında geçerliliği, güvenilirliği ve duyarlılığı gösterilmiştir (54). RSDI (Rhinosinusitis Disability İndex) özellikle kronik rinosinüzitli hastaların hayat kalitesinin değerlendirilmesi için oluşturulmuş ankettir, geçerli ve güvenilir bir yöntem olarak değerlendirilmekte ve rinosinüziti olan hastaları sağlıklı hastalardan ayırt edebilmektedir (55). SNOT-22 ve RSDI anketleri 2 ve 3 numaralı eklerde sunulmaktadır.

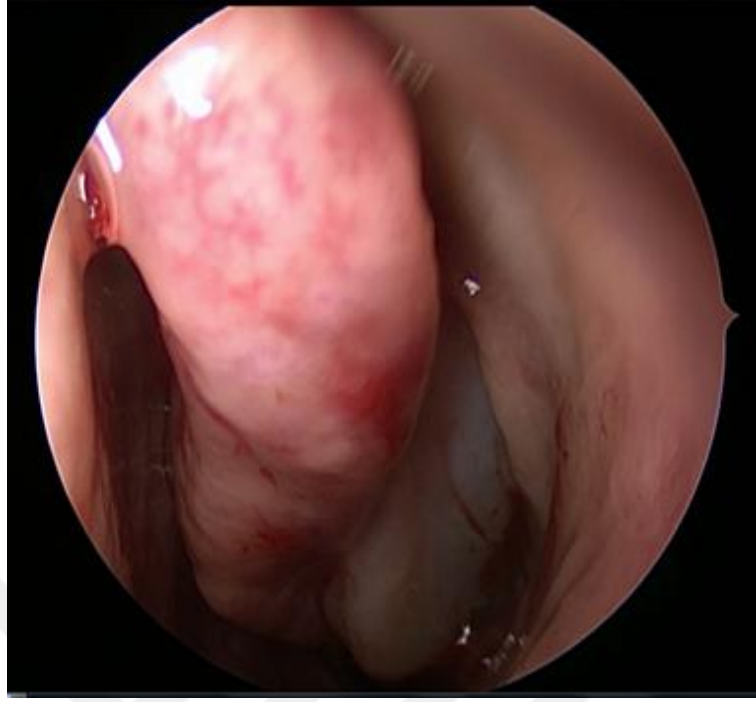
Hastaların demografik bilgileri, klinik ve radyolojik verileri hasta takip formlarına kaydedildi. Kliniğimizde kullanılan nazal polipozis hasta takip formu Ek 4'te gösterilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen nazal polipli KRS hastaların endoskopik değerlendirme sonuçları Lund-Kennedy (LK) skorlama sistemi ile her nazal pasaj için 0-10 puan verilerek endoskopik muayene sonuçları her hasta için 0 ile 20 arasında puan ile medikal tedavi öncesi ve sonrası değerlendirildi ve veriler kaydedildi. LK evreleme sistemin güvenilirliği birçok çalışmada gösterilmiştir (37, 56). Lund-Kennedy endoskopik evreleme sistemi Tablo 4'te, evreleme örnekleri ise Resim 1 ve 2'de gösterilmiştir.

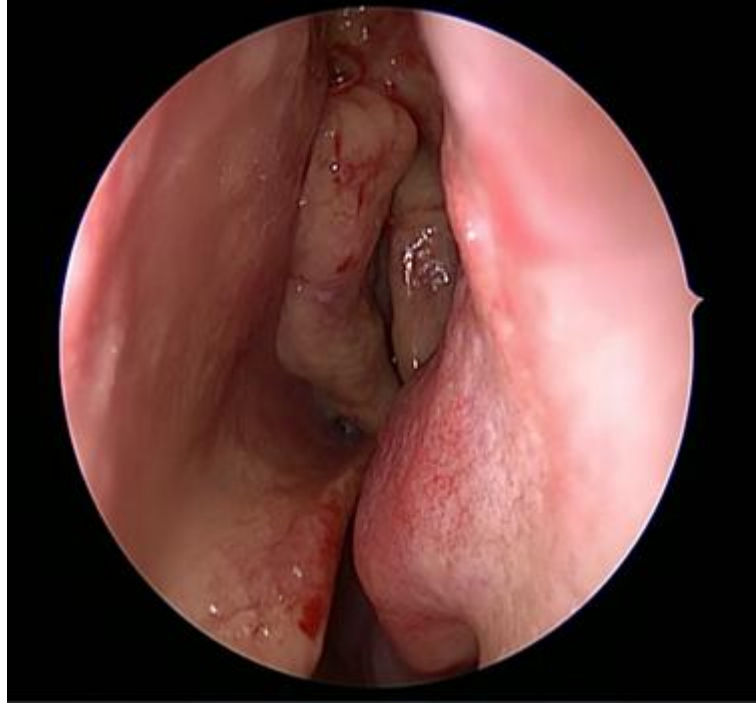
PDF Eraser Free

Tablo 4. Lund-Kennedy endoskopik evreleme sistemi (56): Her tarafın her parametresi için ayrı puan verilir ve sonunda hastanın endoskopik evrelemesi 0 ile 20 arasında toplam puan verilerek değerlendirilir.

Parametre	Puan
Polipler	0 = polip yok 1 = orta meaya sınırlı polipler 2 = orta mea dışına ilerlemiş polipler
Ödem	0 = ödem yok 1 = hafif ödem 2 = ileri ödemi
Akıntı	0 = akıntı yok 1 = hafif akıntı 2 = şiddetli akıntı
Fibröz	0 = fibröz yok 1 = hafif fibröz 2 = belirgin fibröz
Kurutlanma	0 = kurutlanma yok 1 = hafif kurutlanma 2 = şiddetli kurutlanma



Resim 1. Nazal polipli hastanın endoskopik görüntüsü, sol nazal pasaj: Toplam Lund Kennedy endoskopik evreleme skoru – 10 puan.



Resim 2. Nazal polipli hastanın endoskopik görüntüsü, sol nazal pasaj: Toplam Lund Kennedy endoskopik evreleme skoru – 8 puan.

Tüm hastalara steroid tedavisi öncesi ve sonrası 0.625 mm kesitli kontrastsız paranazal sinüs BT çekildi ve radyolojik görüntüleme sonuçları Lund-Mackay (LM) evreleme sistemine göre değerlendirilerek verileri kaydedildi (37). Lund Mackay evreleme sistemi Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. Lund-Mackay radyolojik evreleme sistemi

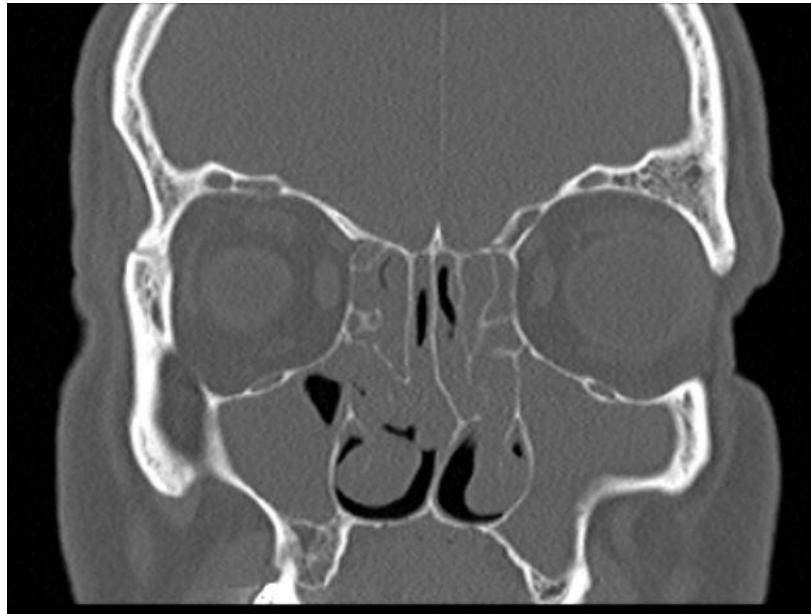
Sinüs	Sağ	Sol
Frontal	0-2	0-2
Anterior Etmoid	0-2	0-2
Posterior Etmoid	0-2	0-2
Maksiller	0-2	0-2
Sfenoid	0-2	0-2
Osteomeatal Kompleks	0 veya 2	0 veya 2

Paranasal sinüs BT koronal kesit görüntülerindeki her sinüsün doğal görünümü- 0, kısmi opasifikasyonu-1, total opasifikasyonu 2 puanla değerlendirildi. Osteomeatal kompleksin doğal görünmesi 0 olarak değerlendirilirken herhangi derecede tutulu olması 2 puanla değerlendirildi. LM evreleme sisteminde sağ ve sol taraflar için ayrı ayrı en fazla 12 olmak üzere maksimum derecelendirme 24 puan olarak verildi.

Resim 3, 4 ve 5'te çalışmamıza dahil edilen ve steroid tedavisi öncesi Lund Mackay paranazal BT skoru 19 olan hastanın paranazal BT koronal kesit görüntüleri gösterilmiştir.



Resim 3. Steroid tedavisi öncesi Lund Mackay BT puanı 19 olarak hesaplanan hastanın paranasal sinüs BT koronal kesit görüntüsü



Resim 4. Steroid tedavisi öncesi Lund Mackay BT puanı 19 olarak hesaplanan hastanın paranasal sinüs BT koronal kesit görüntüsü



Resim 5. Steroid tedavisi öncesi Lund Mackay BT puanı 19 olarak hesaplanan hastanın paranasal sinüs BT koronal kesit görüntüsü

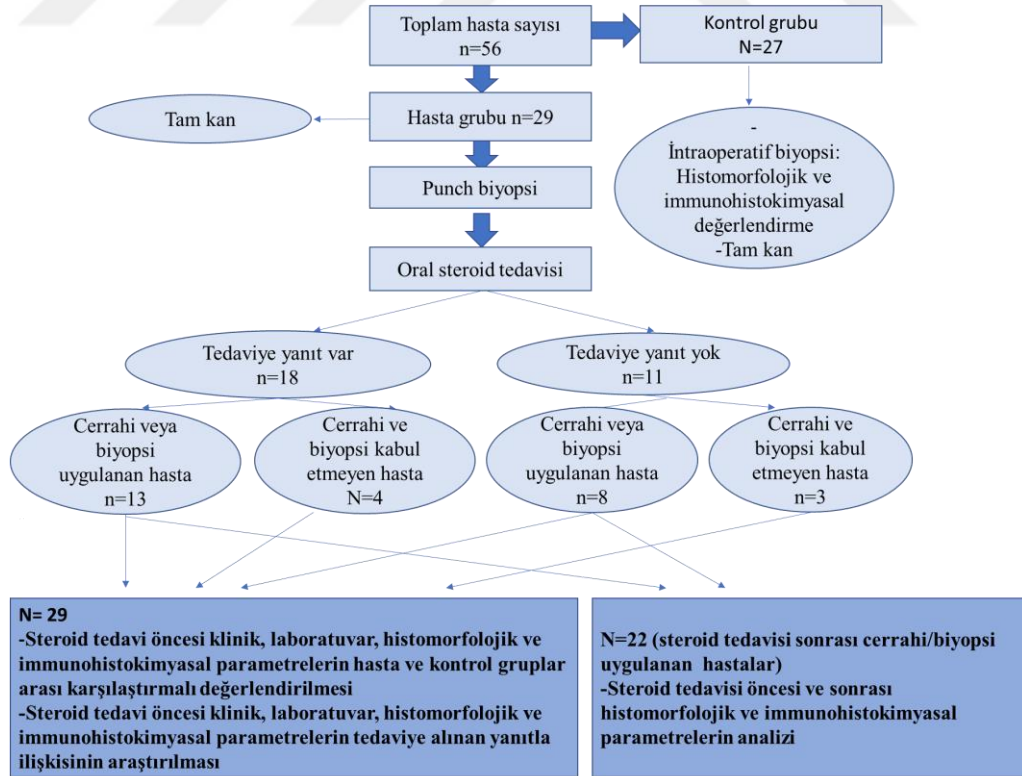
Çalışmaya dahil edilen 29 hastanın anket değerlendirilmesi, endoskopik muayenesi, tam kan değerleri ve paranasal sinüs BT görüntüleme sonrası lokal anestezi altında nazal polip dokusundan punch biyopsi alınarak histopatolojik inceleme için Patoloji Kliniğine gönderildi. Ardından sistemik steroid tedavisi tüm hastalara şu şekilde verildi: Oral Prednol ilk hafta 32 mg/gün, ikinci hafta 16 mg/gün. Steroid tedavi süresi boyunca hastalara profilaktik amaçla Esomeprasol 40 mg/gün oral tablet verildi ve tuzsuz/şekersiz diyet önerildi. Steroid tedavisini tamamlayan hastalar tekrar anket değerlendirilmesi sonrası endoskopik olarak değerlendirildi ve paranasal sinüs BT'leri çekildi. İki haftalık steroid tedavisi sonrası cerrahi endikasyonu olan ve cerrahi tedaviyi kabul eden 11 (%38) hastaya ESC uygulandı. Polipoid lezyonları tam olarak regrese olmayan, ancak cerrahi tedaviyi kabul etmeyen veya cerrahi endikasyonu olmayan toplam 11 (%38) hastadan punch biyopsi alındı. Alınan spesmenler histopatolojik inceleme için Patoloji Kliniğine gönderildi. Steroid tedavisi sonrası biyopsi için yeterli polipoid dokusu izlenmeyen 3 kişi ve medikal tedavi sonrası tam klinik regresyon izlenmeyen, ancak gerek cerrahi tedaviyi gerekse punch biyopsiyi kabul etmeyen 4 kişi, toplam 7 (%24) hastadan tedavi sonrası biyopsi alınmadı. Steroid tedavisi sonrası biyopsi ve/veya cerrahi uygulanmayan hastalar için tedavi öncesi ve sonrası patomorfolojik ve immunohistokimyasal parametrelerin kıyaslanması yapılamadı.

