



# RHINOLOGY

Avrupa ve Uluslararası Rinoloji Dernekleri ve  
Avrupa ORL-HNS Konfederasyonu'nun Resmi Dergisi

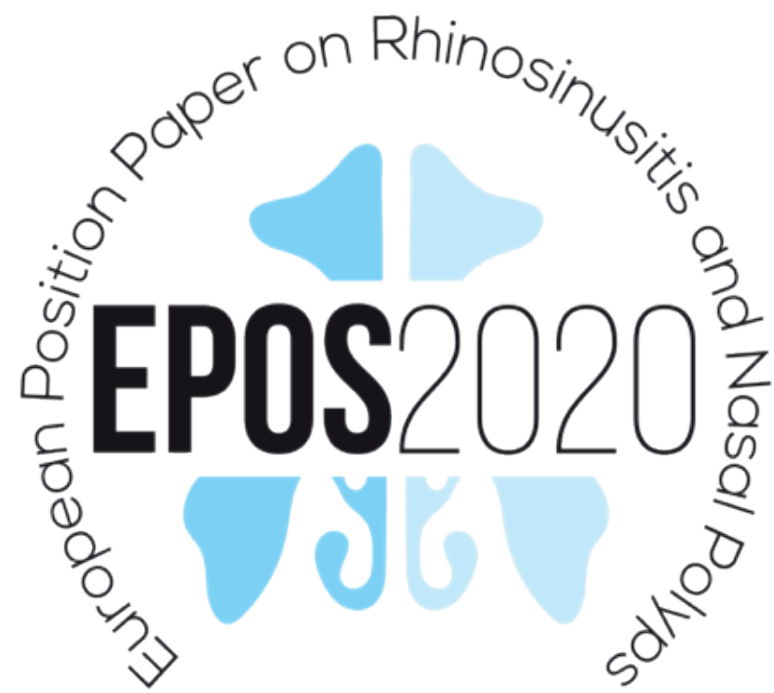
SAYI 58 | EK 29 | ŞUBAT 2020

## İÇİNDEKİLER

Durum raporu Wytke J. Fokkens, Valerie J. Lund, Claire Hopkins, Peter W. Hellings, Robert Kern, Sietze Reitsma, Sanna Toppila-Salmi, Manuel Bernal-Sprekelsen, Joaquim Mullol ve ark.

**European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. Rhinology. 2020, Suppl. 29: 1 - 464.**

1.	Entegre tedavi şemalarını da kapsayan geniş özet	1
2.	Sınıflandırma, tanımlar ve terminoloji	30
3.	Akut ve kronik rinosinüzitin külfeti	42
4.	Yetişkinlerde ve çocuklarda soğuk algınlığı ve rekürren ARS'nin de dahil olduğu akut rinosinüzitler	48
5.	KRS Epidemiyolojisi, predispozan faktörler, patofizyoloji ve tanı	106
6.	Erişkinlerde kronik rinosinüzit tedavisi	190
7.	Pediyatrik Kronik Rinosinüzitler	332
8.	Kronik rinosinüziti olan hastalarda eşlik eden hastalıklar	352
9.	Hasta katılımı, öngörü, hassas tıp ve uygulama	396
10.	Rinosinüzite eczacı bakış açısı	416
11.	Önümüzdeki on yıl için araştırma ihtiyaçları ve gündemi	427
12.	EPOS 2020'DE kullanılan yöntemler	433
13.	Yazar Beyanları	446



## Rinosinüzit ve Nazal Polipler Üzerine Avrupa Durum Raporu 2020

W.J. Fokkens, V.J. Lund,  
C. Hopkins, P.W. Hellings,  
R. Kern, S. Reitsma,  
M. Bernal-Sprekelsen,  
J. Mullol  
et al.

EPOS 2020



# RHINOLOGY

Avrupa ve Uluslararası Rinoloji Dernekleri ve  
Avrupa ORL-HNS Konfederasyonu'nun Resmi Dergisi



## Baş editör

Prof W.J. Fokkens

## Yardımcı editör

Prof P.W. Hellings

## Sorumlu yazı işleri müdürü

Dr. W.T.V. Germeraad

## Editöryal Yardım ve Rinoloji Sekreteri

Mrs J. Kosman

rhinologysecretary@amc.uva.nl

## Editöryal Kalite Müdürü

Mrs. P. Chester

## Webmaster

Dr D. Barac

rhinologywebmaster@gmail.com

## Adres

Journal Rhinology, c/o AMC, Mrs. J. Kosman / A2-234, PO Box 22 660,

1100 DD Amsterdam, the Netherlands.

Tel: +31-20-566 4534

Fax: +31-20-566 9662

E-mail: rhinologysecretary@amc.uva.nl

Website: www.rhinologyjournal.com



Baskı: Grafisch Perfect BV, Valkenswaard, the Netherlands.

Tasarım: Maarten van den Beemt, Helmond, the Netherlands.

*Rhinoloji* (ISSN 0300-0729), Avrupa ve Uluslararası Rinoloji Derneklerinin resmi Dergisidir ve Şubat, Nisan, Haziran, Ağustos, Ekim ve Aralık aylarında, iki ayda bir yayınlanır. Pubmed, Current Contents, Index Medicus, Exerpta Medica ve Embase'de dizinlenmektedir.

1963 yılında H.A.E. van Dishoeck tarafından kurulan *Rhinology*, dünya çapında, kar amacı gütmeyen bir dergidir. Dergi, fizyoloji, tanı, patoloji, immünoloji, tıbbi tedavi ve hem burun hem de paranasal sinüslerin cerrahisi dahil olmak üzere, rinolojinin ana alanındaki klinik çalışmaların yanı sıra temel araştırmalar hakkında orijinal makaleler yayınlamaktadır. Derleme makaleleri ve kısa iletilimler de yayınlanır, ancak olgu sunumları yoktur. Tüm makaleler hakemli olarak değerlendirilir. Editöre mektuplar, yayınlanan makaleler hakkında yorumlar için bir forum sağlar ve İngilizce dilinin düzeltilmesi dışında editöryal revizyona tabi değildir. Düzenli bir sayıya dahil edilemeyecek kadar uzun olan derinlemesine çalışmalar ek olarak yayınlanabilir. Ekler prensip olarak hakem incelemesine tabi değildir.

## © Rhinology, 2020.

Her hakkı saklıdır. Bu yayının hiçbir bölümü, Yayıncıdan önceden yazılı izin alınmaksızın, fotokopi, kayıt veya herhangi bir bilgi depolama ve geri kazanım sistemi dahil olmak üzere elektronik veya mekanik hiçbir biçimde veya herhangi bir yolla çoğaltılamaz veya iletilemez.

Bir makalenin yayımlanmak üzere sunulması, telif hakkının yazar(lar)dan yayıncıya devredilmesi anlamına gelir ve yazarın, üçüncü şahıslar tarafından ödenecek kopyalama veya çoğaltma için herhangi bir meblağ veya hususu toplama konusunda yayıncının geri alınamaz ve münhasır yetkilendirmesini gerektirir.

# Rinosinüzit ve Nazal Polipler Üzerine Avrupa Durum Raporu 2020

Wytske J. Fokkens<sup>1</sup>, Valerie J. Lund<sup>2</sup>, Claire Hopkins<sup>3</sup>, Peter W. Hellings<sup>1,4,11</sup>, Robert Kern<sup>5</sup>, Sietze Reitsma<sup>1</sup>, Sanna Toppila-Salmi<sup>6</sup>, Manuel Bernal-Sprekelsen<sup>7</sup>, Joaquim Mullol<sup>8</sup>, Isam Alobid<sup>9</sup>, Wilma Terezinha Anselmo-Lima<sup>10</sup>, Claus Bachert<sup>11,12</sup>, Fuad Baroody<sup>13</sup>, Christian von Buchwald<sup>14</sup>, Anders Cervin<sup>15</sup>, Noam Cohen<sup>16</sup>, Jannis Constantinidis<sup>17</sup>, Ludovic De Gabory<sup>18</sup>, Martin Desrosiers<sup>19</sup>, Zuzana Diamant<sup>20,21,22</sup>, Richard G. Douglas<sup>23</sup>, Philippe H. Gevaert<sup>24</sup>, Anita Hafner<sup>25</sup>, Richard J. Harvey<sup>26</sup>, Guy F. Joos<sup>27</sup>, Livije Kalogjera<sup>28</sup>, Andrew Knill<sup>29</sup>, Janwillem H. Kocks<sup>30</sup>, Basile N. Landis<sup>31</sup>, Jacqueline Limpens<sup>32</sup>, Sarah Lebeer<sup>33</sup>, Olga Lourenco<sup>34</sup>, Paolo M. Matricardi<sup>35</sup>, Cem Mecoc<sup>36,37</sup>, Liam O'Mahony<sup>38</sup>, Carl M. Philpott<sup>39,40</sup>, Dermot Ryan<sup>41,42</sup>, Rodney Schlosser<sup>43</sup>, Brent Senior<sup>44</sup>, Timothy L. Smith<sup>45</sup>, Thijs Teeling<sup>46</sup>, Peter Valentin Tomazic<sup>47</sup>, De Yun Wang<sup>48</sup>, Dehui Wang<sup>49</sup>, Luo Zhang<sup>50</sup>, Adrian M. Agius<sup>51</sup>, Cecilia Ahlström-Emanuelsson<sup>52</sup>, Rashid Alabri<sup>53</sup>, Silviv Albu<sup>54</sup>, Saied Alhabash<sup>55</sup>, Aleksandra Aleksic<sup>56</sup>, Mohammad Aloulah<sup>57</sup>, Mohannad Al-Qudah<sup>58</sup>, Saad Alsaleh<sup>59</sup>, Muaid Aziz Baban<sup>60</sup>, Tomislav Baudoin<sup>61</sup>, Tijmen Balvers<sup>62</sup>, Paolo Battaglia<sup>63</sup>, Juan David Bedoya<sup>64</sup>, Achim Beule<sup>65</sup>, Khaled M. Bofares<sup>66</sup>, Itzhak Braverman<sup>67</sup>, Eliza Brozek-Madry<sup>68</sup>, Byaruhanga Richard<sup>69</sup>, Claudio Callejas<sup>70</sup>, Sean Carrie<sup>71</sup>, Lisa Caulley<sup>72</sup>, Desderius Chussi<sup>73</sup>, Eugenio de Corso<sup>74</sup>, Andre Coste<sup>75</sup>, Lal Devyani<sup>76</sup>, Usama El Hadi<sup>77</sup>, Ahmed Elfarouk<sup>78</sup>, Philippe H. Eloy<sup>79</sup>, Shokrollah Farrokhi<sup>80</sup>, Giovanni Felisati<sup>81</sup>, Michel D. Ferrari<sup>62</sup>, Roman Fishchuk<sup>82</sup>, Jessica W. Grayson<sup>83</sup>, Paulo M. Goncalves<sup>84</sup>, Boris Grdnic<sup>85</sup>, Velimir Grgic<sup>28</sup>, Aneeza W. Hamizan<sup>86</sup>, Julio V. Heinichen<sup>87</sup>, Salina Husain<sup>88</sup>, Tang Ing Ping<sup>89</sup>, Justinas Ivaska<sup>90</sup>, Frodita Jakimovska<sup>91</sup>, Ljiljana Jovancevic<sup>92</sup>, Emily Kakande<sup>93</sup>, Reda Kamel<sup>94</sup>, Sergei Karpischenko<sup>95</sup>, Harsha H. Kariyawasam<sup>96</sup>, Anette Kjeldsen<sup>97</sup>, Ludger Klimek<sup>98</sup>, Sung Wam Kim<sup>99</sup>, José J. Letort<sup>100</sup>, Andrey Lopatin<sup>101</sup>, Abdelhak Mahdjoubi<sup>102</sup>, Jane Netkovski<sup>103</sup>, Dieudonné Nyenbue Tshipukane<sup>104</sup>, Andrés Obando-Valverde<sup>105</sup>, Mitsuhiro Okano<sup>106</sup>, Metin Onerci<sup>107</sup>, Yew Kwang Ong<sup>108</sup>, Richard Orlandi<sup>109</sup>, Kheir Ouennoughy<sup>110</sup>, Muge Ozkan<sup>111</sup>, Aleksandar Peric<sup>112</sup>, Jan Plzak<sup>113</sup>, Emmanuel Prokopakis<sup>114</sup>, Nerayanan Prepageran<sup>115</sup>, Alkis Psaltis<sup>116</sup>, Benoit Pugin<sup>117</sup>, Marco Raftopoulos<sup>1,118</sup>, Philippe Rombaux<sup>119</sup>, Semia Sahtout<sup>120</sup>, Caius-Codrut Sarafoleanu<sup>121</sup>, Kafui Searyoh<sup>122</sup>, Chae-Seo Rhee<sup>123</sup>, Jianbo Shi<sup>124</sup>, Mahdi Shkoukani<sup>125</sup>, Arthur K. Shukuryan<sup>126</sup>, Marian Sicak<sup>127</sup>, David Smyth<sup>128</sup>, Kornkiat Snidvongs<sup>129</sup>, Tanja Soklic Kosak<sup>130</sup>, Pär Stjärne<sup>131</sup>, Budi Sutikno<sup>132</sup>, Sverre Steinsvåg<sup>133</sup>, Pongsakorn Tantilipikorn<sup>134</sup>, Sanguansak Thanaviratananich<sup>135</sup>, Thuy Tran<sup>136</sup>, Jure Urbancic<sup>137</sup>, Arunas Valiulis<sup>138</sup>, Carolina Vasquez de Aparicio<sup>139</sup>, Dilyana Vicheva<sup>140</sup>, Paula M. Virkkula<sup>141</sup>, Gil Vicente<sup>142</sup>, Richard Voegels<sup>143</sup>, Marko Martin Wagenmann<sup>144</sup>, Retno S. Wardani<sup>145</sup>, Antje Welge-Lussen<sup>146</sup>, Ian Witterick<sup>147</sup>, Erin Wright<sup>148</sup>, Dmytro Zabolotny<sup>149</sup>, Bella Zsolt<sup>150</sup>, Casper P. Zwetsloot<sup>151</sup>

**Rhinology Ek 29:**  
**1 - 464, 2020**

1. Kulak Burun Boğaz Bölümü, Amsterdam Üniversitesi Tıp Merkezleri, konum AMC, Amsterdam, Hollanda

2. Kraliyet Ulusal Boğaz, Burun ve Kulak Hastanesi, UCLH, Londra, Birleşik Krallık

3. Kulak Burun Boğaz Bölümü, Guys and St. Thomas' Hastanesi, Londra, Birleşik Krallık

4. Kulak Burun Boğaz, Baş ve Boyun Cerrahisi Bölümü, Leuven Üniversite Hastaneleri, KU Leuven, Belçika
5. Kulak Burun Boğaz - Baş Boyun Cerrahisi Bölümü, Northwestern Üniversitesi, Feinberg Tıp Fakültesi, Chicago, IL, ABD
6. Cilt ve Alerji Hastanesi, Helsinki Üniversite Hastanesi ve Helsinki Üniversitesi, Helsinki, Finlandiya
7. Quironsalud Hastanesi, Valencia Üniversitesi, Valensiya, İspanya
8. Rinoloji Ünitesi ve Koku Kliniği, KBB Bölümü, Hastane Kliniği, IDIBAPS, Universitat de Barcelona, CIBERES, Barselona, Katalonya, İspanya
9. Rinoloji ve Kafatabanı Ünitesi, KBB Bölümü, Hospital Clínic de Barcelona, Universidad de Barcelona, August Pi i Sunyer Biyomedikal Araştırma Enstitüsü, Barselona, İspanya
10. Kulak Burun Boğaz Bölümü, Oftalmoloji, Kulak Burun Boğaz, Baş ve Boyun Cerrahisi Bölümü, Ribeirao Preto Tıp Fakültesi-Sao Paulo Üniversitesi, Sao Paulo, Brezilya
11. Üst Hava Yolları Araştırma Laboratuvarı ve KBB Bölümü, Ghent Üniversite Hastanesi, Ghent, Belçika
12. KBB Hastalıkları Bölümü, CLINTEC, Karolinska Enstitüsü, Stockholm Üniversitesi, Stockholm, İsveç
13. Kulak Burun Boğaz-Baş ve Boyun Cerrahisi Bölümü, Chicago Tıp Üniversitesi ve Comer Çocuk Hastanesi, Chicago, IL, ABD
14. Kulak Burun Boğaz, Baş ve Boyun Cerrahisi ve Odyoloji Bölümü, Rigshospitalet, Kopenhag Üniversitesi Hastanesi, Kopenhag, Danimarka
15. Kulak Burun Boğaz Baş ve Boyun Cerrahisi Bölümü, , Royal Brisbane ve Kadın Hastanesi; Queensland Üniversitesi Tıp Fakültesi, Brisbane, Avustralya
16. Kulak Burun Boğaz Bölümü, Perelman Tıp Fakültesi, Pennsylvania Üniversitesi, Philadelphia, PA, ABD
17. 1. KBB, Baş Boyun Cerrahisi Bölümü, Aristotle Üniversitesi, AHEPA Hastanesi, Selanik, Yunanistan
18. Rinoloji ve Plastik Cerrahi Birimi, Kulak Burun Boğaz, Baş ve Boyun Cerrahisi ve Pediatrik KBB Bölümü, CHU de Bordeaux, Hôpital Pellegrin, Centre F-X Michelet, Bordeaux, Fransa
19. ORL-HNS Bölümü, Université de Montréal, Montreal, Kanada
20. Solunum Tıbbi ve Allerjoloji Bölümü, Skane Üniversitesi, Lund, İsveç
21. Araştırma Direktörü Solunum ve Alerji, QPS-Hollanda, Groningen, Hollanda
22. Charles Üniversitesi, Solunum Hastalıkları Bölümü iştiraki, Prag, Çek Cumhuriyeti
23. Cerrahi Bölümü, Auckland Üniversitesi, Auckland, Yeni Zelanda
24. Kulak Burun Boğaz Bölümü, Ghent Üniversitesi, Ghent, Belçika
25. Zagreb Üniversitesi Eczacılık ve Biyokimya Fakültesi, Zagreb, Hırvatistan
26. Rinoloji ve Kafa Tabanı Bölümü, Uygulamalı Tıbbi Araştırma Merkezi, UNSW (Birleşik) ve Macquarie Üniversitesi (Klinik), Sidney, Avustralya
27. Solunum Tıbbi Bölümü, Ghent Üniversite Hastanesi, Ghent, Belçika
28. KBB Bölümü, Zagreb Tıp Fakültesi; Üniversite Hastane Merkezi "Sestre milosrdnice", Zagreb, Hırvatistan
29. Hasta temsilcisi, Opuscomms, Londra, Birleşik Krallık
30. İnhalasyon Tıbbi Bölümü, Gözlemsel Pragmatik Araştırma Enstitüsü, Singapur
31. Rinoloji-Olfaktoloji Birimi, Kulak Burun Boğaz Bölümü, Cenevre Üniversitesi Hastanesi, Cenevre, İsviçre
32. Tıbbi Bilgi Uzmanı, Tıp Kütüphanesi, Amsterdam Üniversitesi Tıp Merkezleri, konum AMC, Amsterdam, Hollanda
33. Biyobilim Mühendisliği Bölümü, Antwerp Üniversitesi, Antwerp, Belçika
34. FCS - UBI Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beira Interior Üniversitesi, Covilhã, Portekiz
35. Pediatrik Pnömojen ve İmmünoloji Bölümü, Charité - Üniversitätsmedizin Berlin, Berlin, Almanya
36. Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi Bölümü, , Ankara Üniversitesi, Ankara, Türkiye
37. Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi Bölümü, , Salzburg Paracelsus Tıp Üniversitesi, Salzburg, Avusturya
38. Dahiliye ve Mikrobiyoloji Bölümleri, APC Microbiome Ireland, Ulusal İrlanda Üniversitesi, Cork, İrlanda
39. Dahiliye Bölümü, Norwich Tıp Okulu, East Anglia Üniversitesi, Norwich, Birleşik Krallık
40. KBB Bölümü, James Paget Üniversite Hastanesi, Great Yarmouth, Birleşik Krallık
41. Alerji ve Solunum Araştırma Grubu, Usher Nüfus Sağlık Bilimleri ve Bilişim Enstitüsü, Edinburgh Üniversitesi, Edinburgh, Birleşik Krallık
42. Optimum Hasta Bakımı, Cambridgeshire, Birleşik Krallık
43. Kulak Burun Boğaz - Baş Boyun Cerrahisi Bölümü, South Carolina Tıp Üniversitesi, Charleston, ABD
44. UNC Kulak Burun Boğaz / Baş ve Boyun Cerrahisi, Rinoloji, Alerji ve Endoskopik Kafa Tabanı Cerrahisi Bölümü ve Nöroşirürji Bölümü, Kuzey Karolina Üniversitesi Tıp Fakültesi, Chapel Hill, NC, ABD
45. Rinoloji ve Sinüs/Kafatabanı Cerrahisi Bölümü, Kulak Burun Boğaz-Baş Boyun Cerrahisi Bölümü, Oregon Sağlık ve Bilim Üniversitesi, Portland, OR, ABD
46. Hasta temsilcisi, Görev Gücü Sağlık Hizmetleri, WTC Den Haag, Hollanda
47. Kulak Burun Boğaz, Baş ve Boyun Cerrahisi Bölümü, Graz Tıp Üniversitesi, Graz, Avusturya
48. Kulak Burun Boğaz Bölümü, Yong Loo Lin Tıp Fakültesi, Singapur Ulusal Üniversitesi, Singapur

49. Rinoloji Bölümü, KBB Bölümü; Göz ve KBB Hastanesi, Fudan Üniversitesi, Şanghay, Çin
50. Kulak Burun Boğaz Baş ve Boyun Cerrahisi Bölümü, Beijing TongRen Hastanesi, Pekin, Çin
51. Malta Üniversitesi Dahiliye ve Cerrahi Bölümü
52. KBB Bölümü, Lund Üniversitesi, İsveç
53. KBB Bölümü, Cerrahi Bölümü, Tıp ve Sağlık ve Bilimleri Fakültesi, Sultan Qaboos Üniversitesi, Maskat, Umman
54. Kulak Burun Boğaz Bölümü, Iuliu Hațieganu Tıp ve Eczacılık Üniversitesi, Cluj-Napoca, Romanya
55. KBB Bölümü, Medcare BAE, Dubai
56. KBB Bölümü, Üniversite Klinik Merkezi, Banja Luka Üniversitesi, Bosna Hersek
57. KBB Bölümü, King Saud Üniversitesi, Riyad, Suudi Arabistan Krallığı
58. Kulak Burun Boğaz Bölümü, Ürdün Bilim ve Teknoloji Üniversitesi, Irbid, Ürdün
59. Kulak Burun Boğaz - Baş Boyun Cerrahisi Bölümü, Tıp Fakültesi, King Saud Üniversitesi, Riyad, Suudi Arabistan
60. Kulak Burun Boğaz - Baş Boyun Cerrahisi Bölümü, Süleymaniye Üniversitesi, Süleymaniye, Irak
61. ORL-HNS Bölümü, Sisters of Mercy Üniversitesi Tıp Merkezi, Tıp Fakültesi, Zagreb Üniversitesi, Hırvatistan
62. Nöroloji Bölümü, Leiden Üniversitesi Tıp Merkezi (LUMC)
63. Kulak Burun Boğaz Bölümü, Biyoteknoloji ve Yaşam Bilimleri Bölümü, Insubria Üniversitesi, Varese, İtalya
64. Kulak Burun Boğaz Bölümü, Universidad de Antioquia, Medellin, Kolombiya
65. Kulak Burun Boğaz Bölümü, Munster Üniversite Kliniği, Almanya
66. Kulak Burun Boğaz Bölümü, Omar Al-Moukhtar Üniversitesi, Albyeda, Libya
67. Kulak Burun Boğaz - Baş Boyun Cerrahisi Bölümü, Hillel Yaffe Tıp Merkezi, İsrail
68. Kulak Burun Boğaz Bölümü, Varşova Tıp Üniversitesi, Polonya
69. KBB Bölümü, Makerere Üniversitesi, Kampala, Uganda
70. Kulak Burun Boğaz Bölümü, Pontificia Katolik Üniversitesi, Santiago, Şili
71. Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi Bölümü, , Newcastle Üniversitesi, Birleşik Krallık
72. Kulak Burun Boğaz, Baş ve Boyun Cerrahisi Bölümü, Ottawa Üniversitesi, Toronto, Kanada
73. Kulak Burun Boğaz Bölümü, Kilimanjaro Christian Tıp Üniversitesi Koleji, Moshi, Tanzania
74. Kulak Burun Boğaz Bölümü, La Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, İtalya
75. ORL et Chirurgie Cervico-Faciale, Université Paris-Est Créteil (UPEC), Fransa
76. Kulak Burun Boğaz, Baş ve Boyun Cerrahisi Bölümü, Arizona, Phoenix, Arizona Mayo Clinic, ABD
77. Kulak Burun Boğaz Bölümü, Beyrut Amerikan Üniversitesi, Lübnan
78. Kulak Burun Boğaz Bölümü, Kahire Üniversitesi, Mısır
79. KBB Bölümü, CHU UCL Namur, Yvoir, Belçika
80. İmmünoloji ve Alerji Bölümü, Basra Körfezi Tropikal Tıp Araştırma Merkezi, Basra Körfezi Biyomedikal Araştırma Enstitüsü, Bushehr Tıp Bilimleri Üniversitesi, Bushehr, İran
81. Baş ve Boyun Bölümü, Milano Üniversitesi, İtalya
82. KBB- Organ Mikrocerrahisi Bölümü, Ivano-Frankivsk belediye meclisi Merkez şehir klinik hastanesi, Ivano-Frankivsk, Ukrayna
83. Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi Bölümü, Alabama Üniversitesi Birmingham, ABD
84. KBB Bölümü, Centro Hospitalar de Entre Douro e Vouga, Santa Maria da Feira, Portekiz
85. KBB Bölümü, Genel Hastane, Pula, Pula, Hırvatistan
86. Kulak Burun Boğaz Bölümü, Kebangsaan Üniversitesi, Kuala Lumpur, Malezya
87. Hospital de Clínicas KBB Bölümü, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Asunción, Paraguay
88. Kulak Burun Boğaz, Baş ve Boyun Cerrahisi Bölümü, Malezya Ulusal Üniversitesi, Kuala Lumpur, Malezya
89. Bölüm ORLHNS, Malezya Sarawak Üniversitesi, Kuching, Malezya
90. Kulak, Burun, Boğaz ve Göz Hastalıkları Kliniği, Vilnius Üniversitesi, Litvanya
91. Tıp Fakültesi KBB Bölümü, St Cyril and Methodius Üsküp Üniversitesi, Kuzey Makedonya
92. Kulak Burun Boğaz, Baş ve Boyun Cerrahisi Bölümü, Voyvodina Klinik Merkezi, Novi Sad Üniversitesi, Sırbistan
93. KBB Cerrahisi Bölümü, Mulago Kampala Ulusal Danışma Hastanesi, Uganda
94. Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi Bölümü, Kahire Üniversitesi, Mısır
95. KBB Bölümü, Saint Petersburg Kulak, Boğaz, Burun ve Konuşma Araştırma Enstitüsü Müdürü; Profesör ve Birinci Pavlov Devlet Tıp Üniversitesi Başkanı, Saint Petersburg, Rusya

96. Alerji ve Klinik İmmünoloji Bölümü, Royal National KBB Hastanesi, Londra, İngiltere
97. Kulak Burun Boğaz, Baş ve Boyun Cerrahisi Bölümü, Güney Danimarka Üniversitesi, Odense, Danimarka
98. Rinoloji ve Allergoloji Merkezi, Wiesbaden, Hesse, Almanya
99. Kulak Burun Boğaz, Baş ve Boyun Cerrahisi Bölümü, Kyung Hee Üniversitesi, Seul, Güney Kore
100. Kulak Burun Boğaz Bölümü, Ekvador Pontifika Katolik Üniversitesi, Quito, Ekvador
101. Kulak Burun Boğaz Bölümü, 1 Nolu Polikliniği- Kıdemli KBB Danışmanı ve Cerrah; Rus Rinoloji Derneği Başkanı, Moskova, Rusya
102. Clinique Mahabi, Setif, Cezayir
103. Kulak Burun Boğaz-Baş ve Boyun Cerrahisi Bölümü, St. Cyril ve Methodius, Üsküp, Kuzey Makedonya Cumhuriyeti
104. Kinşasa Üniversitesi, Kulak Burun Boğaz Bölümü, Kinşasa, Demokratik Kongo Cumhuriyeti
105. Kulak Burun Boğaz ve Cerrahi Bölümü, Hastane Mexico, Kosta Rika Üniversitesi, San Jose, Kosta Rika
106. Kulak Burun Boğaz Bölümü, Uluslararası Sağlık ve Refah Üniversitesi, Narita, Japonya
107. Kulak Burun Boğaz Bölümü, Hacettepe, Ankara, Türkiye
108. Kulak Burun Boğaz, Baş ve Boyun Cerrahisi Bölümü, Singapur Üniversitesi, Ulusal Üniversite Hastanesi, Singapur
109. Kulak Burun Boğaz Bölümü, Utah Üniversitesi, Salt Lake City, Utah, ABD
110. Kulak Burun Boğaz-Baş Boyun Cerrahisi Bölümü, Saad Dahleb Blida 1, Blida, Cezayir
111. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kulak Burun Boğaz Bölümü, Ankara Şehir Hastanesi, Türkiye
112. Kulak Burun Boğaz Bölümü, Askeri Tıp Akademisi, Tıp Fakültesi, Savunma Üniversitesi, Belgrad, Sırbistan
113. Kulak Burun Boğaz, Baş Boyun Cerrahisi Bölümü, 1. Tıp Fakültesi, Charles Üniversitesi, Prag, Çek Cumhuriyeti
114. Kulak Burun Boğaz Bölümü, Girit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kandiye, Girit, Yunanistan
115. KBB Bölümü, Malaya Üniversitesi, Kuala Lumpur, Malezya
116. Kulak Burun Boğaz, Baş ve Boyun Cerrahisi Bölümü, Adelaide Üniversitesi, Adelaide, Avustralya
117. Sağlık Bilimleri ve Teknolojisi Bölümü, ETH Zürih, İsviçre
118. Avustralya Kraliyet Cerrahlar Koleji, Stajyer Temsilcisi (Avustralya)
119. Kulak Burun Boğaz Bölümü, Louvain Üniversitesi, Brüksel, Belçika
120. Tunus Tıp Fakültesi, Tunus El Manar Üniversitesi, Tunis, Tunus
121. KBB&BBC Bölümü, Santa Maria Hastanesi, Carol Davila Tıp ve Eczacılık Üniversitesi, Bükreş, Romanya
122. Cerrahi Kulak Burun Boğaz Ünitesi, Tıp ve Diş Hekimliği Fakültesi, Gana Üniversitesi, Korle-Bu Eğitim Hastanesi, Akra, Gana
123. Kulak Burun Boğaz, Baş ve Boyun Cerrahisi Bölümü, Seul Ulusal Üniversitesi, Seul, Kore
124. Rinoloji Bölümü, Birinci Afliye Hastane, Sun Yat-sen Üniversitesi, Guangzhou, Çin
125. Kulak Burun Boğaz, Baş ve Boyun Cerrahisi Bölümü, Cleveland Clinic Abu Dhabi, Birleşik Arap Emirlikleri
126. Kulak Burun Boğaz Bölümü, Erivan Devlet Tıp Üniversitesi, Erivan, Ermenistan
127. Kulak Burun Boğaz, Baş ve Boyun Cerrahisi Bölümü, Merkez Askeri Hastane, Slovakya, Slovak Sağlık Üniversitesi Bratislava ve Katolik Üniversitesi, Ruzomberok, Slovakya
128. Kulak Burun Boğaz, Baş ve Boyun Cerrahisi Bölümü, İrlanda Kraliyet Cerrahlar Koleji ve Cork Üniversitesi, Waterford, İrlanda
129. Kulak Burun Boğaz Bölümü, Chulalongkorn Üniversitesi, Bangkok, Tayland
130. Üniversite Tıp Merkezi Ljubljana, Kulak Burun Boğaz ve Servikofasiyal Cerrahi Bölümü, Ljubljana Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ljubljana, Slovenya
131. Kulak Burun Boğaz Bölümü, Karolinska Üniversite Hastanesi, Stockholm, İsveç
132. Kulak Burun Boğaz, Baş ve Boyun Cerrahisi Bölümü, Airlangga Üniversitesi, Surabaya, Endonezya
133. KBB Bölümü, Bergen Üniversitesi, Norveç
134. Kulak Burun Boğaz Bölümü, Tıp Fakültesi Siriraj Hastanesi, Mahidol Üniversitesi, Bangkok, Tayland
135. Khonkaen Üniversitesi, Kulak Burun Boğaz Bölümü, Khonkaen, Tayland
136. KBB Bölümü, Ho Chi Minh şehri Hastanesi, Ho Chi Minh şehri tıp fakültesi Vietnam Ulusal Üniversitesi, Vietnam
137. Kulak Burun Boğaz ve servikofasiyal cerrahi Bölümü, UMC Ljubljana, Ljubljana Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ljubljana, Slovenya
138. Çocuk Hastalıkları Bölümü, Vilnius Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Tıp Enstitüsü, Vilnius, Litvanya
139. Çocuk Cerrahisi Bölümü, Ulusal Hastane Benjamin Bloom, Ulusal El Salvador Üniversitesi, San Salvador, El Salvador
140. Kulak Burun Boğaz Bölümü, Tıp Üniversitesi Plovdiv, Bulgaristan
141. Kulak Burun Boğaz, Baş Boyun Cerrahisi Bölümü, Helsinki, Üniversite Hastanesi, Helsinki, Finlandiya
142. Kulak Burun Boğaz Bölümü, St. Luke's Tıp Merkezi, Quezon City, Filipinler

143. Kulak Burun Boğaz Bölümü, Sao Paulo Üniversitesi, Sao Paulo, Brezilya
144. Kulak Burun Boğaz Bölümü, Düsseldorf Üniversite Hastanesi, Düsseldorf, Almanya
145. Kulak Burun Boğaz Baş ve Boyun Cerrahisi Bölümü, Dr. Cipto Mangunkusumo Hastanesi, Endonezya Üniversitesi, Jakarta, Endonezya
146. Kulak Burun Boğaz Bölümü, Basel Üniversite Hastanesi, Basel Üniversitesi, İsviçre
147. Kulak Burun Boğaz, Baş ve Boyun Cerrahisi Bölümü, Ottawa Üniversitesi, Toronto, Kanada
148. Cerrahi Bölümü, Alberta Üniversitesi, Edmonton, Alberta, Kanada
149. O.S. Devlet Kurumu Ukrayna Ulusal Tıp Bilimleri Akademisi Kolomyichenko Kulak Burun Boğaz Enstitüsü, Kiev, Ukrayna
150. Kulak Burun Boğaz Bölümü, Baş Boyun Cerrahisi, Szeged Üniversitesi, Macaristan
151. Nöroloji Bölümü, Dijklander Ziekenhuis, Purmerend, Hollanda

## TÜRKÇE ÇEVİRİ EKİBİ

Çeviri Editörü: **Müge Özcan**

Yardımcı Çeviri Editörleri: **M. Cenk Ecevit, Cem Meço**

Çevirmenler (alfabetik sıra ile):

**Ali Rıza Yağmur**

**Aslı Çakır**

**Bengü Çobanoğlu**

**Bülent Öcal**

**Emre Ocak**

**Erdem Atalay Çetinkaya**

**Erdem Eren**

**Fatih Gül**

**Hazan Başak**

**Mustafa Çolak**

**Nagihan Bilal**

**Nazım Bozan**

**Nesibe Aslıer**

**Nurcan Yurtsever Kum**

**Özer Erdem Gür**

**Pınar Tunçbilek**

**Rezarta Taga Senirli**

**Sabri Köseoğlu**

**A. Seçil Kayalı Dinç**

**Süha Beton**

**Yonca Avcı Çoluk**

European and International Rhinologic Societies and of the Confederation of European ORL-HNS tarafından yayımlanan European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020 isimli uluslararası rehberin Türk Rinoloji Derneği tarafından hazırlanan Türkçe tercümesinin elektronik formatta yayını Novartis sponsorluğu ile gerçekleştirilmiştir.

European and International Rhinologic Societies and of the Confederation of European ORL-HNS tarafından yayımlanan bu rehber uluslararası nitelikte olduğundan Türkçe tercümesinin yayımlandığı tarihte rehberde yer alan moleküllerden bazıları Türkiye'de ruhsatlandırılmamış olabilir. Türkiye'de ruhsatlı moleküller ile ilgili detaylı bilgi için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu resmi internet sitesine başvurulmalıdır.

## Özet

Rinosinüzit ve Nazal Polipler Üzerine Avrupa Durum Raporu 2020; 2005 ve 2007 ve 2012'de yayınlanan benzer kanıta dayalı durum belgelerinin güncellemesidir. EPOS2020 kılavuzunun temel amacı, gözden geçirilmiş, güncel ve net kanıta dayalı öneriler ve ARS ve KRS'de entegre tedavi şemaları sunmaktır. EPOS2020, EPOS2012 durum raporunun yayınlanmasından bu yana geçen sekiz yıl içinde yayınlanan literatür ve gerçekleştirilen çalışmalar hakkında bir güncelleme sağlamakta, ve pediatrik KRS ve sinüs cerrahisi gibi EPOS2012'de geniş olarak kapsanmayan alanları ele almaktadır. EPOS2020 ayrıca eczacılar ve hastalar da dahil olmak üzere yeni paydaşlar içermekte, ve son EPOS belgesinin yayınlanmasından bu yana rinosinüzit tedavisi ve tedavisine daha fazla dahil olan eczacılar, hemşireler, uzman bakıcılar, ve aslında reçetesiz satılan ilaçları kullanarak hastalıklarını kendi kendine tedavi eden hastaların kendileri de dahil olmak üzere, yeni hedef kullanıcılara hitap etmektedir. Belge, bu alanda gelecekteki araştırmalar için öneriler sunmakta ve farklı ortamlardaki araştırmalarda tanımlar ve sonuç ölçümleri için güncellenmiş bir rehberlik sağlamaktadır.

EPOS2020, çok sayıda terim tanımladığımız ve tercih edilen terimleri belirttiğimiz tanımlar ve sınıflandırma ile ilgili bölümler içermektedir. Anatomik tutulumu dayalı olarak, KRS'nin primer ve sekonder KRS olarak yeni bir sınıflandırması, ve ayrıca lokalize ve yaygın hastalık olarak ayrılması önerilmektedir. Epidemiyoloji ve predispozan faktörler, inflamatuvar mekanizmalar, yüz ağrısının (ayırıcı) tanısı, alerjik rinit, genetik, kistik fibrozis, aspirinle alevlenen havayolu hastalığı, immün yetmezlikler, alerjik fungal rinosinüzit ve üst ve alt solunum yolları arasındaki ilişki hakkında kapsamlı bölümler vardır. Pediyatrik akut ve kronik rinosinüzit bölümleri tamamen yeniden yazılmıştır. Erişkinlerde ve çocuklarda nazal polipli veya nazal polipsiz akut rinosinüzit ve kronik rinosinüzit tedavisi için mevcut tüm kanıtlar sistematik olarak gözden geçirilmiş ve kanıtlara dayalı entegre tedavi şemaları önerilmiştir. Son yıllarda kaliteli yayınların miktarındaki önemli artışa rağmen, hala çok sayıda pratik klinik soru vardır. Bunları ele almanın en iyi yolunun bir Delphi alıştırması yapmak olduğu konusunda anlaşmaya varıldı. Sonuçlar ilgili bölümlere entegre edilmiştir. Son olarak, hastalar ve eczacılar için tavsiyeler ve yeni bir araştırma ihtiyaçları listesi eklenmiştir.

**Belgenin tamamı** bu derginin web sitesinden ücretsiz olarak indirilebilir: <http://www.rhinologyjournal.com>.

**Bu makaleden alıntı yapmak için:** Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C., Hellings P.W., Kern R., Reitsma S., et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020 Rhinology. 2020 Suppl. 29: 1-464.