Tedaviye yanıt Hopkins ve arkadaşların çalışma sonuçlarına dayanarak hastanın SNOT-22 skorunda en az 8.9 puan azalma olarak belirlendi (57). Tedaviye alınan klinik yanıtı göre tedavi sonrası hastalar 2 gruba ayrıldı: Tedaviye yanıt alınan 18 (%62,1) ve yanıt alınmayan 11 (%37,9) hasta.

Kronik rinosinüziti olmayıp konka bulloza rezeksiyonu ve/veya alt konka küçültmesi yapılan 27 hasta kontrol grubuna dahil edildi: Çıkarılan orta ve alt konka mukozal dokuları histopatolojik incelemeye gönderildi. Tüm punch biyopsiler ve cerrahiler Dr. Cem Saka ve Dr. Madamin Badirshaev tarafından uygulandı. Histopatolojik incelemeler tek bir Tıbbi Patoloji uzmanı Dr. Sehal Arslankoz tarafından gerçekleştirildi. Çalışmanın kontrol grubuna dahil edilen tüm 27 hastadan da yazılı onam alındı.

Hasta ve kontrol grubuna dahil edilen kişilerden tedavi ve/veya cerrahi müdahale öncesi çalışılan tam kan sonuçlarında periferik kan eozinofil değerleri görüldü ve kaydedildi.

Çalışmanın aşamalarının planı ve hasta dağılımı Resim 6'da özetlenmiştir

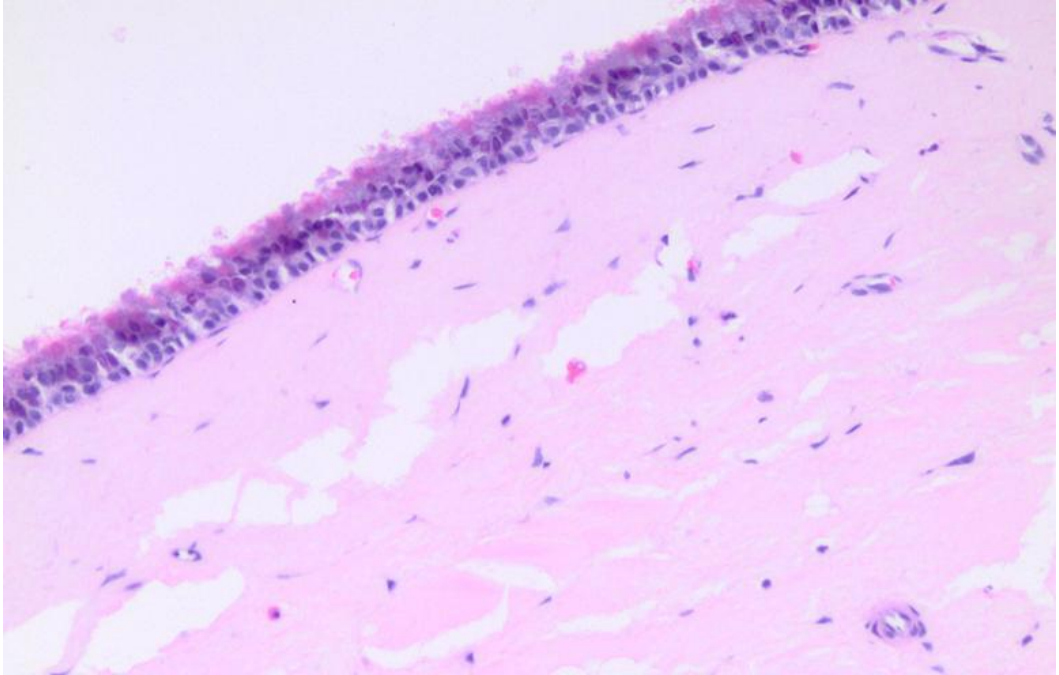


Resim 6. Çalışmanın aşamaları ve hasta dağılımı

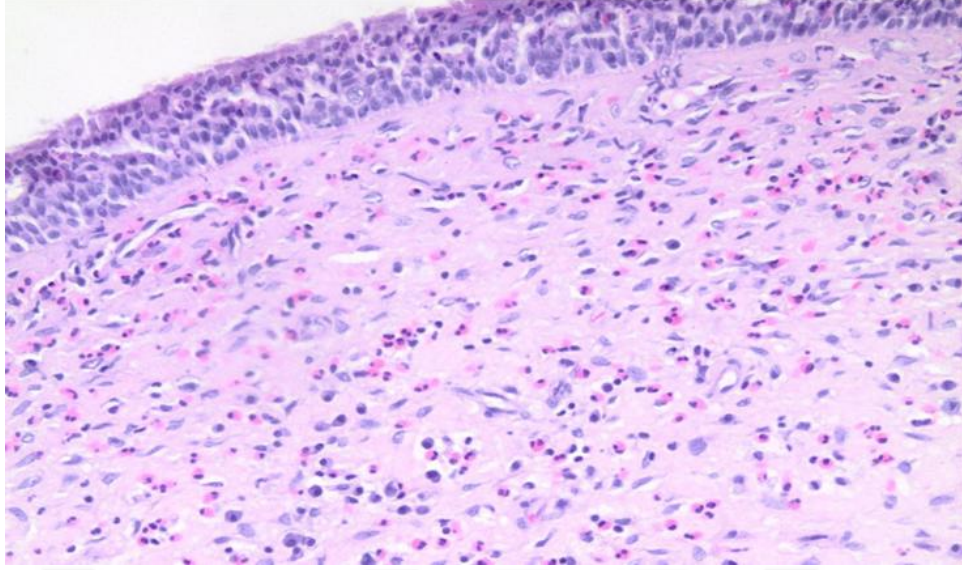
3.3. HİSTOMORFOLOJİ

Hasta grubundaki 29 hasta ile kontrol grubundaki 27 hastaya ait toplam 77 biyopsi materyali %10'luk formaldehit solüsyonu içerisinde tespit edilerek parafine gömüldü. Her bir dokudan 5 mikron kalınlığında kesitler elde edildi ve hematoksilin/eosin (H&E) ile boyanarak ışık mikroskobu (OLYMPUS BX53) altında incelendi.

Hasta ve kontrol gruplarına ait tüm biyopsi materyallerinin H&E incelemesinde enflamatuar hücre yoğunluğu değerlendirildi. Enflamatuar hücre yoğunluğu iki gruba ayrılarak kategorize edildi. Birinci grupta enflamasyon yok veya minimal: Bir büyük büyütme alanında enflamatuar hücre sayısı ≤ 10 (Resim 7), ikinci grupta ise orta veya yoğun enflamasyon: Bir büyük büyütme alanında enflamatuar hücre sayısı >10 (Resim 8).



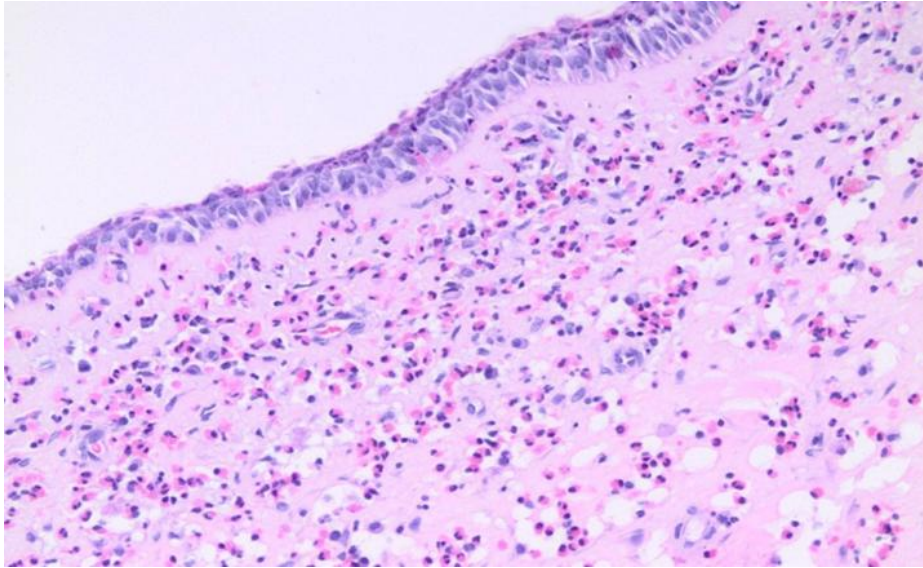
Resim 7. Polipoid doku stromasında minimal enflamasyon.



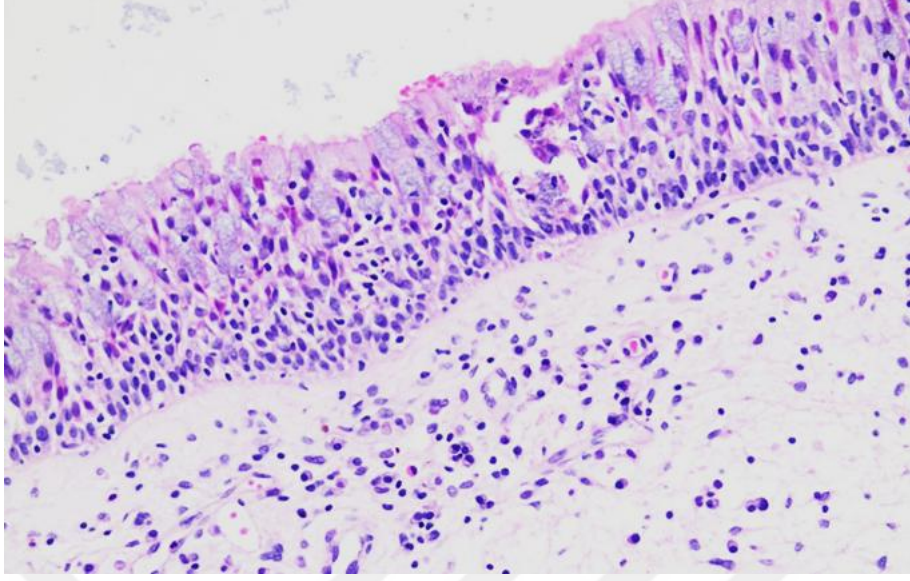
Resim 8. Polipoid doku stromasında yoğun enflamasyon.

Enflamatuar reaksiyonun baskın hücre komponenti ayrı ayrı kaydedildi ve iki ayrı kategoride değerlendirildi:

1. Eozinofil/nötrofil baskın grup: Bir büyük büyütme alanında enflamatuar hücrelerin %50'den fazlası eozinofil ve/veya nötrofil (Resim 9).
2. Lenfoplazmositer hücrelerden baskın grup: Bir büyük büyütme alanında enflamatuar hücrelerin %50'den fazlası plazma hücresi ve/veya lenfosit (Resim 10).



Resim 9. Nazal polip dokusunda stromada eozinofil/nötrofilden baskın enflamatuar yanıt.



Resim 10. Nazal polip dokusunda stromada lenfoplazmasiter hücrelerden baskın yanıt

Histomorfolojik bulguların hasta ve kontrol grupları arasında; steroid tedavisi öncesi ve steroid tedavisi sonrası alınan örnekler arasında farklılık gösterip göstermediği ile bu bulguların steroid tedavisine yanıtla ilişkili olup olmadıkları araştırıldı.

3.4. DOKU MİKRO DİZİNLERİNİN HAZIRLANMASI

Hasta grubunda yer alan 29 hastanın 28'inin primer biyopsi materyalinden, tedavi sonrası kontrol biyopsi yapılan 21 hastanın biyopsi materyalinden ve kontrol grubuna ait 27 biyopsi materyalinden temsili birer örnek alınarak doku mikro dizin blokları hazırlandı. Hasta grubundaki bir hastanın biyopsi materyalinde yeterli doku elde edilemediğinden bu hastaya ait biyopsi dokusu mikro dizinlerine dahil edilemedi.

Çalışmaya dahil edilen her spesmen için H&E kesitlerinden lezyonu temsil eden alan seçilerek işaretlendi. Bu işaretlere kesitlerin parafin bloklarında karşılık gelen alanlardan 3 mm çaplı dokular elde edilerek 4 adet doku mikro dizin bloğu oluşturuldu. Her mikro dizine kontrol maksatlı 1 adet insan dokusu sistematik bir düzende ilave edildi. Oluşturulan bloklardan (+) yüklü lamlara, immünohistokimyasal çalışmalar için 5 mikrometre kalınlıkta kesitler alındı.