**MeSH anahtar kelimeler:** Paranasal Sinüs Hastalıkları, Nazal Polipler, Terapötikler, Tanı, Astım, Önleme ve Kontrol



*European Rhinologic Society*

## Teşekkür

Belgenin düzenlenmesi ve dizgisi için Polly Chester, Wilfred Germeraad, Julija Keslere ve Nina Liberda'ya; güzel çizimler için Jacqueline Schaffer, Benoit Pugin ve Sietze Reitsma'ya ve makale çevirileri için Klementina Avdeeva, Bella Zsolt, Shokrollah Farrokhi, Eri Mori, Yuan Zhang'a teşekkür ederiz. Avrupa Rinoloji Derneği'ne, EPOS2020'nin ışığı görmesindeki cömertlikleri için, özellikle teşekkür ederiz.



# İçindekiler

<b>1.</b>	<b>Entegre tedavi şemalarını da kapsayan geniş özet</b>	1
1.1.	Özet	1
1.2.	Sınıflama, tanım ve terminoloji	1
1.3.	Akut ve kronik rinosinüzitin yükü	5
1.4.	Erişkin ve çocuklarda soğuk algınlığı ve tekrarlayan ARS dahil olmak üzere akut rinosinüzit	6
1.5.	KRS'nin epidemiyolojisi, predispozan faktörler, patofizyoloji ve tanı	10
1.6.	Erişkinlerde kronik rinosinüzitin tedavisi	13
1.7.	Pediyatrik kronik rinosinüzit	20
1.8.	Kronik rinosinüzite eşlik eden hastalıklar	22
1.9.	Hastanın katılımı, öngörü, hassas tıp ve uygulama	24
1.10.	Rinosinüzite eczacı bakış açısı	26
1.11.	Rinosinüzitte araştırma öncelikleri	26
1.12.	EPOS2020'de kullanılan yöntemler	26
<b>2.</b>	<b>Sınıflandırma, tanımlar ve terminoloji</b>	30
2.1.	Tanımlar	30
2.2.	KRS sınıflandırması	31
2.3.	Süre (erişkin ve çocuklar)	32
2.4.	Hastalığın şiddeti	32
2.5.	Alevlenme / nüks	33
2.6.	Kontrol ve başarısızlık	33
2.7.	Fenotip	33
2.8.	Endotip	33
2.9.	Komorbiditeler	33
2.10.	Medikal tedavi	33
2.11.	Cerrahi Tedavi	34
2.12.	Hassas tıp / kişiselleştirilmiş tıp	34
2.13.	Rinosinüzitin yükü	34
2.14.	Yaş	34
2.15.	Entegre tedavi şemaları	34
2.16.	Tedaviye yanıt vermeyen / dirençli	34
2.17.	Nazal duş / lavaj / irrigasyon / yıkama	35
2.18.	İmmünomodülasyon ve immünoterapi	35
2.19.	Alerji	35
2.20.	Antibiyotik tedavilerinin süresi	35
2.21.	Diğer tanımlar	35
2.22.	KRS'nin kontrolü kavramı	36
<b>3.</b>	<b>Akut ve kronik rinosinüzitin külfeti</b>	42
3.1.	Yaşam Kalitesi (YK)	42
3.2.	Rinosinüzitin maliyeti	44
<b>4.</b>	<b>Yetişkinlerde ve çocuklarda soğuk algınlığı ve rekürren ARS'nin de dahil olduğu akut rinosinüzitler</b>	48
4.1.	Akut rinosinüzitin (ARS) epidemiyolojisi	48
4.2.	Rekürren ARS (RARS)	50
4.3.	ARS ve RARS ile ilişkili faktörler	51
4.4.	ARS patofizyolojisi	54

4.5.	Yetişkinlerde ve çocuklarda ARS tanı ve ayırıcı tanısı .....	58
4.6	ARS'nin medikal tedavisi .....	61
4.6.1.	Giriş .....	61
4.6.2.	Akut viral rinosinüzitin tedavisi (soğuk algınlığı) .....	61
4.6.3.	Oral antibiyotikler - Kısa süreli .....	66
4.6.4.	Akut postviral rinosinüzitte nazal kortikosteroid .....	74
4.6.5.	Oral kortikosteroidler .....	78
4.6.6.	Antihistaminikler (oral ve lokal) .....	79
4.6.7.	Antilökotrienler .....	79
4.6.8.	Nazal dekojestanlar .....	79
4.6.9.	Tuzlu su .....	80
4.6.10.	Buhar / Sıcak hava .....	82
4.6.11.	Fiziksel girişimler .....	82
4.6.12.	Bakteriyel lizatlar .....	82
4.6.13.	Homeopati .....	82
4.6.14.	Bitkisel bileşikler .....	84
4.6.15.	Aşılama .....	86
4.6.16.	Sodyum hyaluronat .....	86
4.6.17.	Mukolitikler .....	86
4.7	Akut bakteriyel rinosinüzit komplikasyonları (ABRS) .....	87
<b>5.</b>	<b>KRS Epidemiyolojisi, predispozan faktörler, patofizyoloji ve tanı</b> .....	<b>106</b>
5.1.	KRS epidemiyolojisi ve predispozan faktörler .....	106
5.2.	Nazal polipli ve nazal polipsiz kronik rinosinüzitin patofizyolojisi .....	113
5.3.	Tanı ve ayırıcı tanı .....	134
5.3.1.	Alerjik ve nonalerjik rinit .....	134
5.3.2.	Koku bozuklukları .....	135
5.3.3.	Yüz ağrısı .....	137
5.3.4.	Tanı ve ayırıcı tanı .....	138
5.3.5.	Tanı yöntemleri .....	140
<b>6.</b>	<b>Erişkinlerde kronik rinosinüzit tedavisi</b> .....	<b>190</b>
6.1	Medikal Tedavi .....	190
6.1.1.	Kronik rinosinüzit (KRS) ve KRS alevlenmeleri için kısa süreli oral antibiyotikler .....	190
6.1.2.	Uzun süreli antibiyotikler .....	194
6.1.3.	Topikal antibiyotikler .....	198
6.1.4.	İntravenöz antibiyotikler .....	200
6.1.5.	Nazal Kortikosteroidler .....	201
6.1.6.	Kortikosteroid salan implantlar .....	215
6.1.7.	Kısa süreli sistemik kortikosteroid kullanımı .....	218
6.1.8.	Antihistaminikler (oral ve topikal) .....	223
6.1.9.	Antilökotrienler .....	223
6.1.10.	Dekonjestanlar .....	224
6.1.11.	Tuzlu su .....	225
6.1.12.	N-ERD'de duyarısızlaştırma sonrası aspirin tedavisi (DSAT) .....	231
6.1.13.	Antimikotikler .....	238
6.1.14.	Anti-IgE .....	239
6.1.15.	Anti-IL5 .....	241
6.1.16.	Anti-IL4/IL13 .....	245
6.1.17.	Probiyotikler .....	245

6.1.18.	Mukoaktif ilaçlar .....	248
6.1.19.	Bitkisel tedavi .....	249
6.1.20.	Geleneksel Çin tedavileri ve akupunktur .....	249
6.1.21.	Topikal furosemid ve oral verapamil .....	250
6.1.22.	Kapsaisin .....	252
6.1.23.	GERH hastalarında proton pompa inhibitörü .....	253
6.1.24.	Bakteriyel Lizatlar .....	253
6.1.25.	Homeopati .....	254
6.1.26.	Fototerapi .....	254
6.1.27.	Filgastrim (r-met-HuG-CSF) .....	255
6.1.28.	Topikal bariyerler örn. Algae-carrageenans (yosunlar) .....	255
6.1.29.	Kolloidal gümüş .....	255
6.1.30.	İmmünoterapi .....	256
6.1.31.	Bugün piyasada olmayan yeni olasılıklar .....	256
6.1.32.	Gebelik sırasında KRS tedavisi .....	258
6.2.	Cerrahi tedavi .....	259
6.2.1.	Primer endoskopik cerrahi .....	259
6.2.2.	Revizyon endoskopik sinüs cerrahisi .....	281
6.2.3.	Eksternal cerrahi endikasyonlar .....	285
6.2.4.	Cerrahi alan ve sonuçları iyileştirmek için gereken peroperatif önlemler .....	288
6.2.5.	KRS'de bilgilendirilmiş onam/hasta bilgilendirilmesi .....	294
6.2.6.	Cerrahide eğitim .....	296
6.2.7.	Perioperatif ilaç kullanımı .....	297
<b>7.</b>	<b>Pediyatrik Kronik Rinosinüzitler</b> .....	<b>332</b>
7.1.	Epidemiyoloji, predispozan faktörler ve komorbiditeler .....	332
7.2.	Patofizyoloji .....	337
7.3.	Tanı ve Ayırıcı Tanı .....	339
7.4.	Pediyatrik KRS ve komorbiditelerin tedavisi .....	342
<b>8.</b>	<b>Kronik rinosinüziti olan hastalarda eşlik eden hastalıklar</b> .....	<b>352</b>
8.1.	Kronik rinosinüzitte alerjinin rolü .....	352
8.2.	İmmün yetmezlikler ve KRS'deki rolleri .....	354
8.3.	Astım dahil olmak üzere alt solunum yolu hastalıklarının KRS ile ilişkisi .....	356
8.4.	Kistik fibrozis .....	357
8.5.	Primer siliyer diskinezi .....	361
8.6.	Fungal Rinosinüzit .....	363
8.7.	Vaskülitler, granüloamatöz hastalıklar ve KRS'deki rolleri .....	374
<b>9.</b>	<b>Hasta katılımı, öngörü, hassas tıp ve uygulama</b> .....	<b>396</b>
9.1.	Hastanın KRS ile ilgili süreçlere dahil edilmesi .....	396
9.2.	EPOS 2020 hastalar için ne ifade eder? .....	398
9.3.	Hastalığın önlenmesi .....	399
9.4.	Öngörü .....	406
9.5.	Hassas tıp .....	408
9.6.	Uygulama .....	409
<b>10.</b>	<b>Rinosinüzite eczacı bakış açısı</b> .....	<b>416</b>
10.1.	Eczanede Rinosinüzit ve Rinit Ayırımı .....	416
10.2.	ÜSYE'de reçetesiz antibiyotiklerin dağıtımı ve kullanımı .....	416

10.3.	Eczanede rinit ve rinosinüzit tedavisi .....	419
10.4	Hekime veya uzmana ne zaman ve nasıl yönlendirmek gerekir? .....	421
10.5.	Eczacılara, hastalara ilaç kullanımını anlatmaya yönelik tavsiyeler .....	422
<b>11.</b>	<b>Önümüzdeki on yıl için araştırma ihtiyaçları ve gündemi .....</b>	<b>427</b>
11.1.	Giriş .....	427
11.2	Sınıflandırma ve tanımlar .....	427
11.3	Akut ve kronik rinosinüzitin yükü .....	427
11.4	Çocuk ve erişkinlerde rekürren ARS ve soğuk algınlığını da içeren akut rinosinüzit .....	427
11.5	Epidemiyoloji, predispozan faktörler, patofizyoloji ve KRS tanısı .....	428
11.6	Erişkinlerde kronik rinosinüzit tedavisi .....	430
11.7	Pediyatrik kronik rinosinüzit .....	431
11.8	Kronik rinosinüziti olan hastalarda eşlik eden hastalıklar .....	431
11.9	Hasta katılımı, öngörü, hassas tıp ve uygulama .....	432
11.10	Rinosinüzite eczacı bakış açısı .....	432
11.11	Genel ilkeler .....	432
<b>12.</b>	<b>EPOS 2020'DE kullanılan yöntemler .....</b>	<b>433</b>
12.1.	Giriş .....	433
12.2	RKÇ'leri bulmak için arama yöntemleri .....	433
12.3	Delphi turları .....	435
12.4	Yaygınlaştırma ve gelecekteki güncellemeler .....	435
12.5	Editoryal bağımsızlık .....	436
12.6	Kullanılan arama stratejilerinin ayrıntıları .....	436
<b>13.</b>	<b>Yazar Beyanları .....</b>	<b>446</b>

## Kısaltmalar

<b>15-LO:</b> 15-Lipoksijenaz	<b>Dd:</b> Günlük doz
<b>5-HETE:</b> 15-Hidroksieikozatetraenoik asit	<b>DH:</b> Dentritik hücre
<b>AAHYH:</b> Aspirinle alevlenen havayolu hastalığı	<b>DRS:</b> Deksarino sprey
<b>AAO-HNS:</b> Amerikan Otolarengoloji Baş ve Boyun Cerrahisi Akademisi	<b>DSAT:</b> Duyarsızlaştırma sonrası aspirin tedavisi
<b>ABPA:</b> Alerjik bronkopulmoner aspergillozis	<b>EBV:</b> Epstein barr virüs
<b>ABRS:</b> Akut bakteriyel rinosinüzit	<b>ECP:</b> Eozinofil katyonik protein
<b>ACE:</b> Anjiyotensin konverting enzim	<b>EH:</b> Epitel hücresi
<b>ACP:</b> Antrokoanal polip	<b>eKRS:</b> Eozinofilik KRS
<b>ACQ-7:</b> Astım Kontrol Anketi-7	<b>EMA:</b> Avrupa İlaç Ajansı
<b>ACTH:</b> Adrenokortikotropik hormon	<b>EMP1:</b> Epitel membran protein 1
<b>AD:</b> Aspirine Duyarsızlaştırma	<b>EMT:</b> Epitel-mezenşim geçişi
<b>AdeV:</b> Adenovirüs	<b>eNOS:</b> Endotelial NOS
<b>AE:</b> Yan etki	<b>EPOS:</b> Rinosinüzit ve Nazal Polipler Üzerine Avrupa Durum Raporu
<b>AFRS:</b> Alerjik fungal rinosinüzit	<b>Eq-5D:</b> EuroQol-5D
<b>AH:</b> Aile hekimi	<b>ESC:</b> Endoskopik sinüs cerrahisi
<b>AİBA:</b> Aşırı ilaç kullanımına bağlı baş ağrısı	<b>ESR:</b> Eritrosit sedimentasyon hızı
<b>anti IgE:</b> Anti immünglobulin E	<b>ETSÖ:</b> Entegre tıp sonuçları ölçeği
<b>APC:</b> Antijen sunan hücre	<b>ETŞ:</b> Entegre tedavi şeması
<b>AQLQ:</b> Astım yaşam kalitesi anketi	<b>EV:</b> Enterovirüs
<b>AR:</b> Alerjik rinit	<b>F:</b> Fentanil
<b>AREÖ:</b> Akut rinosinüzit enstrüman ölçeği	<b>FDA:</b> Amerika Gıda ve İlaç Dairesi
<b>ARS:</b> Akut rinosinüzit	<b>FESC:</b> Fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi
<b>ASİ:</b> Alerjen spesifik imünoterapi	<b>FEV:</b> Zorlu ekspiratuvar hacim
<b>ASYE:</b> Alt solunum yolu enfeksiyonu	<b>FEV1:</b> Birinci saniyede zorlu ekspiratuvar hacim
<b>AToA:</b> Aspirine toleran astım	<b>FISH:</b> Floresan in situ hibridizasyon
<b>ATeA:</b> Aspirinle tetiklenen astım	<b>FK:</b> Farklılaşma Kümesi
<b>B-SIT:</b> Kısa koku tanımlama testi	<b>FNS:</b> Furoat burun spreyi
<b>b.i.d:</b> Günde iki kez	<b>FOXP3:</b> Forkhead box P3 (scurfin)
<b>BAFF:</b> B-hücre aktive eden faktör	<b>FP:</b> Flutikazon propiyonat
<b>BAL:</b> Bronkoalveolar lavaj	<b>FPBD:</b> Flutikazon propiyonat burun damlası
<b>BKS:</b> Balon kateter sinoplasti	<b>FPBS:</b> Flutikazon propiyonat burun spreyi
<b>BMK:</b> Bazal membran kalınlaşması	<b>FPSNS:</b> Flutikazon propiyonat aköz nazal sprey
<b>BNO 1016:</b> Bionorica 1016	<b>FVC:</b> Zorlu vital kapasite
<b>BNT:</b> Biyoçözünür nazal tampon	<b>G-CSF:</b> Granülosit koloni stimülan faktör
<b>BT:</b> Bilgisayarlı tomografi	<b>GA:</b> Geniz akıntısı
<b>BUD:</b> Budesonid	<b>Ga2LEN:</b> Küresel Alerji ve Astım Avrupa Ağı
<b>CBBT:</b> Konik ışınli bilgisayarlı tomografi	<b>GAÖ:</b> Görsel analog ölçek
<b>CC16:</b> Clara hücre proteini 16	<b>GERH:</b> Gastroözefageal reflü hastalığı
<b>CCAD:</b> Santral kompartman alerjik hastalık	<b>GESC:</b> Genişletilmiş ESC
<b>CCCRC:</b> Connecticut Komosensöriyel Klinik Araştırmalar Merkezi	<b>GİB:</b> Göz içi basınç
<b>CTL:</b> Sitotoksik T lenfositler	<b>GINA:</b> Küresel Astım Girişimi
<b>CXCL11:</b> CXC kemokin ligand	<b>GM-CSF:</b> Granülosit makrofaj koloni stimülan faktör
<b>cysLTs:</b> Sisteinil lökotrienler	<b>GPCRs:</b> G proteine bağlı reseptör
<b>ÇKME:</b> Çok kanallı intraluminal empedans	<b>GWAS:</b> Genom boyu ilişkilendirme çalışmaları
<b>ÇKPK:</b> Çift kör plasebo kontrollü	<b>H3N2:</b> İnfluenza A virüs altipi
<b>ÇKPKÇ:</b> Çift kör plasebo kontrollü çalışma	<b>HBSÖ:</b> Hasta beyanlı sonuç ölçütleri
<b>D:</b> Desfluran	<b>HGB:</b> Hemogloblin

- HHV-6:** İnsan herpes virüsü-6  
**HLA-MHC:** İnsan lökosit antijeni-majör histokompabilite kompleksi  
**HLA:** İnsan lökosit antijeni  
**HMPV:** İnsan metapnömovirüs  
**HOCI:** Hipokloröz asit  
**HPA:** Hipotalamik-pitüiter-adrenal  
**Hpi:** Enfeksiyon sonrası saat  
**HPV:** İnsan papilloma virüs  
**HRQL:** Sağlık ilişkili yaşam kalite ölçeği  
**HSV-1:** Herpes simpeks virüs-1  
**HTS:** Hipertonik tuzlu su  
**I:** İzofluran  
**i.v.:** intravenöz  
**I2:** Heterojenite ölçütü  
**IA:** İn hale anestezi  
**ICAM-1:** Hücrelerarası adezyon molekülü-1  
**ICDH:** Uluslararası baş ağrısı bozuklukları sınıflandırması  
**ICOR:** Uluslararası Rinosinüzit Uzlaşma Bildirisi  
**IF16:** İnterforon alfa kaynaklı protein 6  
**IFIH1:** Helicase C Domain ile indüklenen İnterferon 1  
**IFN:** İnterferon  
**İFRS:** İnvaziv fungal rinosinüzit  
**IFV:** İnfluenza virüs  
**IgA:** İmmünoglobulin A  
**IgE:** İmmünoglobulin E  
**IgG:** İmmünoglobulin G  
**IKS:** İntranazal kortikosteroid sprey  
**IL-5Ra:** İnterlökin-5 reseptör alfa  
**IL:** İnterlökin  
**ILC:** Doğal lenfoid hücre  
**Inkt:** İnvaryant doğal öldürücü T  
**iNOS:** Uyarılabilir nitrik oksit  
**IP-10:** İnterferon gamma ile uyarılan protein-10  
**IT:** İmmünoterapi  
**ITS:** Internal transcribed spacer  
**KB:** Kan basıncı  
**KBB:** Kulak Burun Boğaz  
**KF:** Kistik fibrozis  
**KFTR:** Kistik fibrozis transmembran iletkenlik regülatörü  
**KH:** Kalp atım hızı  
**KNHANES:** Kore Ulusal Sağlık ve Beslenme Muayene Anketi  
**KOAH:** Kronik obstrüktif akciğer hastalığı  
**KRS:** Kronik rinosinüzit  
**KRSAA:** Kronik rinosinüzitin akut alevlenmesi  
**KSA:** Kronik sinüzit anketi  
**LAR:** Lokal alerjik rinit  
**LGALS3BP:** Galektin-3-bağlayıcı protein öncülü  
**LK:** Lund-Kennedy  
**LKES:** Lund-Kennedy endoskopik skorlama  
**LM:** Lund-Mackay  
**LMS:** Lund-Mackay skoru  
**LY6E:** Lenfosit Antigen 6 Aile Üyesi E  
**M-H:** Mantel Haenszel  
**MAIT:** Mukoza kaynaklı invaryant T  
**MCA2:** Minimal kesit alanı 2  
**MDBT:** Multidetektör bilgisayarlı tomografi  
**MF:** Mometazon furoat  
**MFNS:** Mometazon furoat nazal sprey  
**MIST:** Minimal invaziv sinüs tekniği  
**MMP:** Matriks metalloproteinaz  
**MÖF:** Minimal önemli fark  
**MPO:** Myeloperoksidaz  
**MRG:** Manyetik rezonans görüntüleme  
**mRNA:** Haberci ribonükleik asit  
**MRSA:** Metisiline dirençli Staphylococcus aureus  
**MSBT:** Çok dilimli dedektör bilgisayarlı tomografi  
**MSS:** Major semptom skoru  
**MST:** Mukosilyer temizleme  
**MSTZ:** Mukosilyer temizleme zamanı  
**MUC5AC:** Müsin 5AC  
**mUV/VIS:** Ultraviyole ve görünür ışık karışımı  
**N-ERD:** NSAİİ ile alevlenen havayolu hastalığı  
**NAPT:** Nazal alerjen provokasyon testi  
**NAR:** Nonalerjik rinit  
**NARES:** Eozinofil hücreli nonalerjik rinit  
**NARESMA:** Eozinofil ve mast hücreli nonalerjik rinit  
**NARMA:** Mast hücreli nonalerjik rinit  
**NARNA:** Nötrofil hücreli nonalerjik rinit  
**NEH:** Nazal epitel hücreleri  
**NF:** Nükleer faktör  
**NIH:** Ulusal Sağlık Enstitüsü  
**NK:** Doğal öldürücü  
**NO:** Nitrik oksit  
**NOSE:** Burun tıkanıklığı semptom değerlendirme anketi  
**NP:** Nazal polip  
**NP'li KRS:** Nazal polipli KRS  
**NP'siz KRS:** Nazal polipsiz KRS  
**NPS:** Nazal polip skoru  
**NSAİİ:** Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar  
**NSS:** Nazal ve sinüs semptom ölçeği  
**NTS:** Nazal tuzlu su  
**O.d.:** Günde bir kez  
**OERPs:** Olfaktör olayla ilişkili potansiyeller  
**OF:** Ortalama fark  
**OKS:** Oral kortikosteroid  
**OM:** Orta mea  
**OO:** Olabilirlik oranı  
**OR:** Olasılık oranı  
**OTB:** Operasyonel taksonomik birim

- ÖDTÇ:** Ölü deniz tuz çözeltisi  
**ÖFY:** Önemli fark yok  
**P:** Propofol  
**PARP12:** Poli(ADP-riboz) Polimeraz  
**PCR:** Polimeraz zincir reaksiyonu  
**PCV7:** Konjuge pnömokok aşısı 7  
**PD-1:** Programlanmış hücre ölümü-1  
**PEA:** Fenil etil alkol  
**PEF:** Pulmoner ekspiratuar akım  
**PEFR:** Pik ekspiratuar akım hızı  
**PG:** Prostaglandin  
**PH:** Pratisyen hekim  
**PI:** Pasif içicilik  
**PIV:** Parainfluenza virüs  
**PMN:** Polimorfonükleer nötrofil  
**PNAd:** Periferik lenf nodu adressin  
**PNIF:** Nazal inspiratuar tepе akımı  
**POSE:** Perioperatif endoskopik sinüs skoru  
**PRQLQ:** Hasta ilintili yaşam kalite ölçęęi  
**PRRs:** Desen tanıma reseptörleri  
**PSD:** Primer siliyer diskinezi  
**PVR:** Postviral rinosinüzit  
**R:** Remifentanil  
**RANTES:** Aktivasyonla regüle olan, normal T hüresinin eksprese ettiği ve salgıladığı  
**RARS:** Reküren akut rinosinüzit  
**RAST:** Radio alergosorbent test  
**REAH:** Respiratuvar epitelyal adenomatoid hamartom  
**rG-CSF:** Rekombinan insan granülosit koloni stimulan faktör  
**RIG-1:** Retinoik asite bağlı gen 1  
**RKÇ:** Randomize kontrollü çalışma  
**RQLQ:** Rinokonjuktivit yaşam kalitesi ölçęęi  
**RR:** Relatif risk  
**RS:** Rinosinüzit  
**RSEE:** Rinosinüzit engellilik endeksi  
**RSSÖ-31 (RSOM-31):** Rinosinüzit sonuç ölçütü-31  
**RSV:** Respiratuvar sinsityal virüs  
**RTP4:** Reseptör transporter protein 4  
**RV:** Rinovirüs  
**S:** Sevofluran  
**SCCs:** SKSH Soliter kemoduyarlı hücreler  
**SCUAD:** şiddetli kronik üst solunum yolu hastalığı  
**SF-12:** Kısa form (12) Yaşam Anketi  
**SF-36:** Kısa form (36) Yaşam Anketi  
**SGZ:** Sakkarin transport süresi  
**sIge:** Spesifik IgE  
**SNA:** Sinonazal anket  
**SNOT:** Sinonazal sonuç testi  
**SOF:** Standart ortalama fark  
**SOL IL-5Ra:** Çözülebilir interlökin-5 reseptör alfa  
**SPA:** Surfaktan protein A  
**SPGB:** Sfenoplatin gangliyon blokajı  
**SS:** Standart sapma  
**ssDNA:** Tek zincirli DNA  
**SşD:** Sinüs şiddet değerlendirmesi  
**SşS:** Sinüzit şiddet skoru  
**Stz:** Sakkarin temizlenme zamanı  
**t-PA:** Doku plazminojen aktivatörü  
**TAME:** P-tosil-l-arjinin metil ester hidroklorür (-esteraz aktivitesi)  
**TEA:** Tedavi etme amacı  
**TGD:** Tanımlanmış günlük doz  
**TGF:** Transforming büyüme faktörü  
**Th:** T helper  
**TIVA:** Total intravenöz anestezi  
**TKPKÇ:** Tek kör plasebo kontrollü çalışma  
**TKRÇ:** Tek kör randomize çalışma  
**TLP:** Toll like reseptör  
**TNF:** Tümör nekrozis faktör  
**TNP:** Tek nükleotid polimorfizmi  
**Treg:** T regulatuar  
**TSLP:** Timik stromal lenfopoetin  
**TSS:** Toplam semptom skoru  
**UMT:** Uygun medikal tedavi  
**UPSIT:** Pennsylvania Üniversitesi Koku Tanımlama Testi  
**UVA:** Ultraviyole A  
**UVB:** Ultraviyole B  
**ÜSYE:** Üst solunum yolu enfeksiyonu  
**VCAM:** Vasküler hücre adezyon molekülü  
**YBA:** Yüksek büyütme alanı  
**YBÜ:** Yoğun bakım ünitesi  
**YDIY:** Yaygın değişken immün yetmezlik  
**YK:** Yaşam kalitesi  
**YKÖ:** Yaşam kalitesi ölçütü  
**ZBP1:** Zipkod-binding protein 1  
**ZO-1:** Zonula okludens-1

# 1. Entegre tedavi şemalarını da kapsayan geniş özet

## 1.1. Özet

Rinosinüzit ve Nazal Polipler Üzerine Avrupa Durum Raporu 2020; 2005, 2007 ve 2012'de yayımlanan kanıta dayalı benzer durum raporlarının güncellemesidir.<sup>1-3</sup> EPOS2020 kılavuzunun ana amacı; ARS ve KRS için gözden geçirilmiş, güncel, açık kanıta dayalı öneriler ve bütüncül tedavi yolları sağlamaktır. EPOS2020, EPOS2012 durum raporunun yayınlanmasından bu yana geçen sekiz yıl içerisinde yayınlanan literatür ve yürütülen çalışmalar üzerine bir güncelleme sunar ve EPOS2012'de ayrıntılı olarak ele alınmayan pediyatrik KRS ve sinüs cerrahisi gibi konulara değinir. EPOS2020 ayrıca, eczacılar ve hastalar da dahil olmak üzere yeni paydaşlar içerir ve eczacılar, hemşireler, uzmanlaşmış bakım verenler ve reçetesiz tedavi kullanarak kendi durumlarının öz tedavisini artıran hastaların kendileri de dahil olmak üzere, son EPOS kılavuzunun yayınlanmasından bu yana rinosinüzitin tedavisine daha fazla dahil olan yeni hedef kullanıcılara hitap eder. Belge bu alanda gelecekteki araştırmalar için öneriler ve farklı alanlardaki araştırmalardaki tanımlamalar ve sonuçlar için güncellenmiş rehberlik sunar.

EPOS2020, çok sayıda terim tanımladığımız ve tercih edilen terimleri belirttiğimiz, tanımlamalar ve sınıflandırma hakkında bölümler içermektedir. KRS'yi primer ve sekonder KRS'ye ve lokalize ve yaygın hastalık olarak alt bölümlere ayıran anatomik dağılıma dayalı yeni bir KRS sınıflaması önerilmektedir. Epidemiyoloji ve predispozan faktörler, inflamatuvar mekanizmalar, yüz ağrısının (ayırtıcı) tanısı, alerjik rinit, genetik, kistik fibrozis, aspirin ile alevlenen hava yolu hastalığı, immün yetmezlikler, alerjik fungal rinosinüzit ve üst hava yolları ile alt hava yollarının ilişkisi hakkında kapsamlı bölümler içerir. Pediyatrik akut ve kronik rinosinüzitler hakkındaki bölümler tamamen yeniden yazılmıştır. Erişkinlerde ve çocuklarda akut rinosinüzit ve nazal polipli veya polipsiz kronik rinosinüzitin tedavisi için mevcut tüm kanıtlar sistematik olarak gözden geçirilmiş ve kanıta dayalı entegre tedavi şemaları önerilmiştir. Son yıllarda kaliteli yayınların sayısındaki kayda değer artışa rağmen, çok sayıda pratik klinik soru mevcuttur. Bunları ele almanın en iyi yolunun; başlangıçta bir uzman paneline dayanan sistematik, interaktif bir tahmin yöntemi olarak geliştirilen, yapılandırılmış bir iletişim tekniği olan Delphi egzersizi yapmak olduğu üzerinde görüş birliğine varılmıştır. EPOS2020 grubu ilk olarak dikkate alınacak alanlara öncelik verdi, bunun sonucunda ilk olarak teşhis ile ilgili konulara yoğunlaştık. Sonuçlar, ilgili bölümlere entegre edilmiştir. Son olarak, hastalar ve eczacılar için tavsiyeler ve yeni bir araştırma ihtiyaç listesi eklenmiştir.

## 1.2. Sınıflama, tanım ve terminoloji

### 1.2.1. Giriş

Rinosinüzit, dünyanın birçok yerinde sağlık giderleri ve verimlilik kaybı açısından toplum üzerinde ciddi bir yük oluşturan, sık görülen bir hastalıktır.<sup>4-7</sup> Akut rinosinüzitin (ARS) yıllık prevalansı %6-15 arasındadır ve genellikle bir viral soğuk algınlığı sonucu

ortaya çıkar. ARS genellikle kendini sınırlayan bir hastalıktır, fakat hayatı tehdit eden durumlar ve hatta ölüme neden olan ciddi komplikasyonlar tanımlanmıştır.<sup>8</sup> Antibiyotik reçetelerinin en sık sebeplerinden biridir ve antibiyotik direnci konusundaki küresel kriz bağlamında uygun tedavi son derece önemlidir.<sup>9</sup> Kronik rinosinüzit (KRS) ciddi bir sağlık problemidir ve genel popülasyonun %5-12'sini etkilemektedir. Ana tanımlar burada özetlenmiştir. Daha fazla tanım için lütfen Bölüm 2'ye bakınız.

### 1.2.2. Rinosinüzitin klinik tanımı

#### 1.2.2.1. Erişkinlerde rinosinüzitin klinik tanımı

Erişkinlerde rinosinüzit şu şekilde tanımlanmaktadır:

- Biri burun tıkanıklığı/konjesyonu ya da burun akıntısı (anterior/posterior akıntı) olmak üzere iki ya da daha fazla semptomla karakterize burun ve paranazal sinüslerin inflamasyonu
  - $\pm$  yüzde ağrı/basınç
  - $\pm$  koku almada azalma ya da kayıp
- ve şunlardan biri;
- endoskopik bulgu olarak:
    - nazal polipler ve/veya
    - başlıca orta meadan olmak üzere mukopürülan akıntı ve/veya
    - başlıca orta meada ödem/mukozal obstrüksiyon
  - Bilgisayarlı tomografi (BT) bulguları:
    - Ostiomeatal kompleks ve/veya sinüslerde mukozal değişiklikler

#### 1.2.2.2. Çocuklarda rinosinüzitin klinik tanımı

Pediyatrik rinosinüzit şu şekilde tanımlanır:

- Biri burun tıkanıklığı veya burun akıntısı (anterior/posterior nazal akıntı) olan, iki veya daha fazla semptom varlığı
  - $\pm$  yüzde ağrı/basınç
  - $\pm$  öksürük
- ve şunlardan biri;
- nazal polipler ve /veya
  - başlıca orta meadan olmak üzere mukopürülan akıntı ve/veya
  - başlıca orta meada ödem/mukozal obstrüksiyon
- ve /veya
- BT bulguları:
    - Ostiomeatal kompleks ve/veya sinüslerde mukozal değişiklikler

#### 1.2.2.3. Epidemiyoloji çalışmaları ve pratisyen hekimler için tanım

Epidemiyolojik çalışmalar ve pratisyen hekimler için tanım, genellikle KBB muayenesi veya radyoloji olmadan semptomatolojiye dayanmaktadır. Bu tanımın alerjik ve nonalerjik rinit ile örtüşmeye bağlı olarak, prevalansı olduğundan fazla göstereceğinin farkındayız.<sup>56-58</sup>



#### 1.2.2.4. Erişkinlerde akut rinosinüzit (ARS)

Erişkinlerde akut rinosinüzit şu şekilde tanımlanır:

Ani başlangıçlı, biri burun tıkanıklığı veya burun akıntısı (anterior/posterior nazal akıntı) olması gereken, iki veya daha fazla semptom:

- $\pm$  yüzde ağrı/basınç
- $\pm$  koku almada azalma ya da kayıp

< 12 haftadır;

Problem tekrarlayıcı ise arada semptomsuz süreler var, telefon veya görüşme ile doğrulanır.

#### 1.2.2.5. Çocuklarda akut rinosinüzit

Çocuklarda akut rinosinüzit şu şekilde tanımlanır:

Ani başlayan iki veya daha fazla semptom:

- burun tıkanıklığı
- veya rengi değişmiş burun akıntısı
- veya öksürük (gündüz ve gece)

< 12 haftadır;

Problem tekrarlayıcı ise arada semptomsuz süreler var, telefon veya görüşme ile doğrulanır.

Alerjik semptomlara ilişkin sorular (yani hapşırma, sulu burun akıntısı, burun kaşıntısı ve kaşıntılı, sulu göz) dahil edilmelidir.

#### 1.2.2.5. Rekürren akut rinosinüzit (RARS)

ARS, tanımlanan bir zaman diliminde bir veya daha fazla kez ortaya çıkabilir. Bu genellikle atak/yıl olarak ifade edilir, ancak ataklar arasında semptomlar tamamen düzelmelidir.

Rekürren ARS (RARS) semptomsuz aralıklarla yılda  $\geq 4$  atak olarak tanımlanır.<sup>42,78</sup>

#### 1.2.2.6. Erişkinlerde kronik rinosinüzitin tanımı

Erişkinlerde kronik rinosinüzit (nazal polipli veya nazal polipsiz) şöyle tanımlanır:

Biri burun tıkanıklığı veya burun akıntısı (anterior/posterior nazal akıntı) olması gereken, iki veya daha fazla semptom:

- $\pm$  yüzde ağrı/basınç
- $\pm$  koku almada azalma veya kayıp

$\geq 12$  haftadır

Telefon veya görüşme ile doğrulanır.

Alerjik semptomlarla ilgili sorular (yani hapşırma, sulu burun akıntısı, burun kaşıntısı ve kaşıntılı sulu göz) dahil edilmelidir.

#### 1.2.2.7. Çocuklarda kronik rinosinüzit tanımı

Çocuklarda kronik rinosinüzit (nazal polipli veya nazal polipsiz) şu şekilde tanımlanır:

Bir tanesi burun tıkanıklığı veya burun akıntısı (anterior/posterior burun akıntısı) olan iki veya daha fazla semptom:

- $\pm$  yüzde ağrı/basınç
- $\pm$  öksürük

$\geq 12$  haftadır

Telefon veya görüşme ile doğrulanır.

#### 1.2.2.8. Tedavisi zor rinosinüzitin tanımı

Bu, uygun tedaviye rağmen (önerilen ilaç ve cerrahi) rinosinüzit semptomları devam eden hastalar olarak tanımlanır. KRS hastalarının çoğu kontrol altına alınabilmesine rağmen, bazı hastalar maksimum medikal tedavi ve cerrahiye rağmen kontrol edilemez.

Son bir yılda; uygun cerrahi, intranasal kortikosteroid tedavisi ve iki kez kısa süreli antibiyotik veya sistemik kortikosteroid tedavisi alınmasına rağmen kabul edilebilir bir kontrol düzeyine ulaşamayan hastaların, tedavisi zor rinosinüzit olduğu düşünülebilir.

EPOS2012 ile karşılaştırıldığında şiddet ya da akut ve kronik tanımında değişiklik yapılmamıştır.<sup>3</sup> Akut rinosinüzit için ARS terimi, viral ARS (soğuk algınlığı) ve postviral ARS'yi kapsar. EPOS2007'de, bakteriyel olmayan birçok ARS vakasını belirtmek için "viral olmayan ARS" terimi seçilmişti. Bununla birlikte, bu terim gözle görülür bir karışıklığa yol açtı ve bu nedenle EPOS2012'de aynı olguyu ifade etmek için "postviral ARS" terimini seçmeye karar verdik. Postviral ARS hastalarının küçük bir yüzdesinde akut bakteriyel rinosinüzit (ABRS) gelişecektir. Kronik rinosinüzit geleneksel olarak nazal polipli (NP'li KRS) ve nazal polipsiz (NP'siz KRS) kronik rinosinüzit şeklinde sınıflandırılmaktadır. NP'li KRS: Yukarıda tanımlandığı şekilde kronik rinosinüzit ve bilateral orta meada endoskopiyle görülebilen polipler ve NP'siz KRS: Yukarıda tanımlandığı şekilde kronik rinosinüzit, orta meada polip görülmez, gerekirse dekonjestan uygulandıktan sonra muayene edilir.