3.5. İMMÜNOHİSTOKİMYASAL İNCELEME

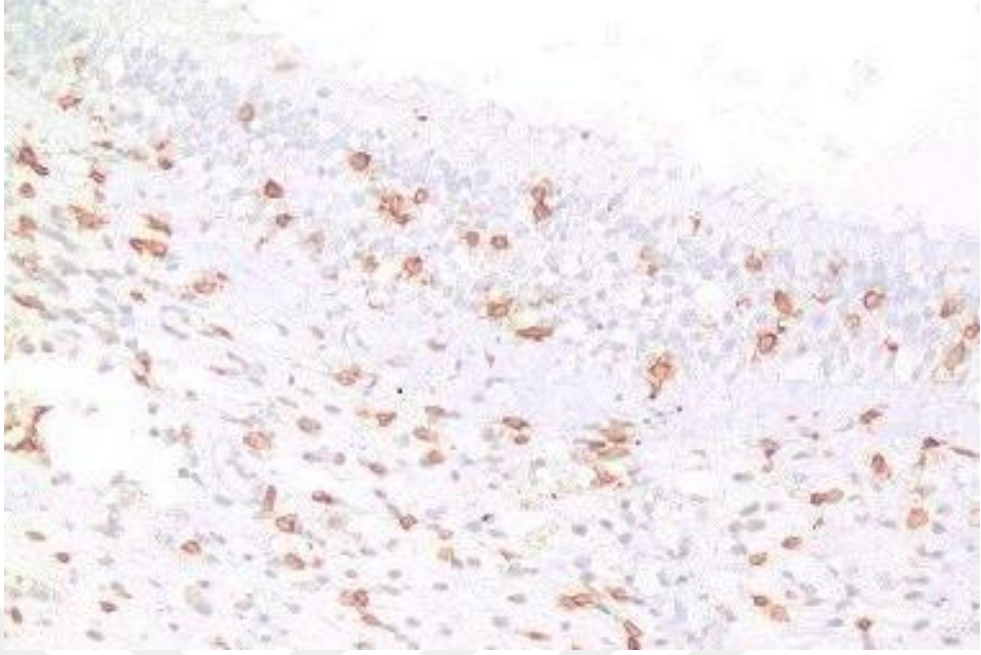
CD3, PD-1, PD-L1 ve PD-L2 ekspresyonları immünohistokimyasal boyamalarla değerlendirildi.

Kullanılan antikorların özellikleri Tablo 6'da verilmiştir. Dilüsyonlar ve optimum boyama tekniği uygun pozitif ve negatif kontroller kullanılarak ayarlandı. Formalin tespitli parafin gömülü dokulardan elde edilen 5 mikron kalınlığındaki kesitlere, üretici firmanın önerileri göz önüne alınarak standart immünohistokimyasal boyama tekniği uygulandı: Boyamalar Ventana Benchmark XT marka cihazda otomatize olarak çalışıldı.

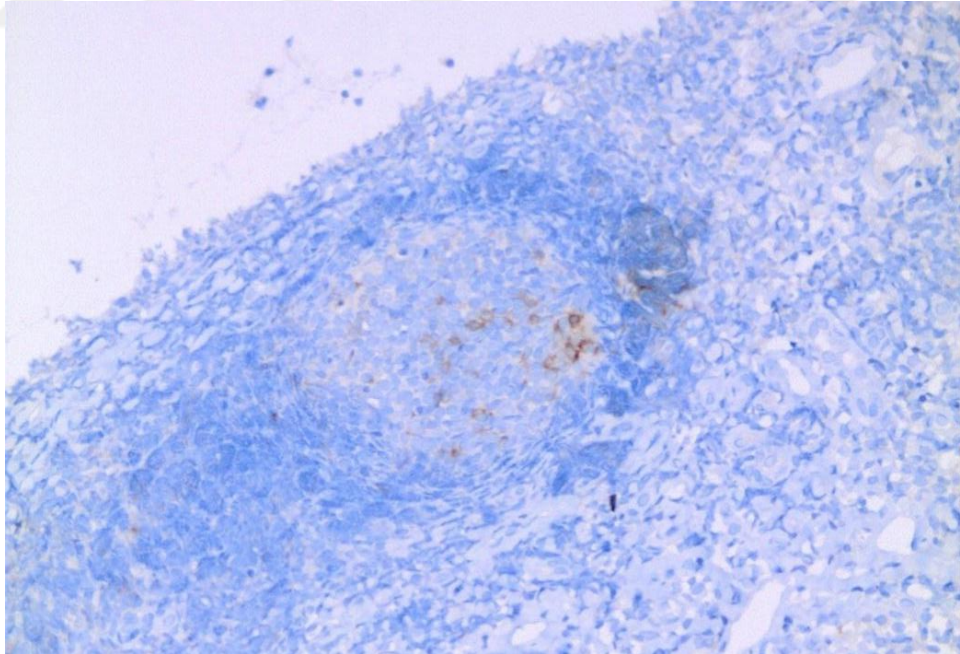
Tablo 6. Çalışmada kullanılan antikorların özellikleri.

Antikor	Sağlayıcı	Klon/ Katalog No	Dilüsyon	Antijen açığa çıkarma
CD3	ROCHE	2GV6	Kullanıma hazır	CC2
PD1	GeneTex	GTX20256	1:100	CC2
PD-L1	GeneTex	GTX103763	1:100	CC2
PDL2	GeneTex	GTX85449	1:400	CC2

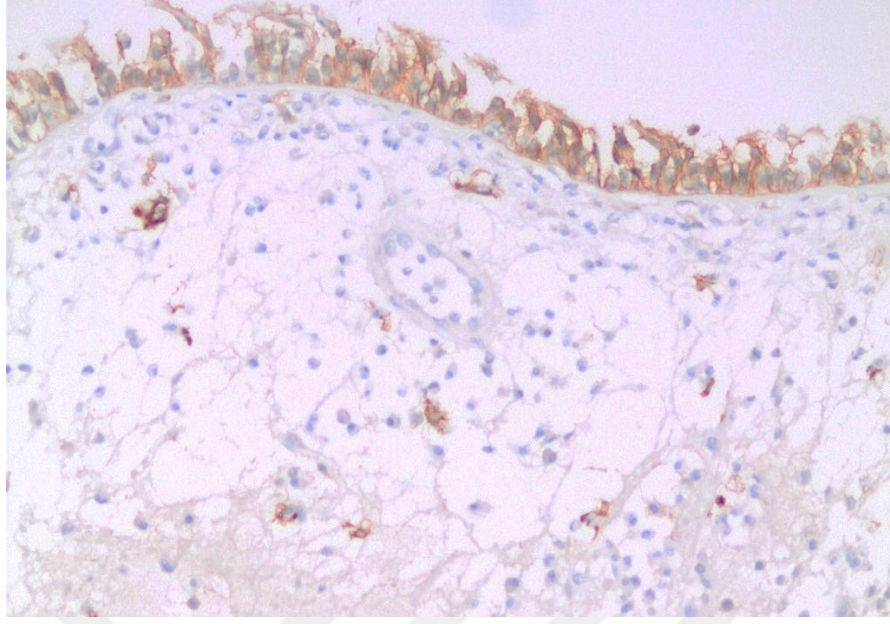
İmmünohistokimyasal boyamaların sonuçları değerlendirilirken 20x objektif kullanıldı. Her bir belirteç için uygun boyanma paterni (nükleer, sitoplazmik) göz önüne alındı. İmmünohistokimyasal belirteçlerin boyanma paternleri Resim 11, 12 ve 13'te gösterilmiştir.



Resim 11. İntraepitelyal ve stromadaki lenfoid hücrelerde sitoplazmik CD3 ekspresyonu.



Resim 12. Germinal merkezler içerisindeki lenfoid hücrelerde sitoplazmik PD1 ekspresyonu.



Resim 13. Yüzey epitel hücrelerinde ve stromadaki hücrelerde sitoplazmik PD-L1 ekspresyonu.

PD-L2 antikoru güvenilir bir sonuç alınabilecek şekilde çalıştırılmadığı için dokularda PD-L2 ekspresyonu değerlendirilemedi.

3.6. VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Yapılan immünohistokimyasal çalışmalarda belirteçlerin hasta grubu ve kontrol grubundaki ekspresyon durumu ile steroid tedavisi öncesi ve steroid tedavisi sonrası ekspresyon durumları yanı sıra steroid tedavisine yanıtla ilişkili olup olmadığı değerlendirildi.

Histomorfolojik bulgular hasta ve kontrol gruplar arasında karşılaştırıldı. Ayrıca hasta grubunda histomorfolojik bulguların steroid tedavisi etkisi ile değişimi ve steroid tedavisine alınan yanıtla ilişkileri araştırıldı.

Periferik kan eozinofil değerleri hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırıldı. Hasta grubunda tedavi öncesi eozinofil değerleri ve steroid tedaviye yanıt arasında ilişki araştırıldı.

Demografik veriler hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırıldı ve hasta grubunda steroid tedaviye alınan yanıtla ilişkileri araştırıldı.

Hasta grubunda Lund-Kennedy, Lund Mackay, SNOT-22 ve RSDI skorların steroid tedavisi ile değişimi analiz edildi ve bu parametreler ile steroid tedaviye alınan klinik cevap arasında ilişki araştırıldı.

3.7. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Bağımsız gruplar karşılaştırılırken parametrik varsayımlar sağlandığında iki grup için t-testi, grup sayısı ikiden büyük olduğunda ise tek yönlü varyans analizi kullanıldı. Parametrik varsayımlar sağlanmadığı takdirde iki grup için Mann-Whitney U-testi, grup sayısı ikiden büyük olduğunda ise Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Nitel değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesinde Pearson Ki-kare ve Fisher'in kesin testi kullanıldı. Tek değişkenli analizler için anlamlılık düzeyi 0,05 olarak belirlenirken çok değişkenli analizlerde modele giriş kriteri 0,25 olarak belirlendi. İstatistiksel analiz için Windows için SPSS 15.0 programı kullanıldı.

4. BULGULAR

4.1. DEMOGRAFİK VERİLER

29 hastayı kapsayan hasta grubunun yaş ortalaması 47 (min:20-maks:64, Interquartile Range (IR) = 19)'ydi; Kontrol grubunda ise 27 hasta olupbu hastaların yaş ortalaması 32 (min:21 – maks: 49, IR = 12)'ydi.

Steroid tedavisi uygulanan 29 hastadan 18 (%62) hastada klinik yanıt alındı, 11 (%38) hastada ise klinik yanıt alınmadı.

Çalışmaya hasta grubuna dahil edilen hastaların %79,3'ü erkek, %20,7'si kadın olup tedaviye yanıt ile cinsiyet arasında ilişki saptanmadı ($p=0.646$).

Sigara kullanımı öyküsü olan 17 hastanın 10'u (%58,8) tedaviye yanıt vermiş olup, 7 (%41,2)'si tedaviye yanıt vermemiştir, tedaviye yanıt veren ve vermeyen grup karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.717$).

4.2. STEROİD TEDAVİSİ ÖNCESİ VERİLERİN ANALİZİ VE HASTA VE KONTROL GRUPLAR ARASI KARŞILAŞTIRILMASI (Tablo 7)

4.2.1. Yaş

Hasta grubu ile kontrol grubunun yaşları karşılaştırıldığında hasta grubunun yaş ortalaması daha yüksek olup fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$) (Tablo 7).

4.2.2. Periferik Kandaki Eozinofil Seviyesi

Periferik kandaki eozinofil sayısının hasta grubundaki ortalama seviyesi kontrol grubuna göre daha yüksektir ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,005$) (Tablo 7).

4.2.3. Histomorfoloji

4.2.3.1. Enflamatuar yanıt

Kontrol grubunda yer alan 27 hastadan 26'sında enflamatuar yanıtın şiddeti değerlendirilebilmiş olup 26 kişinin 14 (%53,8)'ünde, hasta grubunda yer alan 29 hastanın 26 (%89,7)'sında orta/şiddetli enflamatuar yanıt gözlenmiştir. Orta/şiddetli enflamatuar yanıt hasta grubunda daha sık izlenmekte olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,005$) (Tablo 7).

4.2.3.2. Baskın enflamatuar hücre komponenti

Hasta grubunda eozinofil/nötrofilden baskın enflamatuar yanıt daha sık izlenirken kontrol grubunda lenfoplazmositten baskın yanıt daha sık olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$) (Tablo 7).

4.2.4. İmmunohistokimya

4.2.4.1. CD3+ lenfosit sayısı

İntraepitelyal alanda izlenen CD3 pozitif lenfoid hücrelerin sayısı kontrol grubunda yer alan 27 hastanın 25'inde, hasta grubunda yer alan 29 hastanın 28'inde değerlendirildi. Kontrol grubu ile hasta grubunda intraepitelyal alanda CD3 pozitif hücre sayıları karşılaştırıldığında kontrol grubunda pozitif hücre sayısı daha fazla olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,012$) (Tablo 7).