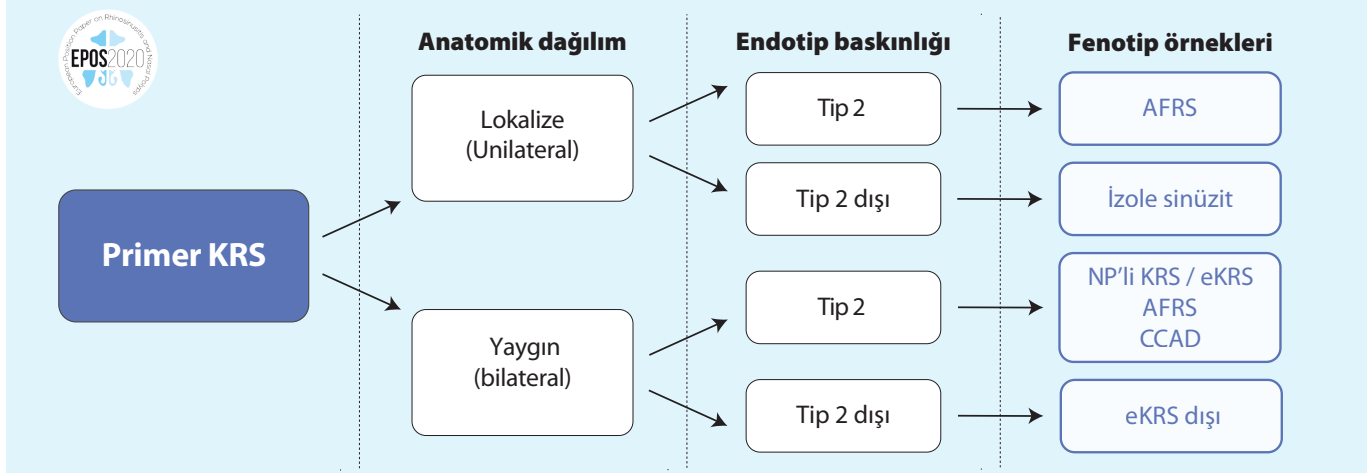
Bu tanımlama, KRS'de sinüslerde ve/veya orta meada polipoid değişikliği içeren bir hastalık spektrumu olduğunu kabul eder, ancak çakışmayı önlemek için nazal kavitede polipoid hastalığı olanları dışlar. Buna ek olarak, KRS'nin altta yatan farklı patofizyolojilere sahip birçok hastalık varyantından oluşan, kompleks bir hastalık olduğu giderek daha açık hale gelmiştir.<sup>10,11</sup> Fenotipler, KRS'nin altta yatan tüm hücresel ve moleküler patofizyolojik mekanizmalarına tam bir kavrayış sağlamaz; bunlar astım gibi komorbiditeler ve kortikosteroidler, cerrahi ve biyolojik ajanlar dahil olmak üzere farklı tedavilere yanıt verebilirlikle giderek daha önemli hale gelmektedir.<sup>12-15</sup> Endotiplerin daha iyi belirlenmesi, hastanın endotipinin patofizyolojik sürecine yönelik bireysel bir tedaviyi mümkün hale getirerek, daha etkin bir tedavi ve hastanın tedaviden daha iyi sonuç almasını sağlayabilir.

#### 1.2.3. KRS sınıflandırması

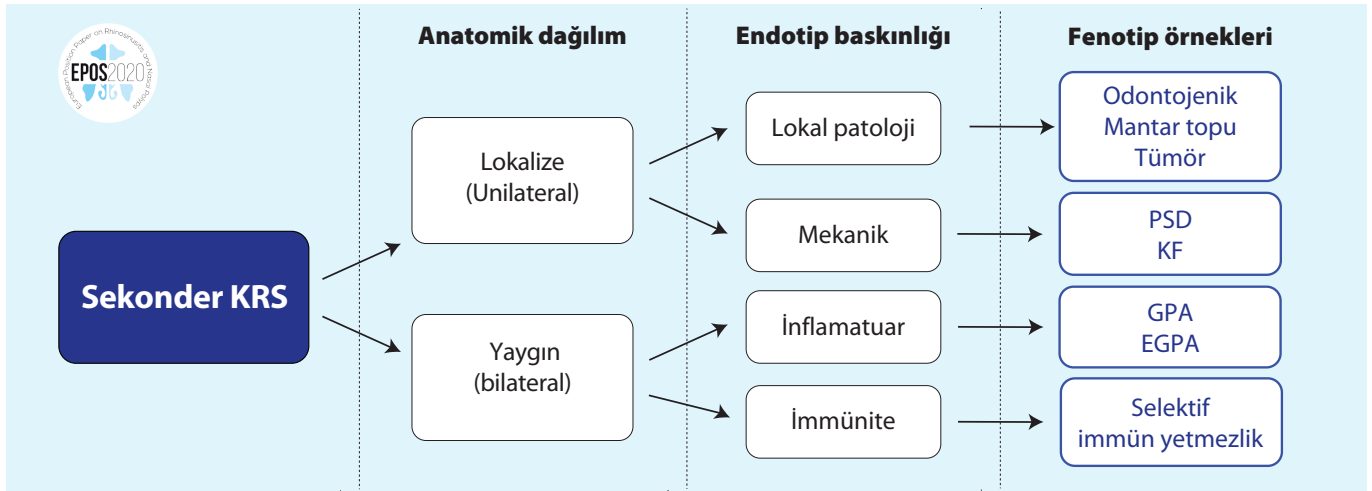
EPOS2020 yönlendirme grubu KRS'yi primer ve sekonder olarak ele almayı (Şekil 1.2.1. ve 1.2.2.) ve her birini anatomik dağılıma göre lokal ve yaygın hastalık olarak ikiye ayırmayı seçmiştir. Primer KRS'de hastalık, endotip baskınlığına göre tip 2 veya tip 2 dışı şeklinde ele alınır (bakınız 1.5.2.2.).

Klinik olarak lokalize primer KRS, daha sonra iki fenotipe ayrılır: Alerjik fungal rinosinüzit (AFRS) veya izole sinüzit. Yaygın KRS için klinik fenotipler ağırlıklı olarak eKRS ve eKRS dışıdır ki bunlar histolojik olarak eozinofil düzeyinin niceliği ile yani "sayı/yüksek büyütme alanı" (x400) ile ayrılır; EPOS paneli bu sayıyı  $\geq 10$ /yüksek büyütme alanı (x 400) olarak kabul etmiştir.

Sekonder KRS için sınıflandırma yeniden lokalize veya yaygın

Şekil 1.2.1. Primer KRS sınıflaması (Grayson ve ark.'tan uyarlanmıştır).<sup>154</sup>

AFRS, alerjik fungal rinosinüzit; CCAD, santral kompartman alerjik hastalık; NP'li KRS, nazal polipli kronik rinosinüzit; eKRS, eozinofilik KRS.

Şekil 1.2.2. Sekonder KRS'nin sınıflaması (Grayson ve ark.'tan uyarlanmıştır).<sup>154</sup>

KF, Kistik fibrozis; EGPA, polianjitli eozinofilik granülopatisi (Churg-Strauss hastalığı); GPA, polianjitli granülopatisi (Wegener hastalığı); PSD, primer siliyer diskinezi.

olarak yapılır ve daha sonra lokal patoloji, mekanik, inflamatuvar ve immünolojik faktörlere bağlı dört kategoride incelenir. Dolayısıyla, gösterildiği gibi birçok klinik fenotip dahil edilir.

"Eozinofilik fungal rinosinüzit"ın genel tanımı hakkında tartışılmış, ancak vakaların tümünde pozitif prick testi ve/veya spesifik IgE gibi mantarlara karşı alerjik reaksiyon kanıtı olmamasına rağmen, yaygın kullanımı nedeniyle "alerjik" fungal rinosinüzit teriminin temel terim olarak kalmasına karar verilmiştir (ayrıca bakınız bölüm 8.6).

#### 1.2.4. Tedaviyle ilgili diğer uzlaşma terimleri

Cerrahi öncesi medikal tedavinin yeterliliğine ilişkin kullanılan birçok terimden "uygun medikal tedavi" terimi EPOS2020'de tercih edilen seçenektir. Diğer kararlar tuzlu su tedavisi kullanırken "irrigasyon" ya da "yıkama" terimlerinin tercihe göre kullanımını ve antibiyotik kürünün süresine göre, EPOS paneli dört hafta veya

daha kısa süreli tedavinin "kısa süreli" olduğu ve genel uygulamada sürenin genellikle 10 günden az olduğu konusunda görüş birliğine varmış ve >4 haftayı "uzun süreli" olarak kabul etmiştir. Ayrıca kısa süreli tedavinin amacının uzun süreli olandan farklı olduğunu kabul etmiştir. Kısa süreli tedaviler genellikle akut bakteriyel enfeksiyon için verilirken, uzun süreli tedaviler immünomodülatör özellikleri için verilir. İmmünomodülasyon, bağışıklık cevabı üzerinde değişiklik yapmayı amaçlayan tüm tedavi girişimlerini kapsar ve EPOS2020 tarafından tercih edilen, ağır basan terimdir. Rinosinüzit tedavisinde, biyolojik ajanların ve makrolidlerin kullanımını içerir.

Ameliyat ile ilgili olarak, fonksiyonel terimi fizyolojinin restore edilmesi anlamına gelir ve her zaman olmasa da endoskopik sinüs cerrahisi için kullanılır. Aşağıdaki kriterleri yerine getirmelidir:

- Doğal ostiumla birleşen bir sinüs boşluğu oluşturur
- Yeterli sinüs havalanması sağlar

- Mukosilyer klirensi kolaylaştırır
- Topikal tedavilerin uygulanmasını kolaylaştırır

Buna karşılık, "Tam FESC" anterior ve posterior etmoidektomi, orta meatal antrastomiler (genellikle geniş), sfenoidotomi ve frontal genişletmeyi (örn. Draf IIa) içeren, tam sinüs cerrahisidir. Genişletilmiş endoskopik cerrahi, "tam" (örneğin Draf III) ile aynı bağlamda kullanılır, ancak sinüslerin sınırlarının ötesinde, yani kafa tabanı, orbita, pterigopalatin ve infratemporal fossaya girişimleri da içerebilir. Son olarak radikal cerrahi inflame/ disfonksiyonel mukozanın önemli ölçüde çıkarılmasını içerir.

### 1.2.5. Hastalığın kontrolü

EPOS2012'de kontrol kavramını tanıttık.<sup>3</sup> Herhangi bir tedavinin, özellikle kronik hastalıkların tedavisinin birincil amacı, hastanın semptomlarının olmadığı veya semptomların yaşam kalitesini etkilemediği bir hastalık durumu olarak tanımlanabilen klinik kontrolü sağlamak ve sürdürmektir. Son on yılda, EPOS2012'de önerilen kontrol ölçümünün geçerliliğini kanıtlamak için bazı araştırmalar yapılmıştır.<sup>15-17</sup> Bu geçerlilik çalışmalarına dayanarak EPOS2020 yönlendirme grubu, mevcut EPOS2012 kontrol kriterlerinin kontrolsüz hastaların yüzdesini olduğundan fazla gösterebileceğini düşünmektedir. Bu nedenle araştırma amacıyla tüm semptomlar için GAÖ kullanmayı öneriyoruz: "rahatsız edici değil" GAÖ <5 ile ve "var/ bozulmuş" GAÖ ≥5 ile ölçülenebilir. Ayrıca semptomların KRS ile ilişkili olduğundan ve tabloya dahil edildiğinden emin olmak istiyoruz. Örneğin, tipik bir migren baş ağrısı KRS kontrolünü değerlendirirken dikkate alınmamalıdır. Bu geçerlilik çalışmalarının sonuçları hala daha fazla psikometrik doğrulama (iç tutarlılık, yanıt verilebilirlik ve bilinen grup

farklılıklarını içerecek şekilde) gerektirmektedir (Şekil 1.2.3.). Hastalık kontrolü kavramının önemi göz önüne alındığında, hem klinik hem de araştırma açısından KRS'de hastalık kontrolünü değerlendirmek için hala bir altın standarda ihtiyaç vardır.

### 1.2.6. Kronik rinosinüzitin akut alevlenmesi (KRSAA)

Kronik rinosinüzitin akut alevlenmesi (KRSAA), genellikle kortikosteroidler ve/veya antibiyotiklerle tedaviden sonra başlangıç KRS semptom şiddetine dönüş ile birlikte, semptom şiddetinde kötüleşme olarak tanımlanır. Prevalansı; incelenen hasta topluluğuna, mevsime ve alevlenmenin nasıl tanımlandığına göre değişir. KRS'nin akut alevlenmesinin kesin etiolojisi hala bilinmemektedir ve muhtemelen çok faktörlüdür. Bakteriyel enfeksiyonun rolü geçmişte gereğinden fazla vurgulanmış olabilir. Şu kesindir ki alevlenme olan hastaların çoğundan bakteriyel hava yolu patojenleri izole edilemez. Bu hastaların çoğu önceden sinüs cerrahisi geçirdiği için mikrobiyomdaki postoperatif değişikliklerin yeni bir mikrobiyal ortam oluşturması ve olayda başka patojenlerin rol alması mümkündür. Konaktaki inflamatuvar yanıtı, tek bir patojenden ziyade, bakteri florasının değişen dengesi şeklindeki mikrobiyal disbiyoz ortaya çıkarıyor olabilir.

KRS'nin alevlenmesinde virüs enfeksiyonlarının ana unsur olması daha olasıdır; zira rinovirüs enfeksiyonunun eozinofilik inflamasyonu tetikleyebildiğine ve virüs enfeksiyonlarının önlenmesi ve tedavisine odaklanmanın, ikincil enfeksiyonları antibiyotiklerle, eozinofilik alevlenmeleri de kortikosteroidlerle tedavi etmekten daha etkili olduğuna dair kanıtlar gitgide artmaktadır. Ancak bu konuda daha ayrıntılı araştırmalara ihtiyaç vardır.

Şekil 1.2.3. KRS'nin güncel klinik kontrolünün değerlendirilmesi.

EPOS 2020: KRS'nin güncel klinik kontrolünün değerlendirilmesi (bir önceki ay içinde)			
	Kontrol altında (aşağıdakilerin hepsi)	Kısmen kontrol altında (en az biri var)	Kontrol altında değil (3 veya daha fazlası var)
<b>Burun tıkanıklığı<sup>1</sup></b>	Yok veya rahatsız edici değil <sup>2</sup>	Haftanın çoğu gününde var <sup>3</sup>	Haftanın çoğu gününde var <sup>3</sup>
<b>Burun / geniz akıntısı<sup>1</sup></b>	Az miktarda ve muköz <sup>2</sup>	Haftanın çoğu gününde mukopürülan <sup>3</sup>	Haftanın çoğu gününde mukopürülan <sup>3</sup>
<b>Yüzde ağrı / Basınç<sup>1</sup></b>	Yok veya rahatsız edici değil <sup>2</sup>	Haftanın çoğu gününde var <sup>3</sup>	Haftanın çoğu gününde var <sup>3</sup>
<b>Koku<sup>1</sup></b>	Normal veya hafifçe bozulmuş <sup>2</sup>	Bozulmuş <sup>3</sup>	Bozulmuş <sup>3</sup>
<b>Uyku bozukluğu veya yorgunluk<sup>1</sup></b>	Yok <sup>2</sup>	Var <sup>3</sup>	Var <sup>3</sup>
<b>Nazal endokopi (varsa)</b>	Sağlıklı veya hemen hemen sağlıklı mukoza	Hastalıklı mukoza <sup>4</sup>	Hastalıklı mukoza <sup>4</sup>
<b>Kurtarma tedavisi (önceki 6 ay içinde)</b>	Gerekmemiş	1 kür kurtarma tedavisi ihtiyacı	Semptomlar (yukarıdaki gibi) kurtarma tedavi(leri)ne rağmen devam ediyor

<sup>1</sup>KRS semptomları; <sup>2</sup>Araştırma için GAÖ ≤5; <sup>3</sup>Araştırma için GAÖ >5; <sup>4</sup>Nazal polip, mukopürülan akıntı veya inflame mukoza görülüyor

KRS, kronik rinosinüzit; GAÖ: görsel analog ölçek.

KRSAA tedavisi konusunda kesin bilimsel kanıtlar hala yetersizdir ve sadece klinik deneyim ve uzman görüşüne dayanan tedavi önerileri mevcuttur. Bununla birlikte, KRSAA'nın döngüsel ve kendini sınırlayan doğası nedeniyle "ortalamaya doğru regresyon fenomeni" akılda tutulmalıdır. Bir hastanın en kötü durumdayken tedavi arama olasılığı daha yüksektir, tedaviden bağımsız olarak iyileşme olasılığı yüksektir, bu da doktorun klinik deneyimini çarpıtabilir ve plasebo kolu olmayan çalışmaları anlamsız hale getirebilir. Bütün bu karışıklığa ve antibiyotiklerin KRSAA tedavisindeki rolü literatür tarafından desteklenmemesine rağmen, steroidler ve antibiyotikler yakın gelecekte muhtemelen hala temel tedavi olarak kalmaya devam edecektir (bakınız bölüm 1.6 ve 6.1).

### 1.3. Akut ve kronik rinosinüzin yükü

Bölüm 3, rinosinüzin yükünü ve yaşam kalitesi, doğrudan maliyetler ve dolaylı maliyetler üzerindeki etkisini ele almaktadır.

#### 1.3.1. Yaşam kalitesi (YK)

Hem ARS hem de KRS'nin yaşam kalitesi üzerinde önemli olumsuz etkileri, genel sağlık ile ilgili ölçekler olan Eq-5D<sup>18,19</sup> ve SF36<sup>20,21</sup> ve rinoloji-spesifik SNOT16<sup>22</sup> ve SNOT22<sup>23</sup> gibi çeşitli geçerliliği kanıtlanmış anketlerle gösterilmiştir. Kronik rinosinüzit, yaşam kalitesinde akut rinosinüitten daha fazla bozulmaya neden olur.<sup>24</sup> Gliklich ve Metson KRS'nin genel yaşam kalitesi üzerindeki etkisini ilk kez göstermiş, sosyal işlevsellik üzerinde anjina ya da kronik kalp yetmezliğinden daha fazla etkisi olduğunu bulmuşlardır.<sup>20</sup> Yakın

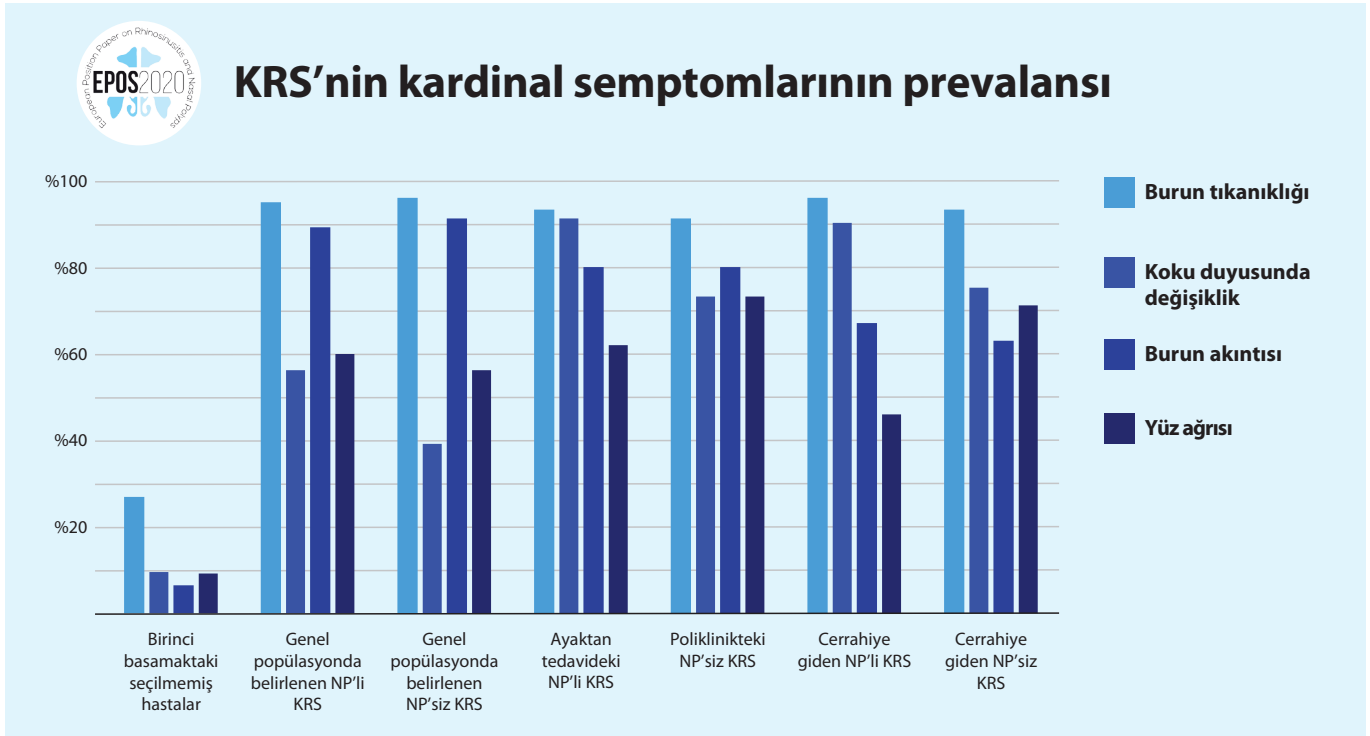
zamanda, EQ-5D kullanılarak ölçülen sağlık fayda değerlerinin, genel popülasyondan düşük olduğunu ve astım gibi diğer kronik hastalıklarla karşılaştırılabilir olduğunu göstermişlerdir.<sup>19</sup>

KRS'de "kardinal" semptomlar nazal obstrüksiyon ya da konjesyon, burun akıntısı (ön veya arka olabilir), koku duyusunda değişiklikler ve yüzde ağrı ve basınçtır. Bunlar, birinci basamak tedavide seçilmemiş hastalar, genel popülasyondaki KRS hastaları, ayakta tedavi görenler ve ameliyata giden hastalar arasında prevalans açısından ve ayakta tedavi görenler ile ameliyata giden hastalar arasında şiddet açısından farklılık gösterebilir (Şekil 1.3.1).