Subepitelyal alanda lenfoid hücrelerin CD3 ekspresyonu kontrol grubunda yer alan 27 hastanın 25'inde, hasta grubunda yer alan 29 hastanın 28'inde değerlendirildi. Kontrol grubu ile hasta grubunda subepitelyal alandaki CD3 pozitif hücre sayıları karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,841$) (Tablo 7).

4.2.4.2. PD-L1 ekspresyonu

Kontrol grubu ile hasta grubu karşılaştırıldığında PD-L1'in stroma içerisindeki hücrelerde ekspresyonu hasta grubundan daha yüksek olup fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,001) (Tablo 7).

Kontrol grup ile hasta grubu karşılaştırıldığında PDL1'in yüzey epitel hücrelerinde ekspresyonu hasta grubunda daha yüksek ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,139) (Tablo 7).

4.2.4.3. PD-1 ekspresyonu

PD-1 ekspresyonu lenfoid follikül izlenen hastalarda germinal merkezler içerisinde saptandı. Gerek kontrol grubunda gerekse hasta grubunda stromada ve/veya epitelde PD1 pozitif hücre izlenmedi.

Tablo 7. Hasta ve kontrol grupların demografik, klinik, histomorfolojik ve immunohistokimyasal verilerinin analizi ve gruplar arası karşılaştırılması

Parametre	Hasta grubu (n = 29 hasta)				Kontrol grubu (n= 27 hasta)				P ¹	
	Ortalama/ortanca değeri veya açıklama	IR	Min	Maks	Ortalama/ortanca değeri veya açıklama	IR	Min	Maks		
Yaş	47	19	20	64	32	12	21	49	<0,001	
Kan eozinofil, sayısı, x10 ³	0,3	0,3	0	1,0	0,12	0,2	0	0,6	0,005	
Orta/şiddetli enflamatuar yanıt, hasta sayısı	29 (%89,7)				14(%53,8)				0,005	
Baskın enflamatuar hücre komponenti ve hasta sayısı	Eozinofil/ Nötrofil, 23 hastada (%79,03)				Lenfoplazmosit, 23 hastada (%88,5)				<0,001	
CD3+ lenfosit sayısı	1*	4	4	0	19	7	5	1	19	0,012
	2*	75	100	1	300	75	100	25	500	0,841
PD-L1+ hasta sayısı	3*	24 (%87,5)	-	-	-	11 (%42,3)	-	-	-	0,001
	4*	12 (%42,9)	-	-	-	5 (%20,8)	-	-	-	0,139
1: P değerinin anlamlılık düzeyi-0,05 1*: İntraepitelyal planda CD3+ lenfosit sayısı 2*: Subepitelyal planda CD3+ lenfosit sayısı 3*: Stroma içerisindeki hücrelerinde PD-L1 ekspresyonu 4*: Yüzey epitel hücrelerde PD-L1 ekspresyonu Min: Minimum Maks: Maksimum										

4.3. STEROİD TEDAVİSİNİN KLİNİK, HİSTOMORFOLOJİK VE İMMUNOHİSTOKİMYASAL PARAMETRELER ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

4.3.1. Endoskopik, radyolojik ve anket sonuçların değerlendirme sonuçların analizi

Lund Kennedy, Lund Mackay, RSDI ve SNOT-22 skorların tedavi öncesi ve sonrası ortalama değerleri karşılaştırıldığında, steroid tedavi sonrası tüm skorların anlamlı derecede azaldığı görüldü (Tablo 8).

Tablo 8. Steroid tedavisinin klinik, patomorfolojik ve immunohistokimyasal parametreler üzerindeki etkisi

Parametre	Tedavi öncesi ve sonrası ortalama değerler arasındaki fark				P değeri	
	Mean	SD	Min	Maks		
LK *	5,6	4	0	16	<0,001	
LM*	6,66	4,86	3	16	<0,001	
RSDI	17,86	23	23	61	<0,001	
SNOT-22	16,34	23	73	23,94	<0,001	
CD3+ lenfosit sayısı	1*	1,15	4,92	5	13	0,308
	2*	17,45	96,66	150	175	0,429

LK*: Lund Kennedy endoskopik evreleme skoru
LM*: Lund Mackay BT skoru
1*:İntraepitelyal alanda CD3+ ekspresyonu
2*: Subepitelyalalanda CD3+ ekspresyonu

4.3.2. Histomorfoloji

4.3.2.1. Enflamasyon yoğunluğu

Hasta grubunda 21 hastada steroid tedavisi öncesi ve sonrası doku örneklerinde enflamatuar reaksiyonunun şiddeti değerlendirildi. Tedavi öncesi ve sonrası enflamasyonun yoğunluğu açısından anlamlı fark saptanmadı (p=1,00) (Tablo 9).

Tablo 9. Hasta grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası polipoid dokuda enflamasyon yoğunluğunun karşılaştırılması

Hasta sayısı N=21	Enflamasyon yoğunluğu		P
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	
16 (%76,2)	Orta/yoğun	Orta/yoğun	1,00
3 (%14,3)	Orta/yoğun	Yok/minimal	
2 (%9,5)	yok/minimal	Orta/yoğun	

4.3.2.2. Baskın enflamasyon hücre komponenti

Hasta grubunda 21 hastada steroid tedavisi öncesi ve sonrası doku örneklerinde enflamatuar hücre komponenti değerlendirildi. Tedavi öncesi ve sonrası baskın enflamatuar hücre komponenti eozinofil/nötrofillerden oluşmakta olup tedavi öncesi ve tedavi sonrası baskın enflamatuar hücre komponenti açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,508$) (Tablo 10).

Tablo 10. Steroid tedavi öncesi ve sonrası polipoid dokuda baskın enflamatuar hücre komponenti açısından karşılaştırılması

Hasta sayısı N=21	Baskın enflamatuar hücre komponenti		P
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	
11 (%52,4)	Eozinofil/nötrofil	Eozinofil/nötrofil	0,508
1 (%4,8)	Lenfoplazmosit	Lenfoplazmosit	
6 (%28,6)	Eozinofil/nötrofil	Lenfoplazmosit	
3 (%14,3)	Lenfoplazmosit	Eozinofil/nötrofil	

4.3.3. İmmünohistokimya

4.3.3.1. CD3+ lenfosit sayısı

Steroid tedavisi öncesi ve sonrası CD3+ hücre infiltrasyonu 20 hastada değerlendirildi. Tedavi öncesi ve sonrası intraepitelyal alanda CD3+ hücre sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,308$) (Tablo 8).

Tedavi öncesi ve sonrası subepitelyal alanda izlenen CD3+ hücre sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,429) (Tablo 8).

4.3.3.2. PD-L1 ekspresyonu

Hasta grubunda 20 hastada steroid tedavisi öncesi ve sonrası doku örneklerinde PD-L1'in stromal hücrelerde ekspresyonu değerlendirildi. Tedavi öncesi stromal dokularda PD-L1 ekspresyonu ile tedavi sonrası stromal dokularda PD-L1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=1) (Tablo 11).

Hasta grubunda 20 hastada steroid tedavisi öncesi ve sonrası doku örneklerinde PD-L1'in yüzey epitelde ekspresyonu değerlendirildi. Tedavi öncesi yüzey epitelinde PD-L1 ekspresyonu ile tedavi sonrası yüzeyepitelinde PD-L1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=1) (Tablo 11).

Tablo 11. Steroid tedavi öncesi ve sonrası hastaların polipoid dokusunda PD-L1 ekspresyonunun karşılaştırılması

Hasta sayısı N=20	PD-L1 ekspresyonu: Pozitif "+", negatif "- "		P
	Steroid tedavisi öncesi	Steroid tedavisi sonrası	
Stroma hücrelerinde			
14 (%70)	+	+	1,00
1 (%5)	-	-	
3 (%15)	+	-	
2 (%10)	-	+	
Yüzey epitelde			
3 (%15)	+	+	1,00
8 (%40)	-	-	
4 (%20)	+	-	
5 (%25)	-	+	

4.4. TEDAVİ ÖNCESİ KLİNİK, PATOMORFOLOJİK VE İMMUNOHİSTOKİMYASAL PARAMETRELERİN STEROİD TEDAVİYE ALINAN YANITLA İLİŞKİSİ

4.4.1. Yaş

Tedaviye yanıt veren grubun yaş ortalaması tedaviye yanıt vermeyen grubun yaş ortalamasından daha yüksektir ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.023$) (Tablo 12).

4.4.2. Endoskopik, radyolojik ve anket değerlendirme sonuçları

LK skorunun tedavi öncesi değeri ile tedaviye yanıt arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.854$) (Tablo 12).

LM BT skorunun tedavi öncesi ortalama değeri tedaviye yanıt veren grupta tedaviye yanıt vermeyen gruba göre düşük saptanmış olup tedavi öncesi LM BT skoru ile tedaviye yanıt arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p=0,011$) (Tablo 12).

RSDI skorunun tedavi öncesi ortalama değeri tedaviye yanıt veren grupta yanıt vermeyen gruba göre yüksek olup, tedavi öncesi RSDI skorun değeri ile tedaviye yanıt arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcut ($p=0,036$) (Tablo 12).

SNOT-22 skorunun tedavi öncesi ortalama değeri tedaviye yanıt veren grupta yanıt vermeyen gruba göre daha yüksek olup, tedavi öncesi SNOT-22 skorun değeri ile tedaviye yanıt arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcut ($p=0,002$) (Tablo 12).

4.4.3. Kan Eozinofil Seviyesi

Median kan eozinofil değerleri tedaviye yanıt alınan ve alınamayan gruplarda değerlendirildi ve tedavi öncesi periferik kandaki eozinofil değeri ile tedaviye yanıt arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı ($p=0,963$) (Tablo12).

4.4.4. Histomorfoloji

Tedaviye yanıt veren ve tedaviye yanıt vermeyen gruplar arasında enflamasyon şiddeti açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,539$) (Tablo12).

Tedaviye yanıt veren ve tedaviye yanıt vermeyen iki grup arasında baskın enflamatuvar hücre komponenti (eozinofil/nötrofil) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=1$) (Tablo12).

4.4.5. İmmunohistokimya

4.4.5.1. CD3+ lenfosit sayısı

Hasta grubunda yer alan 29 hastadan 28'inde tedavi öncesi CD3+ hücre sayısı değerlendirilebildi. Tedaviye yanıt veren 17 hasta, vermeyen 11 hasta mevcuttu. Tedavi öncesi intraepitelyal alanda 1 büyük büyütme alanında CD3 ile pozitif boyanan hücre sayısı ile tedaviye yanıt arasında ilişki saptanmadı ($p=0,635$) (Tablo 12).

Tedavi öncesi subepitelyal alanda CD3 ile pozitif boyanan hücre sayısı ile tedaviye yanıt arasında ilişki saptanmadı ($p=0,924$) (Tablo 12).

4.4.5.2. PD-L1 ekspresyonu

Hasta grubundaki 29 hastanın 28'inde stromadaki hücrelerde ve yüzey epiteline PD-L1 ekspresyonu değerlendirilebildi. Tedaviye yanıt veren 17 hasta, vermeyen 11 hasta mevcuttu.

Stroma hücrelerinde tedavi öncesi PD-L1 ekspresyonu ile tedaviye yanıt arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p=0,132$) (Tablo 12).

Yüzey epiteline tedavi öncesi PD-L1 ekspresyonu ile tedaviye yanıt arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p=0,705$) (Tablo 12).

Tablo 12. Tedavi öncesi klinik, patomorfolojik ve immunohistokimyasal parametrelerin steroid tedaviye alınan yanıtla ilişkisi

Parametre	Tedaviye yanıt veren grup (n=18)				Tedaviye yanıt vermeyen grup (n=11)				P değeri	
	O.D.* veya açıklama	±SS*	Min	Maks	O.D. veya açıklama	±SS	Min	Maks		
Yaş	49,72	9,96	30	64	39,18	13,62	20	62	0,023	
LK**	10,89	2,65	6	16	11,09	3,15	8	16	0,854	
LM*	16,11	4,58	8	24	20,36	3,04	16	24	0,011	
RSDI	67,50	23,86	18	112	48,36	20,32	17	75	0,036	
SNOT-22	57,78	14,25	37	88	38,27	15,88	17	68	0,002	
Kan eozinofil değer x10 ³	0,3	0,2 (İR*)	0	0,6	0,3	0,3 (İR)	0,1	1,0	0,963	
Enflamasyon şiddeti orta/yoğun olan hasta sayısı	8 (%44,4)	-	-	-	9 (%81,8)	-	-	-	0,539	
Baskın enflamatuvar hücre komponenti eozinofil/nötrofil olan hasta sayısı	14 (%77,8)	-	-	-	9 (%81,8)	-	-	-	1,00	
CD3+ lenfosit sayısı	S/E*	50,00	125	1	300	75,00	61,7	25	200	0,924
	İ/E*	4,00	4	0	19	3,00	3	1	12	0,635
PD-L1+ hasta sayısı	Stroma hücreleri	13 (%76,5)	-	-	-	11 (%100)	-	-	-	0,132
	Yüzey epitel	10 (%58,8)	-	-	-	4 (%36,4)	-	-	-	0,705
O.D.*: Ortalama/ortanca değer SS: Standart sapma Min: Minimum, Maks: Maksimum S/E: Subepitelyal İ/E: İntraepitelyal										

5. TARTIŞMA

Kronik rinosinüzitte mukosilyer klirensi etkileyen hastalıklar veya anatomik anomaliler, astım ve/veya aspirin intoleransı, immün dengesizlikler hastalığının klinik seyirini, tedaviye alınan cevabı, histomorfolojik ve immunohistokimyasal özellikleri ve prognozu önemli ölçüde etkilemektedir (2, 23, 34). Bundan dolayı çalışma sonuçlarını etkileyebilecek ek faktörlerden kaçınmak adına “Materyal-Metod” bölümünde belirtilmiş dışlama kriterlerine uyarak 29 nazal polipli KRS tanısı konulan hasta çalışma dışı bırakıldı. Atopik hastalarda, atopik olmayan bireylere göre doku eozinofil infiltrasyonunun, kan IgE ve IL-8 değerlerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (58). Ayrıca Won ve ark. yaptıkları çalışmada nazal polipli KRS’ e sıklıkla erişkin (>18 yaş) ve/veya geç başlangıçlı (40 yaş sonrası) astımın eşlik ettiğini göstermişler (59). Wen ve arkadaşları yaptıkları çalışmada PD-1 ve PD-L1 ekspresyonlarının allerjik rinitli hastalarda, kontrol grubuna göre yüksek saptadıklarını belirtmişler (60). Klinik, histomorfolojik ve immunohistokimyasal sonuçların etkilenmemesi için lokal enflamasyon bulguları genellikle daha şiddetli seyreden allerjik rinit, astım öyküsü olan hastaların çalışma dışı bırakılmasına özen gösterildi.

Çalışmamızın primer amacı, polipoid dokularda PD-1, PD-L1 ve PD-L2 ekspresyonunun normal nazal mukozadan farklı olduğunu ortaya koymak ve bu reseptörlerin oral steroid tedaviye yanıtla ilişkisinin olup olmadığını araştırmaktır. Çalışmamızda polipoid dokuda stroma hücrelerinde PD-L1 ekspresyonunun kronik sinüziti olmayan bireylerin sağlıklı nazal mukozasına göre daha yüksek eksprese olduğu gösterildi. Ancak steroid tedavisinin nazal polipli KRS’in tedavisindeki etkinliği çalışmamızda gösterilmesi ile birlikte PD-L1 ekspresyonunun steroid tedavi sonrası değişmediği saptandı ve PD-L1 ekspresyonunun steroid tedaviye alınan yanıtla ilişkisi gösterilemedi. PD-1 ve PD-L2 ekspresyonu açısından güvenilir sonuçlar alınamadığından dolayı bu parametreler değerlendirmeye alınmadı.

Nazal polipli KRS tanısı konulan hastalarda PD-1, PD-L1 ve PD-L2 ekspresyonunu ele alan literatürde 3 çalışma mevcuttur. Krohn I ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada nazal polipli KRS hastalarında kontrol grubu

hastalarına göre PD-1 ekspresyonu daha yüksek, PD-L1 ve PD-L2 ise daha düşük saptanmış; PD-1 ekspresyonunun hastalığın şiddeti ve İnterlökin-5'in ekspresyonu ile bağlantılı olduğu ama atopiden bağımsız olduğu ortaya konulmuş (1). Aynı zamanda allerjik hasta grubunda PD-1 ve PD-L1 overekspresyonunun izlendiğini ileri süren çalışma da mevcuttur (60). Zhang ve arkadaşların yaptığı ve 17 nazal polipozisli hastayı dahil ettikleri çalışmada PD-1 eksprese eden T-lenfositlerin hasta grubun polip doku örneklerinde hasta ve kontrol grupların hastalarının periferik kanlarından hazırlanmış lenfosit örneklerindeki orandan daha fazla olduğunu göstermişler (6). PD-1 ve ligandlarının overekspresyonu periferik immün toleranstan sorumlu tutularak bu molekül ve ligandların inhibisyonu antitümör cevapları şiddetlendirebilmekte, stimülasyonu ise aşırı otoimmün cevapları azaltabilmektedir (61). Bazı malignitelerin (melanom, tükrük bezi tümörleri) patogenezinde biyolojik etkileri detaylı bir şekilde ortaya konulmuşken PD-1 ve ligandlarının kronik enflamatuvar hastalıklardaki rolü son 10 yıldır dikkat çekmektedir. PD-1 overekspresyonu ve Tümör Nekroz Faktör (TNF) düşük ekspresyonunun periferik dokularda immün toleransı indükleyerek aşırı immün yanıtlardan koruduğuna dair teoriler mevcuttur (62). Mekanizması tam bilinmemekle birlikte İnterlökin-10 (İL-10) depresyonu sayesinde PD-1'in periferik dokularda T hücre proliferasyonunu ve aktivitesini azaltarak immün yanıtları azalttığı düşünülmektedir (63). Çalışmamızda nazal polipli KRS hastaların polipoid dokularında PD-L1 ekspresyonunun daha fazla olması PD-1, PD-L1 ve PD-L2 grubun nazal polipli kronik KRS'in patogenezinde etkisi olduğuna dair görüşleri desteklemektedir: T hücre proliferasyonunun baskılanması sonucu nazal mukozada immün tolerans gelişir, enflamasyon süreci uzar, oluşan kronik persistan enflamasyon sonucu farklılaşmamış immün hücre proliferasyonu, kollajen ve fibrin birikimi başlar. Paranasal sinüslerin ve nazal pasajların mukozası hipertrofiye uğrar ve nazal polipler oluşur. Poliplerin boyutu arttıkça ve aerasyonun ve mukosilyer klirensin daha da kötüleşmesi sonucu kronik enflamasyon süreci daha da şiddetlenir.

Güncel literatür verilerine göre PD-1 ve ligandlarının steroid tedavisi ile ilişkileri önceden hiç değerlendirilmemiştir. Çalışmamızda PD-L1 ekspresyonu ile sistemik steroid tedavisi ile ilişkisi araştırıldı, ancak ikili arasında bağlantı saptanmadı. Çalışmamızda PD-1, PD-L1 ve PD-L2 değerlendirilmesi sadece

immunohistokimyasal yöntemlerle yapıldı ve bu çalışmamızın limitasyonudur: Sonuçları immunohistokimyasal analiz dışında PCR ve/veya akım sitometri ile doğrulayarak, PD-L1 dışında, PD-1 ve PD-L2 ekspresyonlarına ve bu reseptör grubunun steroid tedavisi ile ilişkisine dair daha farklı sonuçlar elde edilmiş olabilirdi. İmmünohistokimyasal değerlendirme yapılabilen hasta sayısının az olması çalışmanın diğer limitasyonudur: Daha fazla hastanın dahil edilmesi değerlendirilen parametreler açısından daha güvenilir sonuçlar elde etmemize yol açabilirdi.

Çalışmamızda immünohistokimyasal değerlendirme içinde CD3+ ekspresyonu da araştırıldı. Kontrol grubun sağlıklı mukoza örneklerinde intraepitelyal CD3+ reseptörlerinin daha yoğun eksprese olduğu saptanmıştır. CD3+ T lenfosit subgruplarının KRS patogeneziindeki rolü araştırılan güncel bir konudur ve bu konu ile ilgili kısıtlı sayıda klinik çalışma mevcuttur. Mitroi çalışmalarında nazal polipli hastalarda CD3+ hücrelerin polipoid dokuda aynı hastanın orta konka mukozasına göre daha yoğun prezente olduğunu saptamışlar (5). İckraht ve arkadaşları yaptıkları çalışmada polipoid dokudaki CD3+ reseptörlerin negatif regulasyonunu göstermişler ve nazal polipli KRS hastalarında polipoid dokuda lenfositlerin farklılaşması inhibe olduğunu ileri sürmüşler (3). Bizim çalışmamızda kontrol grubu olarak rinosinüziti olmayan hastaların sağlıklı nazal mukozasının kullanılması nedeniyle çalışmamızın sonuçları yukarıda belirtilmiş çalışmalara göre daha güvenilir olabilir. Ayrıca hastalarımızın polipoid dokularındaki hücresel proliferasyonun belirgin olması ve aynı zamanda hasta grubunda CD3+ hücrelerin kontrol grubuna göre daha az olması, polipoid dokunun yoğun miktarda bulunan lenfositlerin diferansiyasyonunu negatif etkilemesine bağlı olabilir. Yani nazal polipli KRS hastalarının rinosinüziti olmayan kontrol grubu hastalarına göre stroma hücrelerinde PD-L1 overekspresyonu ile birlikte intraepitelyal CD3+ ekspresyonun daha az olması nazal polipozisin gelişmesinde yetersiz periferik immün yanıtın önemli yeri olduğunu desteklemektedir.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların endoskopik, radyolojik ve laboratuvar bulguları, anket değerlendirme sonuçları, histomorfolojik ve immünohistokimyasal bulguları detaylı analiz edildi.

Periferik dokularda eozinofil infiltrasyonu ve periferik kandaki eozinofil sayısı hastalığın etyopatogenezi, klinik seyri ve tedavi planı açısından önemlidir (64, 65). Japonya’da yapılan 15 merkezli retrospektif çalışmada hastaların polipoid dokusundaki ve periferik kandaki (>%5) eozinofil miktarlarının rekkürens açısından bir risk faktörü olduğu belirtilmiş ve nazal polipli KRS’li hastalarını non-eozinofilik, hafif, ileri ve şiddetli eozinofilik nazal polipli KRS olarak gruplara ayırmışlar; ayrıca dokuda eozinofil infiltrasyonun artması ile prognozun kötüleştiğini ileri sürmüşler (66). Chen ve arkadaşları retrospektif kohort çalışmalarında periferik kanda eozinofil seviyesinin nazal polipli KRS açısından risk faktörü olduğunu belirtmişler (15). Bizim çalışmamızda hasta grubun periferik kan eozinofil seviyesinin ortalaması kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır ve bu veri güncel literatürle uyumludur. Ancak sıklıkla nazal polipozis allerjik astım ve allerjik rinitle birlikte karşımıza çıksa da (14, 67) allerjik hastalıkların tartışılmaz belirteci olan periferik kan eozinofil seviyesi ile oral steroid tedavisine alınan yanıt arasında çalışmamızda ilişki saptanmamıştır.

Histomorfolojik değerlendirmede nazal polipli KRS tanılı hastalardan oluşan hasta grubunda, KRS tanısı olmayıp sağlıklı nazal mukozasından örnekleme yapılan kontrol grubuna göre daha sık orta/şiddetli enflamatuvar yanıt izlenmiştir. Hasta grubunda eozinofil/nötrofillerden baskın enflamatuvar yanıtın kontrol gruba göre daha sık izlenmesi güncel literatürle uyumludur: Nazal polipozisin histomorfolojik paterni TH2 sitokin kaskadına bağlı, eozinofiller başta olmak üzere, mikst mononükleer hücreler ve daha az miktarda nötrofillerden oluşan bir immün cevaptır (5). Lou ve arkadaşları derleme çalışmalarında batı kökenli hastalarda daha belirgin olmak üzere nazal polipli KRS hastalarının çoğunda doku eozinofil miktarının belirgin olduğunu, doku eozinofil değerlendirmesindeki referans değerlerin coğrafik ve etnik faktörlere göre değişken olduklarını belirtmişler (68). Guo ve arkadaşları tarafından yapılan retrospektif çok merkezli çalışmada polip dokusundaki eozinofil infiltrasyonunun nazal polipozisin rekürrensi açısından prognostik değer taşıdığı gösterilmiş (69). Çin ve Japonya popülasyonunda nötrofil yoğunluğu belirgin olan poliplere Avrupa ve Kuzey Amerika’ya göre daha sık rastlanmaktadır (70). Plazmositlerin antijenle temas sonucu B lenfositlerden farklılaşmasını dikkate alarak, kontrol grubu hastaların mukozasında lenfoplazmositer yoğunluğun olması sağlıklı nazal mukozanın lokal

immün mekanizmalarının kronik enflame mukozaya göre daha etkin olduğunu işaret ettiği söylenebilir.