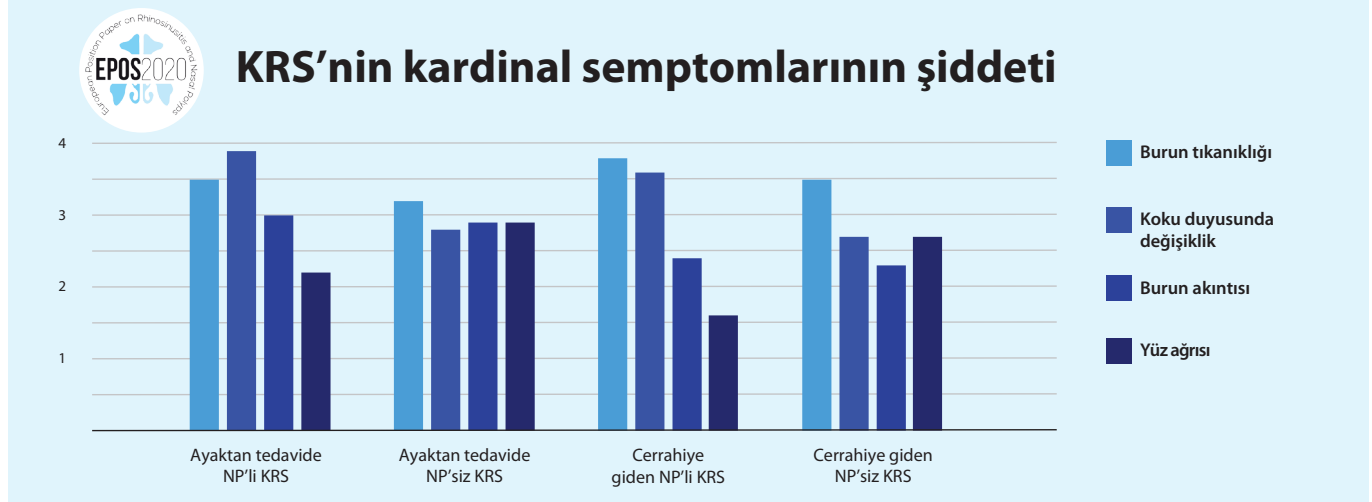
Nazal obstrüksiyon ve koku ve tat duyusunda değişiklik NP'li KRS'de hem en şiddetli hem de en belirgin semptomlar, NP'siz KRS'de nazal obstrüksiyon yine en şiddetli semptomdur, burun akıntısı ve yüzde ağrı ise koku ve tat duyusunda değişiklik ile eşit şiddette raporlanmıştır (Şekil 1.3.2).<sup>25,26</sup> KBB kliniklerine başvuran hastalarda kardinal semptomların varlığı KRS tanısı koymak için yüksek duyarlılık ancak düşük özgüllük ile 39,9'luk bir pozitif prediktif değere sahiptir.<sup>27</sup>

Semptomların genel şiddet derecesi, yüksek oranda çalışılan popülasyona bağlıdır. İkinci basamakta cerrahi bekleyen hastaların ortalama semptom şiddet skorları, ortalama skoru 9,3 olan kontrol grubuna kıyasla ortalama 42 SNOT-22 skoru ile ortadan şiddetliye değişen bir aralıkta raporlanmıştır.<sup>23</sup> NP'siz KRS hastalarının preoperatif bazal skorları (44,2) NP'li KRS ile karşılaştırıldığında (41,0) daha yüksekti.

Şekil 1.3.1. KRS'nin kardinal semptomlarının prevalansı.<sup>25,26</sup>



KRS, kronik rinosinüzit; NP'siz KRS, nazal polipsiz kronik rinosinüzit; NP'li KRS, nazal poliplit kronik rinosinüzit.

Şekil 1.3.2. KRS'nin kardinal semptomlarının şiddeti.<sup>25,26</sup>

KRS, kronik rinosinüzit; NP'siz KRS, nazal polipsiz kronik rinosinüzit; NP'li KRS, nazal polipli kronik rinosinüzit.

### 1.3.2. Rinosinüzitin maliyeti

Rinosinüzitin sağlık harcamaları, peptik ülser hastalığı, akut astım ve saman nezlesi gibi diğer hastalıklardan anlamlı olarak daha yüksektir.<sup>28</sup> Günümüzde ABD'de KRS tedavisi için direkt maliyet şu anda yılda 10-13 milyar dolar arasında veya yılda hasta başına 2609 dolardır. Avrupa'da Wahid ve ark. bir yıllık süreyle birinci ve ikinci basamak için maliyetleri 2974 İngiliz sterlini olarak rapor etmişlerdir; bu maliyet kontrol grubunda 555 İngiliz sterliniyken, hastanın kendinin yaptığı harcama KRS ve kontrol grubunda sırasıyla 304 ve 51 İngiliz sterlinidir.<sup>29</sup> Lourijzen ve ark., bir grup NP'li KRS hastasında yıllık direkt maliyeti 1501 avro olarak bulmuşlardır.<sup>30</sup> Genel olarak KRS, hasta başına yılda 2500 avroluk artmış bir direkt sağlık harcamasına yol açmaktadır. En yüksek direkt maliyet, cerrahi sonrası nüks eden NP'li KRS hastalarındadır.<sup>31</sup> Bununla birlikte, cerrahi ABD'de 11.000 dolar ve Hindistan'da 1100 dolar olmak üzere pahalı bir tedavi iken,<sup>32-34</sup> ameliyattan sonraki iki yıl içinde direkt maliyette düşüşe neden olmaktadır.<sup>35</sup> Rinosinüzitin indirekt maliyeti, direkt maliyetinden çok daha fazladır. Rinosinüzit hastalarının %85'i çalışma yaşında olduğu için (aralık: 18-65 yaş) kaçırılan iş günleri (işe devamsızlık) ve iş verimliliğinde azalma (hasta iken çalışma) gibi indirekt maliyetler, hastalığın ekonomik yükünü belirgin şekilde artırır.<sup>41</sup> Sonuç olarak, rinosinüzit ABD işverenleri için en pahalı 10 sağlık sorunundan biridir.<sup>36</sup> Genel olarak, ABD'de KRS'nin toplam indirekt maliyetinin, en çok hasta iken çalışmadaki verimsizlik nedeniyle, yılda 20 milyar doları aştığı tahmin edilmektedir.<sup>37</sup>

## 1.4. Erişkin ve çocuklarda soğuk algınlığı ve tekrarlayan ARS dahil olmak üzere akut rinosinüzit

Bölüm 4, erişkin ve çocuklarda ARS'nin epidemiyoloji, patofizyoloji, tanı ve ayırıcı tanı ve tedavisini açıklamaktadır. Ayrıca, tüm kanıtlara dayalı yeni bir entegre tedavi şeması önerilmektedir.

### 1.4.1. Epidemiyoloji

EPOS2012'de, ARS'nin viral ARS (soğuk algınlığı), postviral ARS ve ABRS (akut bakteriyel rinosinüzit) şeklinde ayrılması önerilmişti. Son on yılda, bu sınıflama kullanılarak çalışmalar yapıldı. GA2LEN anketini kullanan yeni bir Hollanda makalesinde, Hollanda'da üç farklı şehirde postviral ARS'yi işaret eden semptomların prevalansı %18 (%17-21) olarak bulunmuştur.<sup>38</sup> ABRS, %0,2-5 viral ARS (soğuk algınlığı) insidansıyla nadir bir hastalıktır.<sup>2,39</sup> RARS semptomsuz aralıklar olmak şartıyla yılda  $\geq 4$  atak olarak tanımlanır.<sup>40-43</sup> Her atak akut postviral (ya da bakteriyel) rinosinüzit için kriterleri karşılmalıdır. EPOS2020 yönlendirme grubu, RARS tanısı düşünülmeden önce endoskopi ve/veya BT görüntüleme ile en az bir kanıtlanmış postviral ARS tanısı olmasını tavsiye eder.

### 1.4.2. ARS ve RARS için predispozan faktörler

ARS için predispozan faktörler nadiren değerlendirilir. Anatomik anormalliklerin tekrarlayan akut rinosinüzite (RARS) yatkınlık oluşturabileceğine dair bazı veriler vardır.<sup>44-47</sup> Aktif ve pasif sigara içimi ARS'ye yatkınlık yaratır, ayrıca eşlik eden kronik hastalığın influenza enfeksiyonu sonrası ARS gelişme ihtimalini arttırdığına dair bir takım kanıtlar vardır.<sup>48-50</sup>

Alerji ve GERH gibi diğer potansiyel faktörler ARS'ye yatkınlık yaratmıyor gibi görünmektedir.<sup>51,52</sup>

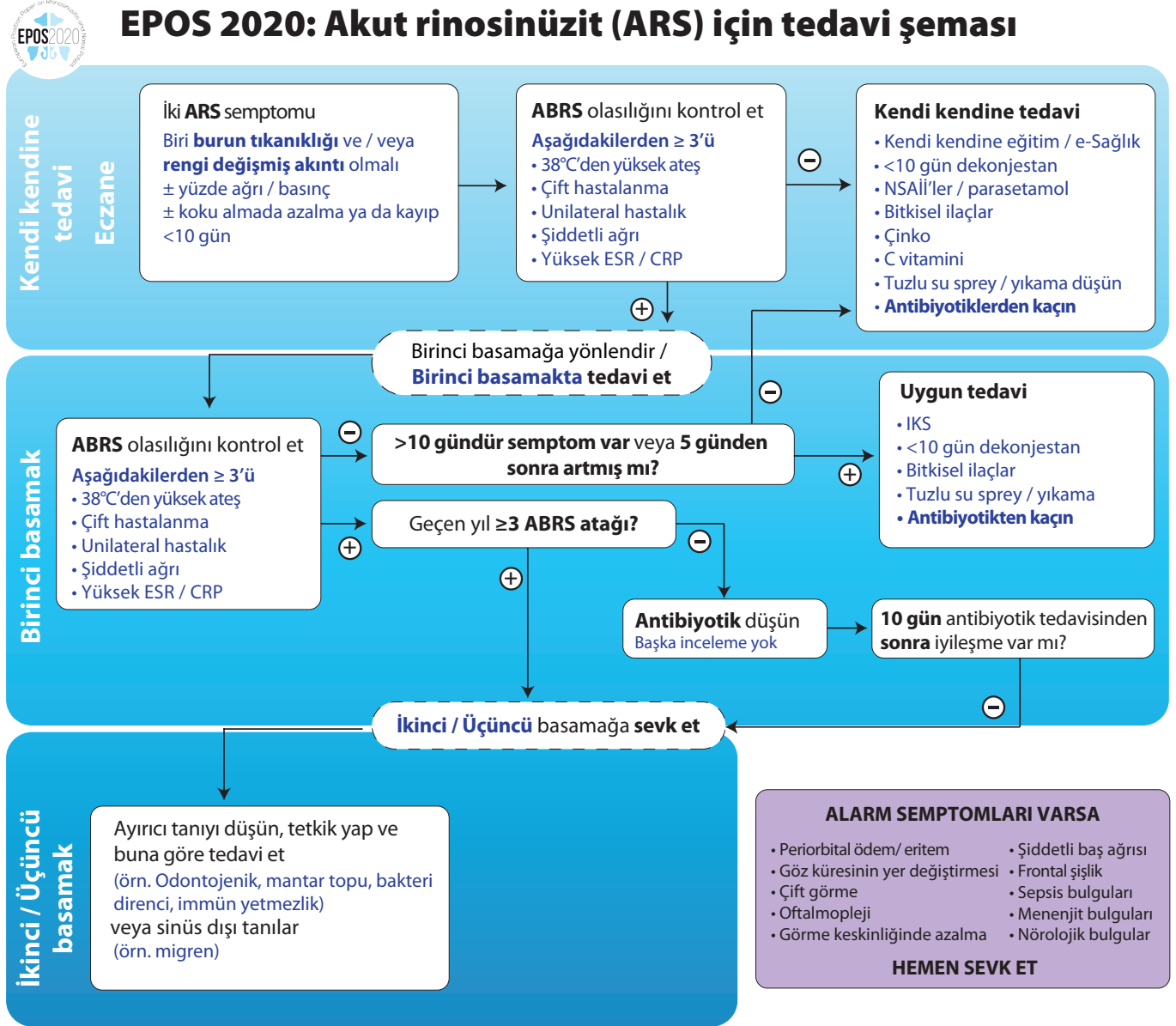
### 1.4.3. ARS'nin patofizyolojisi

ARS'nin patofizyolojisi, literatür ARS'nin farklı kategorilerine göre organize edilmeye çalışılarak sistematik olarak değerlendirildi. EPOS2012'den bu yana, burun epitelinin respiratuar virüslerin girişi için birincil portal olduğu kadar, viral enfeksiyonlara karşı ilk konak cevabının aktif bileşeni olduğunu destekleyen birçok deneysel veri yayınlanmıştır. Burun epitel hücreleri tarafından başlatılan inflamasyon kaskadı, infiltre eden hücrelerin neden olduğu hasar vasıtasıyla ödem, konjesyon, sıvı ekstravazasyonu, mukus üretimi ve sinüs obstrüksiyonuna, sonuç olarak da ARS'ye veya ARS alevlenmesine neden olur (bakınız bölüm 4.2.).

Tablo 1.4.1. Akut viral rinosinüzitli (soğuk algınlığı) erişkinler ve çocuklar için tedavi kanıt ve önerileri.\*

Tedavi	Kanıt düzeyi	GRADE önerisi
Antibiyotikler	1a (-)	Çocuklarda ya da erişkinlerde soğuk algınlığı ya da akut pürülan rinit için antibiyotiklerin faydalı olduğuna dair kanıt yoktur. Antibiyotiklerin erişkinlerde soğuk algınlığı için ve her yaşta hastalarda akut pürülan rinit için verildiğinde önemli yan etkilere neden olduğuna dair kanıtlar vardır. Bu hastalıklarda antibiyotiklerin rutin kullanımı önerilmemektedir.
Nazal kortikosteroid	1a (-)	Güncel kanıtlar, soğuk algınlığında semptomatik rahatlama için nazal kortikosteroidlerin kullanımını desteklememektedir.
Antihistaminikler	1a	Antihistaminikler erişkinlerde genel semptomların şiddeti üzerinde kısa süreli (tedavinin 1. ve 2. günleri) sınırlı bir etkiye sahiptir; ancak orta ila uzun vadede etkili değildir. Burun tıkanıklığı, rinore ve hapşırma üzerinde klinik olarak anlamlı etkileri yoktur.
Dekonjestan (oral / nazal)	1a	Mevcut kanıtlar, birden fazla dekonjestan dozunun soğuk algınlığı olan erişkinlerde burun tıkanıklığının subjektif ölçütleri üzerinde küçük bir pozitif etkiye sahip olabileceğini düşündürmektedir. Dekonjestanlar erişkinlerde kısa vadede yan etki riskini artırmıyor gibi görünmektedir.
Parasetamol (Asetaminofen)	1a	Parasetamol burun tıkanıklığı ve rinoreyi hafifletmeye yardımcı olabilir, ancak diğer soğuk algınlığı semptomlarını (boğaz ağrısı, halsizlik, hapşırık ve öksürük dahil olmak üzere) iyileştiriyor gibi görünmemektedir.
NSAİİ	1a	NSAİİ'ler toplam semptom skoru veya soğuk algınlığı süresini anlamlı şekilde azaltmaz. Bununla birlikte, NSAİİ'ler analjezik etkileri ile önemli fayda sağlar (baş ağrısı, kulak ağrısı, kas ve eklem ağrısı), halsizlik için sınırlı fayda sağlar ve boğaz iritasyonuna fayda sağlamaz. Titreme için sonuçlar tartışmalıdır. Respiratuar semptomlar açısından, öksürük ve burun akıntısı skorları düzelmez, ancak hapşırma skoru anlamlı şekilde düzelir. NSAİİ tedavi gruplarında yan etkilerin sıklığının arttığına dair bir kanıt yoktur.
Antihistaminik-dekonjestan-analjezik kombinasyonları	1a	Antihistaminik-analjezik-dekonjestan kombinasyonlarının soğuk algınlığı olan erişkinler ve büyük çocuklarda genel bir faydası vardır. Bu fayda, yan etki riskiyle tartılmalıdır. Küçük çocuklarda etkili olduğuna dair kanıt yoktur.
İpratropium bromür	1a	Mevcut kanıtlar ipratropium bromürün burun akıntısı için etkili olabileceğini düşündürmektedir. İpratropium bromürün nazal konjesyon üzerinde etkisi yoktur. Yan etkilerinin iyi tolere edildiği ve kendi kendini sınırladığı bildirilse de kullanımı plasebo ya da tedavi verilmemesiyle karşılaştırıldığında daha fazla yan etki ile ilişkilidir.
Tuzlu su ile nazal irrigasyon	1b	Nazal tuzlu su irrigasyonu özellikle çocuklarda akut ÜSZE semptomlarını rahatlatmada muhtemelen faydalıdır ve EPOS yönlendirme grubu tarafından bir seçenek olarak kabul edilmektedir.
Buhar / ısıtılmış nemlendirilmiş hava	1a (-)	Mevcut kanıtlar, soğuk algınlığı tedavisi için verilen ısıtılmış nemlendirilmiş havanın kullanımı ile ilgili herhangi bir fayda ya da zarar göstermemektedir.
Probiyotikler	1a	Probiyotikler akut ÜSZE'yi önlemede plasebodan daha faydalı olabilir. Bununla birlikte, kanıt kalitesi (çok) düşüktür.
C vitamini	1a	Düzenli takviye kullanımı çalışmalarından elde edilen sonuçlara göre C vitamininin soğuk algınlığının süresi ve şiddeti üzerindeki tutarlı etkisi ve düşük maliyet ve güvenliliği göz önüne alındığında, soğuk algınlığı hastalarının terapötik C vitamininin kendileri için yararlı olup olmadığını bireysel olarak test etmeleri faydalı olabilir.
Aşılar	1b (-)	Sağlıklı kişilerde soğuk algınlığını önlemek için aşı kullanımı destekleyen kesin sonuçlar yoktur. Bu durum influenza aşlarına tezat teşkil eder.
Egzersiz	1a	Düzenli, orta yoğunlukta egzersiz soğuk algınlığını önlemede etkili olabilir.
Ekinezya	1a (-)	Ekinezya ürünlerinin soğuk algınlığı tedavisinde fayda sağladığı gösterilmemiştir, ancak bazı ekinezya ürünleri minimal faydalı olabilir: Tek tek profilaksi çalışmalarının sonuçları tutarlı bir şekilde pozitif (anlamlı değilse de) eğilim göstermektedir, ancak olası etkilerin klinik önemi şüphelidir.
Çinko	1a	Çinko asetat ya da çinko glukonat pastilleri şeklinde $\geq 75$ mg/gün dozunda uygulanan ve semptomların başlamasından sonraki ilk 24 saat içerisinde alınan çinko, soğuk algınlığının süresini anlamlı ölçüde kısaltır. Çinko kullanmayı düşünenler için soğuk algınlığı boyunca bu dozda alınması önerilir. Profilaktik çinko takviyesi ile ilgili olarak yetersiz veri nedeniyle şu anda kesin bir öneri yapılamaz.
Bitkisel ilaçlar (Ekinezya hariç)	1b	BNO1016, Sineol ve Andrographis paniculata SHA-10 özütü gibi bazı bitkisel ilaçların, önemli yan etkiler olmaksızın soğuk algınlığı semptomları üzerinde anlamlı etkileri vardır. Usule uygun bir sistematik inceleme yoktur.
Fusafungin	1a	Fusafungin, özellikle erken uygulandığında soğuk algınlığında etkili bir tedavidir. Bununla birlikte, fusafungin kullanımından sonra nadir de olsa bronkospazm da dahil olmak üzere ciddi alerjik reaksiyonlar meydana gelmiştir. Bu nedenle ilaç artık piyasada değildir.