Steroid tedavisi öncesi ve sonrası hasta grubuna ait doku örneklerindeki hücre infiltrasyonuna göre enflamasyonun yoğunluğu değerlendirilmiş olup, tedavi öncesi ve sonrası enflamasyon yoğunluğu ve baskın enflamatuvar hücre komponenti açısından, tedaviye yanıt veren ve yanıt vermeyen gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu sonuç nazal polipozisin yoğun sitokin salınımı ile seyreden kronik nazal ve paranazal mukoza enflamasyonu olduğunu tekrar hatırlatmaktadır ve bu enflamasyonun şiddeti ve seyri immün hücre sayısından daha çok sitokinlerin yoğunluğuna bağlıdır. Th2 (Tip 2 yardımcı T hücreleri) hücre grubu tarafından üretilen ve lokal enflamasyon reaksiyonlarını indükleyen tip 2 sitokinlerin (IL-5, IL-13, TNF) yoğunluğu ve epitel hasarı ve reparasyon süreçlerin sonucu olarak doku remodelingin hücre sayısına göre daha önemli olduğu düşünülmektedir (2, 71, 72). Çalışmamız sonucu elde ettiğimiz verilerle steroid tedavisinin daha çok antiödem ve antienflamatuvar etkileri sayesinde poliplerin klinik regresyonunu sağladığı düşünülebilir. Ama aynı zamanda Tip 2 farklılaşmamış lenfoid hücrelerin (CD45+ lenfositler) eozinofilik poliplerin patogenezindeki rolünü ve bu hücreler ile steroid tedavi sonucu poliplerin regresyonu arasındaki ilişkiyi ileri süren çalışmalar mevcuttur (73, 74). İmmün hücrelerin ve sitokinlerin nazal polipozisin patogenezindeki yerleri ve rolleri ile ilgili ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların yaş ortalaması 47 (min:20-max:64, IR=19)'dir. Güncel literatür verilerine göre Çin ve Güney Kore toplumlarında nazal polipli KRS prevalansı ile yaş arasında bağlantı saptanmamışken, Avrupa ülkelerinde yapılan çalışmalarda hastalığın prevalansı yaşla doğru orantılı olduğu gösterilmiş (2, 75). Güney Kore'de Ahn ve arkadaşları tarafından yapılan diğer çok merkezli kohort çalışmasında ileri yaşın nazal poliposiz riskini arttırdığını gösterilmiş (76). Çalışmamıza dahil edilen hastaların yaş ortalaması güncel literatür verileri ile uyumludur (2, 59, 75). Steroid tedavisine yanıt veren grubun yaş ortalaması yanıt vermeyen gruba göre daha yüksek saptanmıştır. Her ne kadar güncel literatürde nazal polipli KRS'li hastalarda steroid tedavisine cevapla yaş ortalaması arasındaki ilişkiye dair net bir bilgi olmasa da klinik tecrübelerimize göre hastalık genç kişilerde daha

agresif seyretmektedir ve bu durum çalışmamızda daha yaşlı hastalarda steroid tedavisine daha belirgin klinik yanıt almamızla uyumludur. Kontrol grubu hastaların yaş ortalaması hasta grubuna göre küçük saptanmıştır. Kontrol grubuna KRS'i olmayıp konka küçültme ve/veya konka bulloza rezeksiyonu yapılan hastalar randomize olarak dahil edilmiştir. İleri yaş (65 yaş üstü) hastalarda azalmış lokal immün yanıt, epitel atrofisi gibi parafizyolojik durumlar izlenir (77). Ancak çalışmamızdaki hasta grubunun yaş ortalaması 47 (min:20-max:64, IR=19) olduğundan dolayı, her ne kadar hasta ve kontrol grupları arasındaki yaş ortalaması farkı istatistiksel olarak anlamlı olsa da bu farkın histomorfolojik ve immunohistokimyasal boyutta fark oluşturacak kadar büyük olmadığı düşünüldü.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların erkek: kadın dağılımı 4:1 iken, güncel literatürde bu oran yaklaşık 2:1 civarındadır (2). Çalışmamıza dahil edilen hastaların verilerinin analizi sonucu cinsiyet ile tedaviye yanıt arasında anlamlı bir ilişki gösterilemedi ve bu veri güncel literatüre uyumludur. Bu nedenle çalışmamızda hastaların erkek: kadın oranının literatür verilerinden farklı olması klinik, laboratuvar, histomorfolojik ve immunohistokimyasal verileri etkilemediği düşünülmektedir.

Çalışmamızda oral steroid tedavisi sonucu Lund Kennedy ve Lund Mackay RSDİ ve SNOT-22 skorlarının ortalama değerlerinin anlamlı regresyonu hastalığın seyrinde klinik ve radyolojik iyileşme olduğunu göstermiştir. Head ve arkadaşları yaptıkları derlemelerinde antibiyotik ve/veya intranasal steroid tedavisine ek olarak veya tek başına verilen kısa süreli oral steroid tedavisinin nazal polipli KRS semptomlarının şiddetini, poliplerin boyutunu ve paranasal sinüslerde izlenen radyolojik belirtilerin şiddetini azaltabileceğini ileri sürmüşler (78, 79). Martinez-Devesa ve Patiar yaptıkları sistemik derlemede kısa süreli oral steroid tedavisi ile nazal poliplerin boyutlarında objektif küçülme ve nazal semptomlar ile hayat kalitesinde subjektif iyileşmenin elde edildiğini ama bu tedavinin etkinliğinin süresi ve yan etkileri açısından daha detaylı araştırmalara gerek olduğunu vurgulamışlar (80). Poetker ve ark. yaptıkları sistemik derlemede kısa süreli oral steroid tedavisi sonucu subjektif semptomlar ve hayat kalite indekslerinin, endoskopik ve paranasal BT skorlarının iyileştiğini, koku bozukluklarının düzeldiğini ileri süren 16 çalışmayı

değerlendirip bu tedavi seçeneğini nazal polipli KRS'in tedavisinde güçlü bir öneri olarak belirtmişler (81). Sonuç olarak çalışmamızda endoskopik, radyolojik ve anket değerlendirme sonuçların steroid tedavi etkisi ile değişimi sistemik steroid tedavisinin nazal polipli KRS tedavisindeki etkinliği açısından güncel literatür verileri ve klinik tecrübemizle uyumludur.

LK, LM BT, RSDI ve SNOT-22 tedavi öncesi ortalama skorlarının tedaviye yanıtla ilişkileri araştırıldı: LK skoru için ilişki saptanmamışken, tedavi öncesi daha düşük LM BT ve/veya daha yüksek RSDI ve/veya daha yüksek SNOT-22 skorlara sahip olan hastaların steroid tedaviye daha iyi yanıt verdikleri saptandı. Güncel literatürde LM ve RSDI skorların steroid tedaviye yanıt arasında ilişkiyi araştıran çalışmalara rastlanmamaktadır. SNOT-22 skoru için çalışmamızla benzer sonuçları Eperson ve arkadaşları kombine (oral + intranasal) steroid tedavisini kullanarak yaptıkları çalışmalarında göstermişler (82). Tedavi öncesi paranasal sinüs BT bulgularının steroid tedavisine yanıt açısından predektif değerini araştırmak amacıyla yapılmış tek çalışmada sadece olfaktor kleftin opasifikasyonunun bu açıdan prognostik değere sahip olduğu ileri sürülmüş (83).

Oral steroid tedavisinin nazal polipli KRS tedavisinde etkinliği çalışmamızda tekrar gösterilmiştir, ancak araştırdığımız parametreler (kan eozinofil değeri, enflamasyon yoğunluğu, baskın enflamatuar hücre komponenti, CD3 ve PD-L1 ekspresyonu) ile steroid tedaviye yanıt arasında ilişki saptanmadı. Ciddi yan etkileri olabilen sistemik steroid tedavisinin sonuçlarını öngörebilmek için bu hastalıktaki etki mekanizmasına dair ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda nazal polipli KRS hastalarının polipoid dokularında stroma hücrelerinde PD-L1 overekspresyonu ve intraepitelyal hücrelerinde azalmış CD3+ ekspresyonu gösterildi. Düşük doz oral steroid tedavisinin etkinliği gösterilmiş olup, PD-L1 ve CD3+ ekspresyonunun steroid tedavisi ile anlamlı derecede değişmediği görüldü ve bu reseptörlerin ekspresyonu ile steroid tedaviye alınan yanıtla ilişkisi gösterilemedi

Çeşitli sistemik bozukluklar zemininde gelişen kronik bir hastalık olarak nazal polipli KRS zor bir patofizyolojiye sahiptir. Hastaları morbiditesi yüksek cerrahi girişimlerden koruyarak mümkün olduğu kadar hayat kalitelerini yükseltmeyi amaçlayan tedavi protokollerin gelişmesi için daha kapsamlı histomorfolojik ve immunohistokimyasal çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Kortekaas Krohn I, Bobic S, Dooley J, Lan F, Zhang N, Bachert C, et al. Programmed cell death-1 expression correlates with disease severity and IL-5 in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Allergy*. 2017;72(6):985-93.
2. 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;58(Supplement 29):1-464.
3. Ickrath P, Kleinsasser N, Ding X, Ginzkey C, Beyersdorf N, Hagen R, et al. Characterization of T-cell subpopulations in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Allergy & Rhinology*. 2017;8(3):ar. 2017.8. 0214.
4. Pant H, Hughes A, Schembri M, Miljkovic D, Krumbiegel D. CD4+ and CD8+ regulatory T cells in chronic rhinosinusitis mucosa. *American journal of rhinology & allergy*. 2014;28(2):e83-e9.
5. Mitroi M, Albulescu D, Capitanescu A, Docea AO, Musat G, Mitroi G, et al. Differences in the distribution of CD20, CD3, CD34 and CD45RO in nasal mucosa and polyps from patients with chronic rhinosinusitis. *Molecular medicine reports*. 2019;19(4):2792-800.
6. Zhang L, Lin L, Zheng C, Shi G. T-lymphocyte subpopulations and B7-H1/PD-1 expression in nasal polyposis. *Journal of International Medical Research*. 2010;38(2):593-601.
7. Hulse KE, Stevens W, Tan B, Schleimer RP. Pathogenesis of nasal polyposis. *Clinical & Experimental Allergy*. 2015;45(2):328-46.
8. Payne SC, Early SB, Huyett P, Han JK, Borish L, Steinke JW. Evidence for distinct histologic profile of nasal polyps with and without eosinophilia. *The Laryngoscope*. 2011;121(10):2262-7.
9. Kitapçı F, Muluk NB, Atasoy P, Koç C. Nazal polipler. *Van Tıp Dergisi*. 2005;12(3):212-22.
10. Johansson L, Åkerlund A, Melén I, Holmberg K, Bende M. Prevalence of nasal polyps in adults: the Skovde population-based study. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*. 2003;112(7):625-9.
11. Chaaban MR, Kejner A, Rowe SM, Woodworth BA. Cystic fibrosis chronic rhinosinusitis: a comprehensive review. *American journal of rhinology & allergy*. 2013;27(5):387-95.
12. Hamilos DL. Chronic rhinosinusitis in patients with cystic fibrosis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2016;4(4):605-12.

13. Stevens WW, Schleimer RP, Kern RC. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *The journal of allergy and clinical immunology: In practice*. 2016;4(4):565-72.
14. Vizuete JAC, Sastre J, del Cuvillo Bernal A, Picado C, Moragón EM, García JMI, et al. Asthma, rhinitis, and nasal polyp multimorbidities. *Archivos de Bronconeumología (English Edition)*. 2019;55(3):146-55.
15. Chen F, Wen L, Qiao L, Shi Z, Xue T, Chen X, et al. Impact of Allergy and Eosinophils on the Morbidity of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps in Northwest China. *International archives of allergy and immunology*. 2019;179(3):209-14.
16. Wilson KF, McMains KC, Orlandi RR, editors. The association between allergy and chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps: an evidence-based review with recommendations. *International forum of allergy & rhinology*; 2014: Wiley Online Library.
17. Jarvis D, Newson R, Lotvall J, Hastan D, Tomassen P, Keil T, et al. Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: the GA2LEN survey in Europe. *Allergy*. 2012;67(1):91-8.
18. Hansen AG, Helvik A-S, Thorstensen WM, Nordgård S, Langhammer A, Bugten V, et al. Paranasal sinus opacification at MRI in lower airway disease (the HUNT study-MRI). *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2016;273(7):1761-8.
19. Talay F, Kurt B, Gurel K, Yilmaz F, editors. Paranasal computed tomography results in asthma patients: Association between sinus sites and allergen types. *Allergy & Asthma Proceedings*; 2008.
20. Picado C. Aspirin intolerance and nasal polyposis. *Current allergy and asthma reports*. 2002;2(6):488-93.
21. Stevens WW, Peters AT, Hirsch AG, Nordberg CM, Schwartz BS, Mercer DG, et al. Clinical characteristics of patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps, asthma, and aspirin-exacerbated respiratory disease. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2017;5(4):1061-70. e3.
22. Ocampo CJ, Peters AT. Antibody deficiency in chronic rhinosinusitis: epidemiology and burden of illness. *American journal of rhinology & allergy*. 2013;27(1):34-8.
23. García-Rodríguez JF, Corominas M, Fernández-Viladrich P, Monfort JL, Dicenta M. Rhinosinusitis and atopy in patients infected with HIV. *The Laryngoscope*. 1999;109(6):939-44.
24. Bohman A, Juodakis J, Oscarsson M, Bacelis J, Bende M, Naluai ÁT. A family-based genome-wide association study of chronic rhinosinusitis with nasal polyps implicates several genes in the disease pathogenesis. *PLoS One*. 2017;12(12).

25. Oakley GM, Curtin K, Orb Q, Schaefer C, Orlandi RR, Alt JA, editors. Familial risk of chronic rhinosinusitis with and without nasal polyposis: genetics or environment. *International forum of allergy & rhinology*; 2015: Wiley Online Library.
26. Sorri M, Hartikainen-Sorri A, Kärjä J. Rhinitis during pregnancy. *Rhinology*. 1980;18(2):83-6.
27. Başal Y, Günel C, Özkavruk Eliyatkin N, Cesur G, Eryılmaz A. The effect of experimental hypothyroidism on nasal mucosa. *The Turkish Journal of Ear Nose and Throat*. 2018;28(1):21-5.
28. Günel C, Başak HS, Güney E. The relationship between hypothyroidism and rhinitis. *Kulak burun bogaz ihtisas dergisi: KBB= Journal of ear, nose, and throat*. 2010;20(4):163-8.
29. Caughey RJ, Jameson MJ, Gross CW, Han JK. Anatomic risk factors for sinus disease: fact or fiction? *American journal of rhinology*. 2005;19(4):334-9.
30. Korkmaz H, Öcal B, Tatar EC, Tatar I, Özdek A, Saylam G, et al. Biofilms in chronic rhinosinusitis with polyps: is eradication possible? *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2014;271(10):2695-702.
31. Brook I. Microbiology of chronic rhinosinusitis. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2016;35(7):1059-68.
32. Collins M, Pang YT, Loughran S, Wilson J. Environmental risk factors and gender in nasal polyposis. *Clinical Otolaryngology & Allied Sciences*. 2002;27(5):314-7.
33. Včeva A, Đanić D, Včev A, Birtić D, Mihalj H, Zubčić Ž, et al. The significance of *Helicobacter pylori* in patients with nasal polyposis. *Medicinski Glasnik*. 2012;9(2).
34. Bernstein JM. The immuno-histopathology and pathophysiology of nasal polyps. *Nasal polyps: epidemiology, pathogenesis and treatment*. 1997:85-95.
35. Bachert C, Wagenmann M, Hauser U, Rudack C. IL-5 synthesis is upregulated in human nasal polyp tissue. *Journal of allergy and clinical immunology*. 1997;99(6):837-42.
36. Lund V, Kennedy D. Staging and Therapy Group. Quantification for staging sinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*. 1995;167:17-21.
37. Lund VJ, Kennedy DW. Staging for rhinosinusitis. *Otolaryngology-head and neck surgery*. 1997;117(3):S35-S40.
38. 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? *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*. 2007;137(4):555-61.

39. Setticone GA, Lund VJ, Tos M. Nasal polyps: epidemiology, pathogenesis and treatment: Oceanside Publications; 1997.
40. Benítez P, Alobid I, de Haro J, Berenguer J, Bernal-Sprekelsen M, Pujols L, et al. A short course of oral prednisone followed by intranasal budesonide is an effective treatment of severe nasal polyps. *The Laryngoscope*. 2006;116(5):770-5.
41. Hwang SH, Seo JH, Joo YH, Kang JM. Does the preoperative administration of steroids reduce intraoperative bleeding during endoscopic surgery of nasal polyps? *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 2016;155(6):949-55.
42. Van Zele T, Gevaert P, Holtappels G, Beule A, Wormald PJ, Mayr S, et al. Oral steroids and doxycycline: two different approaches to treat nasal polyps. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010;125(5):1069-76. e4.
43. Yamada T, Fujieda S, Mori S, Yamamoto H, Saito H. Macrolide treatment decreased the size of nasal polyps and IL-8 levels in nasal lavage. *American journal of rhinology*. 2000;14(3):143-8.
44. Gevaert P, Calus L, Van Zele T, Blomme K, De Ruyck N, Bauters W, et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013;131(1):110-6. e1.
45. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, Lee SE, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *The Lancet*. 2019;394(10209):1638-50.
46. Bachert C, Mannent L, Naclerio RM, Mullol J, Ferguson BJ, Gevaert P, et al. Effect of subcutaneous dupilumab on nasal polyp burden in patients with chronic sinusitis and nasal polyposis: a randomized clinical trial. *Jama*. 2016;315(5):469-79.
47. Head K, Sharp S, Chong LY, Hopkins C, Philpott C. Topical and systemic antifungal therapy for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018(9).
48. Zia S, Naqvi SU, Ahmed S, Farrukh MS, Sheikh SM. Role of Amphotericin B in Nasal Irrigation for Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*. 2019;29(8):732-5.
49. Fokkens W, Lund V, Hopkins C, Hellings P, Kern R, Reitzma S, et al. Executive summary of EPOS 2020 including integrated care pathways. *Rhinology*. 2020.

50. Saka C, Kuran G, Vuralkan E, Gökler A, Akin I. The effectiveness of endoscopic sinus surgery in nasal polyposis. *Kulak burun bogaz ihtisas dergisi: KBB= Journal of ear, nose, and throat.* 2008;18(5):306-11.
51. Flint. *Cummings Otolaryngology, Sixth Edition: Elsevier; 2015.*
52. Rowe-Jones JM, Medcalf M, Durham SR, Richards DH, Mackay IS. Functional endoscopic sinus surgery: 5 year follow up and results of a prospective, randomised, stratified, double-blind, placebo controlled study of postoperative fluticasone propionate aqueous nasal spray. *Rhinology.* 2005;43(1):2-10.
53. Wright ED, Agrawal S. Impact of perioperative systemic steroids on surgical outcomes in patients with chronic rhinosinusitis with polyposis: evaluation with the novel Perioperative Sinus Endoscopy (POSE) scoring system. *The Laryngoscope.* 2007;117(S115):1-28.
54. Cakir Cetin A, Kumus O, Keskinoglu P, Sutay S, Ecevit MC. Turkish validation of the Sino-Nasal Outcome Test-22. *Clinical Otolaryngology.* 2019;44(4):557-64.
55. Benninger MS, Senior BA. The development of the rhinosinusitis disability index. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery.* 1997;123(11):1175-9.
56. Psaltis AJ, Li G, Vaezaefshar R, Cho KS, Hwang PH. Modification of the Lund-Kennedy endoscopic scoring system improves its reliability and correlation with patient-reported outcome measures. *The Laryngoscope.* 2014;124(10):2216-23.
57. Hopkins C, Gillett S, Slack R, Lund V, Browne J. Psychometric validity of the 22-item Sinonasal Outcome Test. *Clinical otolaryngology.* 2009;34(5):447-54.
58. Scavuzzo M, Fattori B, Ruffoli R, Rocchi V, Carpi A, Berni R, et al. Inflammatory mediators and eosinophilia in atopic and non-atopic patients with nasal polyposis. *Biomedicine & pharmacotherapy.* 2005;59(6):323-9.
59. Won H-K, Kim Y-C, Kang M-G, Park H-K, Lee S-E, Kim M-H, et al. Age-related prevalence of chronic rhinosinusitis and nasal polyps and their relationships with asthma onset. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology.* 2018;120(4):389-94.
60. Wen S, Li F, Zhao F, Zuo J, Deng Y, Zhang W, et al. Programmed cell death protein 1 and its ligands regulate immune balance in allergic rhinitis. *Zhonghua er bi yan hou tou Jing wai ke za zhi= Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery.* 2020;55(4):384-90.
61. Latchman Y, Wood CR, Chernova T, Chaudhary D, Borde M, Chernova I, et al. PD-L2 is a second ligand for PD-1 and inhibits T cell activation. *Nature immunology.* 2001;2(3):261-8.

62. Utzschneider DT, Legat A, Marraco SAF, Carrié L, Luescher I, Speiser DE, et al. T cells maintain an exhausted phenotype after antigen withdrawal and population reexpansion. *Nature immunology*. 2013;14(6):603.
63. McBerry C, Dias A, Shryock N, Lampe K, Gutierrez FR, Boon L, et al. PD- 1 modulates steady-state and infection-induced IL-10 production in vivo. *European journal of immunology*. 2014;44(2):469-79.
64. Brescia G, Barion U, Zanotti C, Giacomelli L, Martini A, Marioni G, editors. The prognostic role of serum eosinophil and basophil levels in sinonasal polyposis. *International forum of allergy & rhinology*; 2017: Wiley Online Library.
65. Brescia G, Sfriso P, Marioni G. Role of blood inflammatory cells in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Acta oto-laryngologica*. 2019;139(1):48-51.
66. Tokunaga T, Sakashita M, Haruna T, Asaka D, Takeno S, Ikeda H, et al. Novel scoring system and algorithm for classifying chronic rhinosinusitis: the JESREC Study. *Allergy*. 2015;70(8):995-1003.
67. Won T-B, Jang E, Min SK, Kim SW. Treatment outcomes and predictors for systemic steroids in nasal polyposis. *Acta oto-laryngologica*. 2012;132(sup1):S82-S7.
68. Lou H, Zhang N, Bachert C, Zhang L, editors. Highlights of eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps in definition, prognosis, and advancement. *International forum of allergy & rhinology*; 2018: Wiley Online Library.
69. Guo M, Alasousi F, Okpaleke C, Habib A-R, Javer A. Prognosis of chronic rhinosinusitis with nasal polyps using preoperative eosinophil/basophil levels and treatment compliance. *American journal of rhinology & allergy*. 2018;32(5):440-6.
70. Ikeda K, Shiozawa A, Ono N, Kusunoki T, Hirotsu M, Homma H, et al. Subclassification of chronic rhinosinusitis with nasal polyp based on eosinophil and neutrophil. *The Laryngoscope*. 2013;123(11):E1-E9.
71. Klimek L, Koennecke M, Hagemann J, Wollenberg B, Becker S. Immunology of chronic rhinosinusitis with nasal polyps as a basis for treatment with biologicals. *HNO*. 2019;67(1):15-26.
72. Meng J, Zhou P, Liu Y, Liu F, Yi X, Liu S, et al. The development of nasal polyp disease involves early nasal mucosal inflammation and remodelling. *PloS one*. 2013;8(12).
73. Miljkovic D, Bassiouni A, Cooksley C, Ou J, Hauben E, Wormald PJ, et al. Association between group 2 innate lymphoid cells enrichment, nasal polyps and allergy in chronic rhinosinusitis. *Allergy*. 2014;69(9):1154-61.

74. Walford HH, Lund SJ, Baum RE, White AA, Bergeron CM, Husseman J, et al. Increased ILC2s in the eosinophilic nasal polyp endotype are associated with corticosteroid responsiveness. *Clinical immunology*. 2014;155(1):126-35.
75. Song W-J, Lee J-H, Won H-K, Bachert C. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps in Older Adults: Clinical Presentation, Pathophysiology, and Comorbidity. *Current allergy and asthma reports*. 2019;19(10):46.
76. Ahn J-C, Kim J-W, Lee CH, Rhee C-S. Prevalence and risk factors of chronic rhinosinusitis, allergic rhinitis, and nasal septal deviation: results of the Korean National Health and Nutrition Survey 2008-2012. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. 2016;142(2):162-7.
77. Testa D, Marcuccio G, Panin G, Bianco A, Tafuri D, Thyron FZ, et al. Nasal mucosa healing after endoscopic sinus surgery in chronic rhinosinusitis of elderly patients: role of topic alpha-tocopherol acetate. *Aging clinical and experimental research*. 2017;29(1):191-5.
78. Head K, Chong LY, Hopkins C, Philpott C, Burton MJ, Schilder AG. Short-course oral steroids alone for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016(4).
79. Head K, Chong LY, Hopkins C, Philpott C, Schilder AG, Burton MJ. Short-course oral steroids as an adjunct therapy for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016(4).
80. Martinez-Devesa P, Patiar S. Oral steroids for nasal polyps. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011(7).
81. Poetker DM, Jakubowski LA, Lal D, Hwang PH, Wright ED, Smith TL, editors. Oral corticosteroids in the management of adult chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps: an evidence-based review with recommendations. *International forum of allergy & rhinology*; 2013: Wiley Online Library.
82. Epperson MV, Phillips KM, Caradonna DS, Gray ST, Sedaghat AR, editors. Predictors of efficacy for combination oral and topical corticosteroids to treat patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *International forum of allergy & rhinology*; 2019: Wiley Online Library.
83. Hong H, Sun Y, Shi J. The value of sinus computed tomography in predicting the response to oral glucocorticoids in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Zhonghua er bi yan hou tou jing wai ke za zhi= Chinese journal of otorhinolaryngology head and neck surgery*. 2019;54(3):192-7.