Şekil 1.4.1. Akut rinosinüzit için entegre tedavi şeması.



ABRS, akut bakteriyel rinosinüzit; IKS, intranasal kortikosteroidler.

#### 1.4.4. Erişkin ve çocuklarda ARS'nin tanı ve ayrıncı tanısı

Postviral ARS, genellikle viral ÜSVE'yi takiben ortaya çıkan, toplumda sık görülen bir hastalıktır. Çoğu akut viral ÜSVE kendini sınırlar, bu nedenle semptomların süresi 10 günü geçmedikçe veya beş gün sonra semptomlarda net bir kötüleşme olmadıkça, postviral ARS tanısı konmamalıdır.

Subjektif değerlendirme semptomlarının şiddeti ve süresini dikkate alınmalıdır (yukarıya bakınız). Semptomların şiddetini değerlendirmek için önerilen yöntem, hastanın semptomlarını 10 cm'lik bir çizgi üzerinde, 1 ile 10 arasında kaydettiği görsel analog ölçektir (GAÖ). ARS'de bakteriyel enfeksiyon olabilir, fakat birçok vakada antibiyotikler hastalık seyri üzerinde çok az etki gösterir (bakınız 1.4.5.). Birçok çalışma klinisyenlere daha şiddetli hastalığı, özellikle de bakteriyel bir enfeksiyonu ve

antibiyotiklere yanıt verme olasılığını öngören semptom ve bulgu kombinasyonunu sağlamayı denemiştir.<sup>53</sup> EPOS2020 yönlendirme grubu daha önceki EPOS versiyonlarındaki önerileri devam ettirmeye karar vermiştir; beş belirtiden en az üçü: Rengi değişmiş akıntı, şiddetli lokal ağrı, ateş, yüksek ESR/CRP ve çift hastalanma.

#### 1.4.5. Erişkin ve çocuklarda ARS'nin tedavisi

EPOS2020 için ARS'nin farklı kategorilerini (viral, postviral ya da ABRS) ayrı ayrı değerlendiren sistematik bir inceleme yapıldı. Akut viral rinosinüzit için birçok mükemmel sistematik inceleme bulduk ve bunları raporladık. Çocuk ve erişkinlerde postviral rinosinüzit ve ABRS için sistematik bir literatür incelemesi yapıldı. Farklı tedaviler, kanıt düzeyleri ve GRADE önerileri, 1.4.1 ve 1.4.5 numaralı tablolarda belirtilmiştir. Bu tablolarda belirtilmeyen ilaçlar için RKÇ bulamadık.

Tablo 1.4.2. Akut postviral rinosinüzitli erişkinler için tedavi kanıt ve önerileri.

Tedavi	Kanıt düzeyi	GRADE önerisi
Antibiyotikler	1a (-)	Erişkinlerde postviral ARS için antibiyotik reçete etmenin hiçbir faydası yoktur. Hastalığın tedavisi ve süresi üzerinde hiçbir etkisi yoktur ve yan etkiler daha fazladır. Orta düzeyde kanıt ve akut postviral rinosinüzitin kendi kendini sınırlayan bir hastalık olduğu gerçeğine dayanarak, EPOS2020 yönlendirme grubu bu hastalıkta erişkinler için antibiyotik kullanımına karşıdır.
Nazal kortikosteroidler	1a	Nazal kortikosteroidler, akut postviral rinosinüzitten muzdarip erişkinlerde toplam semptom skorunu azaltmada etkilidir. Bununla birlikte, etki küçüktür. Nazal kortikosteroidlerin YK üzerinde gösterilmiş etkisi yoktur. Akut postviral rinosinüzit kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır. Orta kalitede kanıt düzeyi ve küçük etki boyutuna dayanarak EPOS2020 yönlendirme grubu, sadece akut postviral rinosinüzit semptomlarının azaltılması gerektiği düşünüldüğünde nazal kortikosteroid reçete edilmesini önermektedir.
Sistemik kortikosteroidler	1a	Sistemik kortikosteroidler, antibiyotiklerle ya da antibiyotiksiz, 7-14 günde iyileşme üzerinde pozitif etkiye sahip değildir. Tedavinin başlangıcından itibaren 4-7. günlerde sistemik kortikosteroidlerin yüz ağrısı üzerinde plaseboya kıyasla küçük ama anlamlı bir etkisi vardır. Sistemik kortikosteroidlerle nazal kortikosteroidleri karşılaştıran herhangi bir çalışma yoktur. Kanıt düzeyi düşüktür. EPOS2020 yönlendirme grubu, kanıtlara, tedavi edilmesi gerekenlerin sayısının fazlalığına ve sistemik kortikosteroidlerin olası zararına dayanarak, akut postviral rinosinüzitten muzdarip hastalarda sistemik kortikosteroid kullanımını önermemektedir.
Dekonjestan (oral / nazal)	1b	Nazal dekonjestanlar, hastalığın akut fazı boyunca mukosilyer temizlemeyi iyileştirmede etkili olabilir. Postviral ARS semptomlarının azalması ya da çözülmesi üzerine etkilerini değerlendiren herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Konuyla ilgili klinikle ilişkili verilerin olmamasına dayanarak, EPOS2020 yönlendirme grubu, akut postviral rinosinüzitte dekonjestanların kullanımı konusunda tavsiyede bulunamaz.
Tuzlu suyla nazal irrigasyon	1b	Küçük bir çalışmada tuzlu su burun spreyi ile tedavisiz bırakma arasında bir fark bulunmamıştır. Çok küçük bir çalışmada, pürülan burun akıntısı ve postnazal akıntı üzerinde, yüksek hacimli tuzlu su ile yıkamanın düşük hacimli tuzlu suya kıyasla daha etkili olduğu bulundu. Teorik olarak tuzlu suyla irrigasyonun zararlı olmaktan ziyade faydalı olacağı beklense de çok düşük kanıt düzeyine dayanarak, tuzlu suyla nazal irrigasyonunun kullanımıyla ilgili güçlü tavsiyeler verilemez.
Homeopati	1b	Homeopatinin (sinfrontal) plaseboya kıyasla radyografik iyileşme ve semptomlarda belirgin azalma sağladığını gösteren bir çalışma bulduk. Sınırlı kanıtla dayalı olarak, EPOS2020 yönlendirme kurulu homeopatinin akut postviral rinosinüzitte kullanımıyla ilgili net tavsiyelerde bulunamaz.
Bitkisel ilaçlar	1b	BNO1016 tabletleri, Pelargonium sidoides damlası ve Myrtol (ve diğer esansiyel yağlar) kapsülleri gibi bazı bitkisel ilaçlar akut postviral rinosinüzit semptomları üzerinde belirgin yan etkileri olmaksızın, anlamlı etkiye sahiptir.

ARS, akut rinosinüzit; YK, yaşam kalitesi.

Tablo 1.4.3. Akut postviral rinosinüzitli çocuklar için tedavi kanıt ve önerileri.

Tedavi	Kanıt düzeyi	GRADE önerisi
Antibiyotikler	1a (-)	Akut postviral rinosinüzitli çocuklarda antibiyotik kullanımı daha fazla kür/anlamlı düzelmeye ile ilişkili değildir. Orta düzeyde kanıt ve akut postviral rinosinüzitin kendi kendini sınırlayan bir hastalık olduğu gerçeğine dayanarak, EPOS2020 yönlendirme kurulu bu durumda çocuklar için antibiyotik kullanımını önermemektedir.
Nazal kortikosteroidler	1a	(Etkisiz) antibiyotiklere ek olarak verilen nazal kortikosteroidler, akut postviral rinosinüzitten muzdarip çocuklarda toplam semptom skorunu azaltmada etkili görünmektedir. Akut postviral rinosinüzit, kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır. Çok düşük kanıt kalitesine dayanarak EPOS2020 yönlendirme grubu, akut postviral rinosinüzitli çocuklarda nazal kortikosteroidlerin kullanılmasını tavsiye edemez.
Antihistaminikler	1b (-)	Postviral ARS'li çocuklarda (etkisiz) antibiyotiklere ek olarak plaseboya karşı antihistaminikleri değerlendiren ve antihistaminiklerin verilen tedavi üzerinde hiçbir ilave etkisinin olmadığını gösteren bir çalışma mevcuttur. Çok düşük kanıt kalitesine dayanarak, EPOS2020 yönlendirme kurulu postviral ARS'de antihistaminiklerin kullanımını tavsiye edemez.
Bakteriyel lizatlar	1b	Bir çalışma hastalığın süresini kısaltmada OM-85-BV kullanımının faydalı olduğunu göstermiştir.

ARS, akut rinosinüzit.

Sistemik incelemeye dayalı, yeni bir entegre tedavi şeması önerilmektedir (Şekil 1.4.1.). Bu şemada, hemen hemen tüm ARS'li hastaların tedavisinin semptomatik olması gerektiği, gerekirse lokal steroidlerle kombine edilmesi vurgulanmaktadır. Antibiyotiklerin yeri çok sınırlıdır ve sadece ateş, çift hastalanma, şiddetli ağrı ve yüksek ESR gibi semptom ve bulguları olan ciddi hastalığa işaret eden durumlarda verilmelidir.<sup>3</sup>

Son olarak 4. bölümde ABRS'nin komplikasyonları tartışılmıştır. Bakteriyel rinosinüzitin komplikasyonları nadir, fakat potansiyel olarak ciddidir. Bununla birlikte, birçok çalışma bunların antibiyotiklerin rutin olarak reçete edilmesiyile önlenemediğini göstermiştir. Bunların erken teşhisi için her zaman şüphe eşliği düşük tutulmalıdır.



Tablo 1.4.4. Akut bakteriyel rinosinüziti (ABRS) olan erişkinler için tedavi kanıt ve önerileri.

Tedavi	Kanıt düzeyi	GRADE önerisi
Antibiyotikler	1a	Antibiyotikler, ABRS'yi düşürdüren belirti ve bulguları olan seçilmiş bir grupta hastada etkilidir. Mevcut sınırlı verilere (bire karşı iki çalışma) göre özellikle amoksisilin/ penisilin (beta-laktamlar) etkiliyken, moksifloksasin (florokinolon) etkisiz gibi görünmektedir. Beta-laktamların etkinliği, hastaların zaten semptomlarında düzelmeye yaşadıkları üçüncü günde belirgindir ve tedavi bitiminde kür olan hasta sayısı da daha fazladır. Bununla birlikte, antibiyotiklerin gereksiz kullanımından ve yan etkilerinden kaçınmak için ABRS'de hasta seçimini dikkatli yapmak gerekir.
Antihistaminikler	1b (-)	Alerjik rinitli ve ABRS'li erişkinlerde plaseboya karşı antihistaminikleri değerlendiren ve etkisi olmadığını gösteren bir çalışma vardır. Çok düşük kanıt kalitesine dayanarak, EPOS2020 yönlendirme grubu, postviral ARS ve ABRS'de antihistaminik kullanımını tavsiye edemez.
Tuzlu suyla nazal irrigasyon	1b (-)	Antibiyotiklere ek olarak; hipertonic tuzlu su nazal sprey, izotonik tuzlu su nazal sprey ve tedavisiz grubu karşılaştıran bir çalışmada, gruplar arasında farklılık bulunmamıştır. Çok düşük kanıt kalitesine dayanarak, tuzlu suyla nazal irrigasyon konusunda tavsiye verilemez.
Sodyum hyaluronat	1b	Levofloksasin ve prednizona ek olarak, nazal yıkama için sodyum hyaluronat nebulizatör ampule karşı plaseboya değerlendiren bir çalışma, sodyum hyaluronat grubunda anlamlı olarak daha az semptom ve daha iyi koku eşiği olduğunu gösterdi. Çok düşük kanıt kalitesine dayanarak, sodyum hyaluronat kullanımı konusunda tavsiye verilemez.

ABRS, akut bakteriyel rinosinüzit; ARS, akut rinosinüzit.

Tablo 1.4.5. Akut bakteriyel rinosinüziti (ABRS) olan çocuklar için tedavi kanıt ve önerileri.

Tedavi	Kanıt düzeyi	GRADE önerisi
Antibiyotikler	1a (-)	Pediyatrik ABRS'de, antibiyotiklerin kür /semptomların düzelmesi üzerine etkisine dair veriler çok sınırlıdır. Sınırlı sayıda hasta ile yapılan sadece iki çalışma vardır ve bunlar plasebodan anlamlı bir fark göstermezken, anlamlı olarak daha yüksek yan etki yüzdesi bildirmektedir. ABRS'de antibiyotiklerin etkili olduğu gösterilen erişkinlerle farkı ve bu sonucu açıklamak için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.
Mukolitikler	1b (-)	Antibiyotiğe ek olarak kullanılan erdostein plasebodan daha etkili değildir.

ABRS, akut bakteriyel rinosinüzit.

## 1.5. KRS'nin epidemiyolojisi, predispozan faktörler, patofizyoloji ve tanı

### 1.5.1. Epidemiyoloji ve predispozan faktörler

Toplumda semptomla dayalı KRS prevalansı %5,5 - 28 arasında bulunmuştur.<sup>4,5,54,55</sup> KRS, sigara içenlerde içmeyenlere göre daha sıktır.<sup>4</sup> Hastanın kendisi tarafından bildirilen doktor tanımlı KRS prevalansı, EPOS'a göre tanı konan KRS prevalansı ile yüksek oranda korelasyon göstermektedir.<sup>4</sup> Semptomlar endoskopi ya da BT görüntüleme ile kombine edildiğinde, prevalans %3-6'ya düşer.<sup>56-58</sup>

KRS astım ile ilişkilidir; KRS'li hastaların %25'inde astım görülürken, genel popülasyonda bu oran %5'tir. KRS ayrıca KOAH, N-ERD, hipogammaglobülinemi ve GERH ile ilişkilidir (bakınız bölüm 5.1). Sigara içmek, hava kirliliği ve mesleki maruziyet KRS (semptomları) ile negatif korelasyon gösterir.

KRS'de alerji prevalansı fenotipe göre değişebilir, CCAD ve AFRS'nin, NP'li KRS ve NP'siz KRS'den daha güçlü bir ilişkisi vardır.<sup>59,60</sup> Kronik üst hava yolu hastalığı tanısı alan hastaların önemli bir yüzdesi, semptomlarının alkol ile kötüleştiğini bildirmektedir.<sup>61</sup>

### 1.5.2. Genetik

KRS hastalığının genomiklerine dair güncel bilgiler, yeni hastalık gelişme mekanizmalarının ve mevcut tedavilere optimum yanıtı öngören belirteçlerin belirlenmesi hakkında umut vadetmektedir. Bununla birlikte, şu an için genetik, hastalığın ya da sonucun tahmin edilmesine izin vermemektedir ve kullanımı şimdilik patolojilerin moleküler temelini anlamak için uç vakalarla sınırlıdır. Önümüzdeki yıllarda, KRS'ye yatkınlık, hastalığın gelişimi ve tıbbi ya da cerrahi tedaviye yanıtı gösteren tek ya da kompleks genetik özellikleri belirlememiz olasıdır.<sup>62,63</sup>

### 1.5.3. KRS patofizyolojisinin klinikle uyumunun ortaya çıkması

Kronik rinosinüzitin etiyolojisi ve patogenezi üzerine yapılan çalışmalar klinikle büyük oranda ilgisiz kalmış, tedavi üzerindeki etkisi de minimum olmuştur. Tarihsel olarak KRS, poliplerin varlığına veya yokluğuna göre iki gruba ayrılmış ve kabaca, NP'li KRS için kortikosteroidler, NP'siz KRS için de antibiyotikler yaygın olarak kullanılmıştır. Bu tedavilerin mantığı, NP'siz KRS'nin tam olarak tedavi edilmemiş bir akut bakteriyel enfeksiyonun sonucu ortaya çıkıp daha sonra "kronik" hale geldiği, NP'li KRS'nin ise lokal ya da sistemik bir "alerji" ile ilişkili olduğuna dair yıllardır süregelen varsayımlara dayanıyordu. Başarısızlıklar için cerrahi tek seçenekti. En az yirmi yıldır bu değerlendirmenin en iyi ihtimalle basite indirgenmiş olduğu bellidir. Yeni görüş, KRS'nin çeşitli çevresel

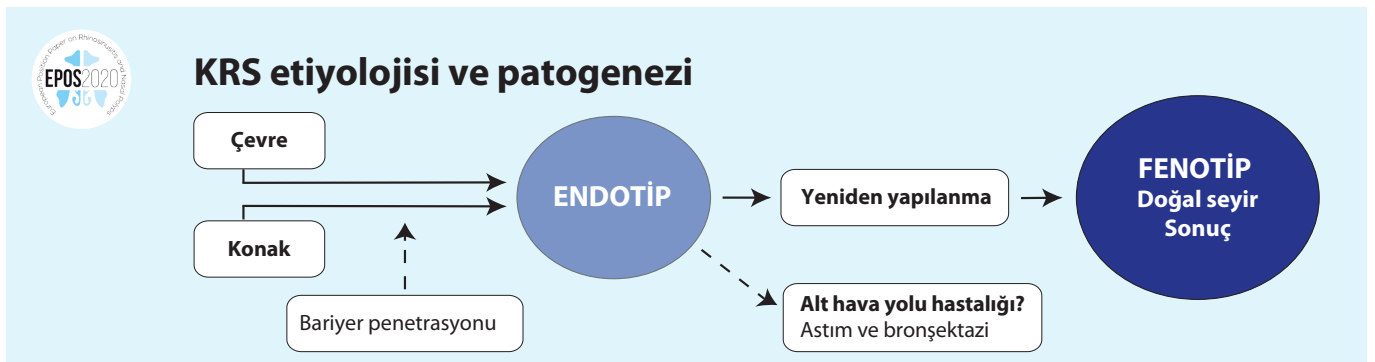
faktörler ve konak bağışıklık sistemi arasındaki disfonksiyonel bir etkileşimden kaynaklanan, çok faktörlü etiyojisi olan bir sendrom olduğu yönündeydi. Bununla birlikte, değil bireysel bir KRS hastası, büyük ölçekli bir toplulukta bile hangi çevresel ve konağa ait faktörlerin önemli olduğu belirlenmiş değildi. Hal böyleyken, tedaviye giden bir yol olarak KRS'nin nedenlerini inceleme ön amacıyla araştırmalar yapıldı. Daha sonra bu çabaların sonuçları, bu nedensel faktörlerin kendilerinden uzaklaşıp, bunların yarattığı doku etkileri üzerinde durmaya başladı. Aşağıdaki kısa özet, 20 yıllık yolculuğun KRS hastalarını tedavi yöntemlerimizi nasıl etkilemeye başladığını açıklamaktadır.

KRS etiyojisi ve patogenezi üzerine araştırmalar ilk olarak en azından tedaviye dirençli KRS hastalarında anahtar etiyojistik ajan olarak gösterilen mantarlar üzerine yapılan çalışma ile harekete geçti. Kısa bir süre sonra bunu, rakip bir patojen olarak *Staphylococcus aureus*'un belki de daha fazla direnç sağlamak için biyofilm formatında, öne sürülmesi izledi. Daha sonra, bir bütün olarak mikrobiyal topluluğun anormal ve patojenik olduğu, anatomik olarak savunmasız alanlarda sinonazal inflamasyonun ortaya çıktığını öne süren, daha genel mikrobiyal disbiyoz hipotezi ileri sürüldü. Maalesef mantarlar, *Staphylococcus aureus* ve hatta bir bütün olarak mikrobiyoma yönelik tedaviler en iyi deyişle hayal kırıklığı olmuştur. Bu, karşıt terapötik taktiği ortaya attı: Dikkati antimikrobiallerden uzaklaştırma ve bireysel KRS hastasındaki herhangi bir bağışıklık fonksiyon bozukluğunu düzeltme amacı. O zamana kadar, hem burun hem de sinüslerin steril olmadığı anlaşılıyordu: Doğumdan başlayarak virüsler, bakteriler ve mantarlar tarafından hızlı kolonizasyonla giden bir süreç. Sağlıklı bireylerde, mukoza, konağın bağışıklık sistemi ile karşılıklı ilişkiyi düzenleyen, inflamasyonu önlemenin veya sınırlamanın yanı sıra toleransı ve simbiyozu destekleyen göreceli bir bariyer görevi yapar. KRS'li hastalarda, bariyer ortaya çıkan kronik inflamasyon nedeniyle delinir, bu da birçok vakada doku yeniden yapılanması ve klinik semptomlara neden olur. Teoride, konak bağışıklık sisteminde KRS gelişimine izin veren spesifik genetik ya da epigenetik varyasyonların belirlenmesi mümkün olmalı ve gelecekteki tedaviler için ortaya bir hedef koymalıdır. Kistik fibrozis ve KFTR dışında ne yazık ki tipik bir hasta için KRS genetiği, her biri küçük bir etkiye sahip birden fazla gen içermekte ve oldukça karmaşık görünmektedir. Dahası, bu genleri tanımlamak için gerekli olan büyük popülasyonlardaki genetik çalışmalar çok pahalı olacaktır,

bu nedenle de yapılmamaktadır. Sonunda, bu yaklaşımın uygulanamayacağına karar verildi ve KRS tedavi yaklaşımları konak veya çevre tabanlı, varsayılan etiyojilere dayandırıldı, bu da göreceli olarak küçük bir klinik etki yarattı. Bununla birlikte, bütün bu çalışmalar KRS hastalarının dokularında bulunan inflamasyonun doğası hakkında çok şey ortaya çıkardı.