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Madamin Badirshaev

Doğum yeri ve tarihi:

Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti

Medeni durumu: Bekar

Askerlik durumu: Muaf

İletişim adresi ve telefonu: 2055. sokak, blok G11, kat.8, daire 26,Göltepe Mahallesi, Altındağ/ANKARA

Yabancı dili: İngilizce, Rusça

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

- Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi Kliniği
- Stavropol' Devlet Tıp Akademisi, Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Stavropol'/Rusya
- Stavropol' Devlet Tıp Akademisi, Pediatri Fakültesi, Stavropol'/Rusya
- Berezovka No51 Okulu Berezovka, Salsk ilçesi, Rostov ili, Rusya

III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

- Asistan Doktor

IV- Mesleki Deneyimi: 5,0 yıl

V- Bilimsel İlgi Alanları

- Mart 2020: Akhanlı P, Bayır Ö, Bayram SM, et al. Acute spontaneous suppurative thyroiditis caused by *Eikenella corrodens* presented with thyrotoxicosis. *Einstein (Sao Paulo)*. 2020;18:eRC5273. Published 2020Mar 23. doi:10.31744/einstein_journal/2020RC5273
- Sözlü bildiri: 2019 41.Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi: Adenoid hipertrofi ile alerjik rinit ilişkisi: Adenoid volümü etkili mi?
- Poster: 2019 41.Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi: Nadir görülen tükrük bezi tümörü, meme analogu sekretuar karsinom: Üç olgunun sunumu
- Poster: 2019 15. Türk Rinoloji kongresi ve 7. Ulusal Otoloji Nörootoloji Kongresi ve 3.Ulusal Baş Boyun Cerrahisi Kongresi: Fankoni anemili Pediatrik Hastada Dil Yassı Hücreli Karsinomu: Olgu sunumu
- Poster: 2018 40. Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi:Mortal seyirli akut vertigo: serebellar kitle
- Poster: 2018 40. Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi: Olgu sunumu: İzole Okulomotor Sinir Paralizisi
- Poster: 2018 10.Ulusal Larengoloji Kongresi: Paradoksal Vokal Kord Hareketi Hastalığı: Olgu sunumu
- Poster: 2018 14.Türk Rinoloji Kongresi, 6.Ulusal Otoloji Nörootoloji Kongresi, 2. Baş Boyun Cerrahisi Kongresi: Olgu sunumu: Parafaringeal Bölgede Leyomiyosarkoma
- Poster: 201813.Uluslararası Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi: Bas Boyun Girişimlerine BağlıGeşisen Amfizem, Pnomotoraks ve Pnomomediastinum
- Poster: 201813.Uluslararası Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi: Pleksiform Norofibromun Nadir Bir Lokalizasyonu: Nazal Kolumella

- Poster: 2017 39. Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi: Boyun bölgesinin nadir görülen nörojenik tümörleri: Benign schwannom iki olgu sunumu
- Poster: 2017 13. Türk Rinoloji kongresi ve 5. Ulusal Otoloji Nörootoloji Kongresi: Mikrotia cerrahi tedavisinde alternatif yöntem: Aaurikuler epitez uygulaması
- Poster: 2016 12. Türk Rinoloji kongresi 4. Ulusal Otoloji Nörootoloji Kongresi: İletim Tipi İşitme Kayıplarının Nadir Bir Nedeni – Dış Kulak Yolunu Oblitere Eden Osteom Vakası

VII- Diğer Bilgiler

- 2017 39. Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi
- 2018 2018 13. Uluslararası Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi
- 2018 14. Türk Rinoloji Kongresi, 6. Ulusal Otoloji Nörootoloji Kongresi, 2. Baş Boyun Cerrahisi Kongresi
- 2018: Otoloji-Rinoloji Taze Donmuş Kadavra Disseksiyon Kursu
- 2019 41. Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi
- 2019: Ege KBB 20. Kadavrada Disseksiyon Günleri – Endoskopik Sinüs Cerrahisi Kadavra Kursu
- 2019 Türkiye Tiroid Hastalıkları Kongresi

**Ek 1: SBÜ Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Etik Kurul Kararı**



T.C. Sağlık Bakanlığı
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Dışkapı Yıldırım Beyazıt
Eğitim ve Araştırma Hastanesi



KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

KARAR TARİHİ: 15.10.2018
KARAR NO : 55/29

Hastanemiz Kulak Burun Boğaz Kliniğinde **Doç.Dr. Cem SAKA** sorumluluğunda yapılması planlanan **Dr. Madamin BADIRSHAEV** e ait “Nazal Polipli Kronik Sinüzit Olgularında Sistemik Steroid Tedavisine Olan Yanıt ile Histomorfolojik Özellikler,PD-1, PD-L1 ve PD-L2 Ekspresyonu Arasındaki İlişkinin Araştırılması” konulu tez çalışması amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.

Prof. Dr. Güleser SAYLA
Başkan

Prof. Dr. S.İbrahim AKDAĞ
Başkan Yard.

Uz. Dr. S. Dincer YETİŞ
Üye

Prof. Dr. Fatih YALÇIN KAYA
Üye

Doç. Dr. Huriye Hayat GÜYEN
Üye

Yrd. Doç. Dr. Burcu KÜÇÜK BİÇER
Üye

Prof. Dr. Sibel ÖRSEL
Üye

Doç. Dr. Jülide ERGİL
Üye

Prof. Dr. E. Pelin KELİCEN UĞUR
Üye

Av. Harun KOZAN
Üye

B.M.M. Burcu DEMİR
Üye

Hülya BALA
Üye

Ek 2: SBÜ Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi KBB Kliniği
Sinüs-Burun Sonuç Test formu SNOT-22 (Sinonasal Outcome Test)

Sino-NasalOutcome Test (SNOT-22) (Sinüs-Burun Sonuç Testi)						
Hasta adı, soyadı:						
Tarih:						
Ameliyat:						
Kontrol:						
<p>Aşağıda rinosinüzitininsemptom ve sosyal/duygusal etkileriyle ilgili bir liste bulacaksınız. Bu problemlerinizi hakkında daha çok bilgi sahibi olmak istiyoruz ve bu sorulara en uygun şekilde cevap verirseniz memnun olacağız. Doğru veya yanlış cevap yoktur. Geçmiş 2 haftadaki yaşadığınız problemlerinizi derecelendiriniz.Katılımınız için teşekkür ederiz. Açıklama gerektiği zaman yardım istemekten çekinmeyiniz.</p>						
I. Sorun başınıza geldiğinde, ne kadar ciddi olduğunu ve ne kadar sıklıkla olduğunu düşünün ve tabloya göre ne kadar kötü hissettiğinizi ona karşılık gelen numarayı daire içine alarak işaretleyiniz.	Sorun yok	Çok hafif sorun	Hafif sorun	Orta derecede sorun	Olabilecek en kötü durumda	En önemli 5 madde
1. Burnu sümkürme ihtiyacı	0	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>
2. Burun tıkanıklığı	0	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>
3. Hapşırma	0	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>
4. Burun akıntısı	0	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>
5. Öksürük	0	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>
6. Geniz akıntısı	0	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>
7. Katı burun akıntısı	0	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>
8. Kulakta dolgunluk	0	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>
9. Sersemlik hissi	0	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>
10. Kulak ağrısı	0	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>
11. Yüzde ağrı basınç hissi	0	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>
12. Koku veya tat alma kaybı	0	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>
13. Uykuya dalmakta zorluk	0	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>

PDF Eraser Free

14. Gece uyanma	0	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>
15. İyi gece uykusu yokluğu	0	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>
16. Yorgun uyanma	0	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>
17. Yorgunluk	0	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>
18. Verimliliğin düşmesi	0	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>
19. Konsantrasyon azalması	0	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>
20. Sinirlilik/huzursuzluk/asabilik	0	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>
21. Üzüntülü durum	0	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>
22. Sıkılganlık	0	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>
II. Lütfen, sizin sağlığını etkileyen (en fazla 5 öge) en önemli öğeleri işaretleyiniz.						

Ek 3: SBÜ Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi KBB Kliniği
Rinosinüzit Engellilik İndeks (RSDI - Rhinosinusitis Disability Index) anket formu

Fiziksel:

Kriterler	hiçbir zaman	nerdeyse hiçbir zaman	bazen	nerdeyse her zaman	her zaman
1. Gözümdeki ağrı okumamı zorlaştırıyor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Yüzümdeki basınçtan dolayı kucagımda birşey taşırken üzerine eğilmekte güçlük çekiyorum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Bu problemlerimden dolayı yorucu bahçe ve ev işleri yapmakta zorlanıyorum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Germe hareketi yapmak sıkıntımın şiddetini artırıyor ve kötüleştiriyor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Kronik burun akıntım nedeniyle sıkıntı yaşıyorum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Koku duyumdaki değişiklikten dolayı yemeklerin tadı güzel gelmiyor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Sık sık burun çekmem, arkadaşlarımı ve ailemi rahatsız ediyor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Bu problemlerimden dolayı iyi uyuyamıyorum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Güç harcamam gereken durumlarda burun tıkanıklığım nedeniyle zorluk çekiyorum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Bu problemlerim seks aktivitemi etkiliyor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Yüzümdeki ağrı veya basınç konsantrasyonumu zorlaştırıyor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>




Fonksiyonel:

Kriterler	hiçbir zaman	nerdeyse hiçbir zaman	bazen	nerdeyse her zaman	her zaman
1. Bu problemimden dolayı kendimi engelli gibi hissediyorum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Bu problemimden dolayı günlük işlerimi yaparken performansımda azalma hissediyorum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Bu problemimden dolayı dinlendirici aktiviteler sırasında kendimi engellenmiş gibi hissediyorum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Bu problemimden dolayı kendimi üzgün ve mutsuz hissediyorum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Bu problemimden dolayı kendimi yorgun hissediyorum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Bu problemimden dolayı seyahat etmekten kaçınıyorum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Bu problemimden dolayı işlerimi ve sosyal aktivitelerimi kaçırıyorum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Bu problemim dünyaya bakışımı etkiliyor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Bu problemimden dolayı dikkatimi diğer şeylere yoğunlaştırıramıyorum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Duygusal:

Kriterler	hiçbir zaman	nerdeyse hiçbir zaman	bazen	nerdeyse her zaman	her zaman
1. Bu problemimden dolayı arkadaşlarımla veya ailemle ilişkilerimde kendimi stresli hissediyorum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Bu problemimden dolayı kendimi şaşkın hissediyorum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Bu problemimden dolayı dikkatimi vermekte güçlük hissediyorum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Bu problemimden dolayı insan arasına girmekten kaçınıyorum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Bu problemimden dolayı sık sık sinirleniyorum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Bu problemimden dolayı sosyalleşmek istemiyorum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Bu problemimden dolayı sık sık kendimi gergin hissediyorum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Bu problemimden dolayı sık sık kendimi sinirli hissediyorum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Bu problemimden dolayı kendimi depresyonda gibi hissediyorum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Bu problemim aile bireyleri ve arkadaşlarımla olan ilişkilerimde stres oluşturuyor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Ek 4: SBÜ Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi KBB Kliniği
Nazal poliozis hasta takip formu

	<u>NAZAL POLİPOZİS HASTA TAKİP FORMU</u>			Doküman No	KLN-FR-19	
				Yayın Tarihi	22-07-2015	
				Revizyon No	00	
				Revizyon Tarihi	00	
				Sayfa No	1/1	
ADI SOYADI				DOĞUM TARİHİ:		
PROT. NO:						
ADRES				TEL		
SEMPTOM	Burun Tıkanıklığı/ Konjesyon	Yüzde ağrı/ Basınç		Semptom Süresi		
	Burun Akıntısı (Postnazal/anterior)	Koku kaybı/ Azalması		Diğer		
SEMPTOM ŞİDDETİ						
	Alerji: Var <input type="checkbox"/> Reflü: Var <input type="checkbox"/> Astım: Var <input type="checkbox"/> Aspirin İntoleransı: Var <input type="checkbox"/> Sigara: Kullanıyor <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Kullanmıyor <input type="checkbox"/>					
GEÇİRİLMİŞ OPERASYON	Var <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var ise:.....			İlaç Kullanımı: Var <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var ise:.....		
İLAÇ KULLANIMI/ SÜRESİ	Topikal Steroid	Sistemik Steroid	Anti-lökotrien	Topikal Dekonjestan	Sistemik Ab. Süresi	
	Süresi:	Süresi:	Süresi:	Süresi:		
NAZAL POLİP EVRESİ:	SAĞ		SOL		Orta meadan pürülan akıntı	
	1.Orta mea		1.Orta mea			Orta meadan mukozal ödem
	2.OM dışında obstr.yok		2.OM dışında obstr.yok			
2.OM dışında tam obstr.		2.OM dışında tam obstr.				
BULGULARIN CİDDİYETİ						

CT EVRESİ (Lund-Mackay)	SAĞ			SOL					
	Orta mea	0	2	Orta mea	0	2			
	Maksiller sinüs	0	1 2	Maksiller sinüs	0	1 2			
	Anterior etmoid	0	1 2	Anterior etmoid	0	1 2			
	Posterior etmoid	0	1 2	Posterior etmoid	0	1 2			
	Frontel	0	1 2	Frontel	0	1 2			
	Sfenoid	0	1 2	Sfenoid	0	1 2			
KEROS	SAĞ	TİP			SOL	TİP		ASİMETRİ	
		1	2	3		1	2	3	Var <input type="checkbox"/>
OPERASYON					TARİH:				
					EKİP				