Geriye bakıldığında, KRS için etiyojisiyi temel alan tedavilerin başarısızlığı şaşırtıcı değildir çünkü KRS en sık olarak yaşamın beşinci dekadında tanı konulan, erişkin yaşta başlayan bir hastalıktır. Bu uzun premorbid süreç, üst üste eklenmiş olasılıksal olaylar da dahil olmak üzere, ekzojen stres faktörlerinin doğası, sırası ve yoğunluğu bakımından büyük değişkenlik gösteren kompleks bir konak-çevre etkileşimine işaret eder. Tek bir hastada süreci incelemek imkansız değilse bile, göz korkutucu olacak, yine de bizi tedavi yolunda daha ileriye götürmeyebilecektir. Kıyas yapacak olursak, sigarayı kanserojen olarak tanımlamak, kaçınma yoluyla gelecekteki kanserleri önlemeye yardımcı olabilir, ancak zaten problemi olan bir hasta için tedavi önerilerini önemli ölçüde etkilemeyecektir. Ekteki çizim (Şekil 1.5.1.) KRS patogenezinin güncel bir modelini göstermektedir. Tek bir hastada KRS'ye neden olan kompleks ve genellikle bilinmeyen faktörlerin analizinden ziyade, artık ilgi sinüs dokusunda sonuç olarak gelişen inflamasyon üzerinde yoğunlaşmaktadır. Odak noktası, aktive olan moleküler yolak(lar)ın ya da endotiplerin belirlenmesine doğru kaymıştır. Bu çabaya, mukozal bariyerleri aşan patojenlere karşı fizyolojik bağışıklık cevabı anlayışımızdaki son gelişmeler yardım etmektedir. Bariyer geçildiğinde, üç patojen sınıfından birini hedefleyen hücresel ve sitokin repertuarı ile karakterize, kendini sınırlayan immündefansif bir yanıt ortaya çıkar: Tip 1 bağışıklık yanıtı virüsleri, tip 2 yanıt parazitleri ve tip 3 yanıt ekstraselüler bakteri ve mantarları hedefler; bunların hepsi patojenlerin eliminasyonu ve bariyer bütünlüğünün yeniden sağlanması ile ortadan kalkar. KRS vakalarında bariyer penetrasyonu, kendini sınırlandıramayan ve tipik olarak tek başına ya da kombinasyonlar halinde tip 1, 2 veya 3 yolları kullanan kronik inflamatuvar bir yanıt ile sonuçlanır. Tip 2 inflamasyon, eozinofil ve mast hücre aktivasyonu ve göçünün yanı sıra IL-4, IL-5 ve IL-13 sitokinleri ile karakterizedir. KRS araştırmaları saf ve mikst tip 2 endotipli hastaların mevcut tedavilere çok daha dirençli olduğunu ve saf tip 1 veya 3 endotiplerle karşılaştırıldığında yüksek bir nüks oranı sergilediğini göstermiştir. Buna ek olarak, tip 2 KRS'li hastalar inflamasyon yoğunluğuna göre

Şekil 1.5.1. KRS etiyojisi ve patogenezi.



KRS, kronik rinosinüzit.

açık farklılıklar gösterse de yolağın farklı yönlerinin göreceli olarak ağır bastığı alt tipler olabilir (örn. mast hücre aktivasyonu, eozinofil aktivasyonu ve plazma hücre aktivitesi). Daha da önemlisi, tip 2 inflamasyonun spesifik safhalarını hedefleyen biyolojik ajanlar artık kullanılabilir hale gelmiştir. Çok yakın bir gelecekte, KRS hastaları için tedavinin bireysel bir hastada aktive olan endotip ya da subendotip için moleküler biyobelirteçlere dayandığı, kişiselleştirilmiş ilaç sunumu mümkün olabilecektir.

KRS'de sinonazal dokuların yeniden yapılanması en çok polip oluşumu, goblet hücre hiperplazisi ve epitel bariyer anormalliklerini kapsar, bunlar da toplu halde KRS semptomlarının çoğundan veya hepsinden sorumlu olabilir. Bariyer yeniden yapılanması durumunda sonuç genellikle geçirgenliğin artmasıdır, muhtemelen bu da KRS'nin persistans ve nüksünü kolaylaştırır. Bu değişikliklerin hepsi en çok tip 2 KRS'de belirgindir ve semptomatolojinin daha şiddetli olması ve yüksek tedavi başarısızlığından sorumlu olabilir. Endotip ve yeniden yapılanma paterni arasındaki kesin ilişki tam olarak açıklanmamışsa da son kanıtlar bunun Şekil 1.5.1'de gösterildiği gibi sebep ve sonuç şeklinde olabileceğini göstermektedir. Spesifik olarak, tip 2 endotipi baskılayan biyolojik ajanların kullanımı, aynı zamanda polipleri de küçültür. Goblet hücre hiperplazisinin geri döndüğü henüz kanıtlanmamıştır, ancak in vitro çalışmalar bariyerle ilişkili yeniden yapılanmanın büyük oranda direkt olarak standart tip 2 sitokinler tarafından yönlendirildiğini göstermektedir. Bu nedenle, tip 2 inflamasyonu baskılayan biyolojik ajanlar, inflamasyonu baskılayabilir, yeniden yapılanmayı tersine çevirebilir ve nüksü sınırlayabilir; böylece en şiddetli KRS fenotiplerinin klinik seyrini değiştirebilir. KRS tedavisinde köklü değişiklik yapma potansiyeline sahip bu güçlü ilaçların kullanımı için tip 2 inflamasyon ile ilgili daha fazla araştırma son derece faydalı olacaktır.<sup>64</sup>

#### 1.5.4. Ayırıcı tanı ve tanı araçları

##### 1.5.4.1. Ayırıcı tanı

Rinosinüzitin, özellikle alerjik ve nonalerjik rinit, koku kaybı ve fasiyal ağrı gibi diğer bazı hastalık ve yaygın semptomlardan ayırıcı tanısını kolaylaştırmak için EPOS2020'ye daha fazla bilgi dahil edilmesine karar verildi. Birçoğu 2012'den bu yana önemli ölçüde değişmiş de güncellenmiş ve genişletilmiş bir dizi tanı aracı da dahil ediyoruz. Üst solunum yolu hastalıkları, burun tıkanıklığı ve akıntı gibi sık görülen semptomların değişken bir paterniyle ortaya çıkar; bu da KRS'nin semptomlar göz önüne alınarak konulan epidemiyolojik tanısının alerjik ve nonalerjik rinitten ayırt edilmesini zorlaştırır. Farklı çalışmalardan elde edilen verilerin birleştirilmesiyle, hem prevalans hem de semptomatolojinin şiddetinde anlamlı bir örtüşme olduğu görülmüştür. Bununla birlikte, AR ve NAR'de, BT'de sinüslerde genellikle KRS'den daha az inflamatuvar değişiklik olduğu için<sup>65</sup> semptomlar, BT ve nazal endoskopinin kombinasyonu doğru tanı için yol gösterici olabilir.

Koku kaybı KRS'nin ana semptomlarından biridir, fakat ayırıcı tanı yelpazesi geniştir.<sup>66</sup> Genel toplumda koku bozukluklarının prevalansı, total koku kaybı (anozmi) için %3-5 ve kısmi bozukluk (hipozmi) için %15-25'tir.<sup>67,68</sup> KRS'de koku bozukluğuna yol açan mekanizma iki yönlüdür: İnflamatuvar mekanizma ve olfaktör yarığın obstrüksiyonu nedeniyle tamamen mekanik mekanizma.<sup>69,70</sup> Bu da bazı hastaların neden poliplerin cerrahi

olarak çıkarılmasıyla koku açısından fayda görmediğini ve sonrasında antiinflamatuvar tedavi gerektiğini açıklar. Bununla birlikte, KRS ile ilişkili koku kaybı, KRS tedavi edilirse, uzun vadede her zaman devam etmese bile, iyi bir iyileşme oranına sahiptir.

Başka birçok durumda da ortaya çıkabilen fasiyal ağrı, KRS'nin bir diğer kardinal semptomudur.<sup>71</sup> Bununla birlikte, tek başına görülen fasiyal ağrı nadiren KRS kaynaklıdır ve bu yüzden muayenede başka nazal yakınmalar ve anormallikler olmaksızın görülürse, (primer olarak) cerrahi açısından ele alınmamalıdır.

##### 1.5.4.2. Tanı araçları

Rinosinüzit tanısında çeşitli görüntüleme yöntemleri [konvansiyonel direkt grafi, bilgisayarlı tomografi (BT), koni ışın BT ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG)] değerlendirilmiştir.<sup>72</sup> Halen BT, başta KRS olmak üzere rinolojik hastalıkların radyolojik değerlendirmesinde altın standart olmaya devam etmektedir.<sup>73-75</sup> Bununla birlikte, akut rinosinüzitte tanı klinik dayanak ile konur ve mevcut durum tedaviye rağmen devam etmediği ya da komplikasyondan şüphelenilmediği<sup>76</sup> sürece BT önerilmemektedir.<sup>3</sup> Konvansiyonel sinüs direkt grafisi artık gerek ARS gerekse KRS'de endike değildir.

Sinonazal inflamatuvar değişikliklerin en sık kullanılan ve doğrulanmış skorlama sistemi, maksimum 24 ya da 12/taf skor veren, Lund-Mackay skoru (LMS) olmaya devam etmektedir.<sup>77</sup> İki veya daha düşük LMS mükemmel bir negatif prediktif değere, 5 veya daha yüksek LMS mükemmel bir pozitif prediktif değere sahiptir, gerçek hastalığı güçlü bir şekilde gösterir. KRS'de BT normal şartlarda, uygun medikal tedavi sonrası başarısızlık<sup>3,78</sup> ve araya giren akut atak olmadan önerilmemektedir, fakat son yapılan çalışmalar erken BT'nin, ampirik olarak verilen uzun antibiyotik kürlerine kıyasla daha uygun maliyetli olabileceğini ve hastalar tarafından tercih edildiğini göstermektedir.<sup>79-81</sup> Çok dedektörlü BT (MDBT) tarayıcılar ve konik-ışın BT, çekim süresini kısaltarak ve çekim sonrası teknikleri kullanarak,<sup>82,83</sup> anatomik doğruluktan ödün vermeden<sup>84</sup> görüntü kalitesini korurken, radyasyon dozunu düşürmektedir, bu da bu teknikleri cazip hale getirmektedir.<sup>85,86</sup>

Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinin ölçümünde (HRQL), geniş bir yelpazede güvenilirliği kanıtlanmış hasta raporlama sonuç ölçümleri (HBSÖ) mevcuttur, fakat şu anda var olan HBSÖ'lerin hiçbiri KRS'nin istenen tüm yönlerini yansıtmamaktadır; örneğin SNOT-22 hastalık süresini ve ilaç kullanımını yansıtamamaktadır. Güncel öneriler şu şekildedir; takip süresince SNOT-22 skorlarını tekrarlamak, sistemik ilaç ya da cerrahi ihtiyacı ile tedaviye uyum ve yan etkileri değerlendirmek için Lund Kennedy endoskopik skorları ve ilave sorular, semptom sıklığı ve normal aktiviteleri yerine getirebilme becerisi üzerine etki için ek bilgi.<sup>87</sup>

Nazal endoskopi rinolojik muayenenin vazgeçilmez bir parçası olmaya devam etmektedir. Yakın zamanda yapılan sistematik bir derleme, kronik rinosinüzit (KRS) tanısında nazal endoskopinin paranazal bilgisayarlı tomografisine (BT) kıyasla kesinliğini analiz etti. Dahil edilen 16 gözlemsel veya retrospektif çalışma, KRS için tanısal doğruluk açısından endoskopi ve BT arasında yüksek korelasyon saptadı ( $r=0,85$ ; %95 güven aralığı [CI] [0,78-0,94],  $p<0,0001$ , 12 %77).<sup>88</sup>

Deri prick testi ya da serum IgE ölçümü ile desteklenen klinik hikaye üst solunum yolu alerjisinin tanısında muhtemelen altın standart olarak kalmaya devam edecektir, fakat daha geniş bir alerjen paneliyle daha hızlı tanı konulmasını sağlayan gelişmiş teknoloji sayesinde, bu yaklaşımı değiştirebilecek moleküler in vitro tanı ile gelişme kaydedilmesi beklenmektedir.<sup>89,90</sup>

KRS hastaları genellikle koku bozukluklarının tam olarak farkında olmadıkları veya kaybın şiddetini tahmin edemedikleri için bu bozukluğu objektif olarak değerlendirmek amacıyla koku testlerinin kullanılması önerilir.<sup>91,92</sup> En yaygın olarak kullanılanlar Kuzey Amerika UPSIT<sup>93</sup>, bunun kısa versiyonu (SIT, B-SIT) ve Avrupa Sniffin'Sticks'tir.<sup>94</sup> Başka birçok test de olmasına rağmen, hepsinin kültürel yanlılığı vardır ve kültürel olarak tarafsız, evrensel olarak kullanılabilir koku testleriyle bunun üstesinden gelmek için yeni gelişmeler olmuştur.<sup>95</sup>

Burun tıkanıklığı rinosinüzitin kardinal semptomlarından en önemlisidir ve burun açıklığı pik nazal inflamatuvar akış (PNIF), (aktif ön) rinomanometri (AAR) ve akustik rinometri ile objektif olarak değerlendirilebilir. Hesaplamalı akışkanlar dinamiği<sup>96</sup> gibi daha yeni yöntemler şu anda esas olarak araştırma amaçlı kullanılmaktadır<sup>97,98</sup> fakat gelecekte değeri olabilir.

Teşhisi doğrulamasının yanı sıra histopatoloji, inflamatuvar hastalığın endotiplendirilmesine yardımcı olmak ve böylece olası tedavileri, örneğin biyolojik ajanların kullanımını yönlendirmek için daha önemli hale gelmektedir. Eozinofilik KRS (eKRS) eozinofil sayısının, yani sayı/yüksek büyütme alanı (YBA (400x)), ölçümünü gerektirir ve EPOS2020,  $\geq 10/YBA$ 'yı destekler. İki veya daha fazla alanda YBA başına 10-100 eozinofil ile iki veya daha fazla alanda YBA başına  $>100$  eozinofil olanlar arasında daha ileri bir ayırım yapılabilir.<sup>99</sup> Eozinofilik infiltrasyonun miktarı ve inflamatuvar cevabın toplam yoğunluğu, hastalığın prognozu ve şiddetiyle yakından ilişkilidir.<sup>100</sup> Yakın zamana kadar immün yetmezlikler ve vaskülit teşhis etmek için KRS hastalarında birçok kan testi yapılmıyordu. Bununla birlikte, son zamanlarda biyolojik ajanlarla tedavi seçeneği, tip 2 hastalık belirteçlerine daha fazla vurgu yapmıştır, ancak halen KRS'de biyolojik ajanlara cevabı tahmin edebilen biyobelirteçler hakkında bilgimiz yoktur.<sup>101</sup> Mikrobiyoloji açısından, standart kültür bağımlı testlere ek olarak, yeni, yeni nesil sekanslamayı da içeren kültürden bağımsız teknikler KRS patofizyolojisi hakkında önemli bir içgörü sağlayabilir. Bu tüm DNA'nın (metagenomik) ya da tüm kopyalanmış RNA'nın (metatranskriptomik) sekanslanmasını ya da proteinlerin (metaproteomik) veya metabolitlerin (metabolomik) tanımlanmasını içerebilir, bu da sadece gerçek çeşitliliği ve yapıyı değil, aynı zamanda tam genetik potansiyeli ve mukoza ilişkili mikrobiyomun in situ aktivitesini gösterir.<sup>102</sup>

EPOS2020 aynı zamanda, primer siliyer diskinezi (PSD) için mukosilyer test ve diğer testler, kistik fibrozis için ter testi ve diğer testler ve N-ERD için genetik testteki gelişmeler ve diğer yeni tanı araçları hakkında güncellemeler içerir. Son olarak, alt solunum yolu unutulmamıştır ve pik ekspiratuvar akıştan provakasyon testlerine ve ekspire edilen nitrit oksit testine, mevcut çeşitli araştırmalar kapsam içine alınmıştır.

## 1.6. Erişkinlerde kronik rinosinüzitin tedavisi

### 1.6.1. Giriş

EPOS2012 ile karşılaştırıldığında önemli bir fark, NP'siz KRS ve NP'li KRS tedavisi arasında ayırım yapmamaya karar vermiş olmamızdır. KRS'nin endotiplendirilmesinin son on yılı ve endotiplerin hastalık tedavisi sonuçları, KRS tedavisini endotipleme ve fenotipleme temelinde tanımlama kararına neden olmuştur.

Hastalığın lokalize (genellikle tek taraflı) ya da yaygın (her zaman bilateral) olmasına dayalı yeni bir sınıflama öneriyoruz. Her iki grup da daha sonra tip 2 veya tip 2 dışı hastalığa ayrılabilir (Şekil 1.2.1.). En büyük zorluk, tip 2 inflamasyonu tanımlayan ve ilaca reaksiyonu öngören güvenilir biyobelirteçler bulabilmektir. Ne yazık ki tip 2 endotiplere yönelik monoklonal antikorlarla yapılan yeni kapsamlı çalışmalar tedaviye yanıtı tahmin etmek için güvenilir belirteçler bulamadı.<sup>103,104</sup> Şu an için fenotip (örn. NP'li KRS, N-ERD), tedaviye cevap (sistemik kortikosteroidler) veya kan ya da dokudaki eozinofiller, periostin ve IgE gibi olası belirteçlerin kombinasyonu, bizi endotip ve tedaviye cevabın en iyi tahminine götürecektir. Bu alan hızla gelişmektedir ve sık güncellemelerin gerekli olacağını düşünüyoruz.

### 1.6.2. KRS tedavisi: Entegre tedavi şeması

KRS tedavisi için literatürün tam bir sistematik derlemesi yapıldı (bakınız Bölüm 6 ve Tablo 1.6.1.). Genel olarak lokalize KRS'nin tip 2 veya tip 2 dışı birçok formu (Şekil 1.2.1.), medikal tedaviye cevap vermez ve cerrahi gerektirir. Bu nedenle, tek taraflı hastalığı olan hastaların daha ileri tanı için ikinci basamağa sevk edilmelerini öneriyoruz.

Birçok çalışma NP'siz KRS ve NP'li KRS arasında net bir ayırım yapmamaktadır. Çok az çalışma ek olarak hastalığı KRS fenotip veya endotiplerini tanımlamaktadır. KRS araştırmaları saf ve mikst tip 2 endotipli hastaların eldeki tedavilere çok daha dirençli olduğunu ve saf tip 1 veya 3 endotiplerle karşılaştırıldığında yüksek bir nüks oranı sergilediğini göstermiştir.

Yaygın, bilateral KRS için lokal kortikosteroidler ve tuzlu su, tedavinin temelini oluşturmaya devam etmektedir (Şekil 1.6.1.).

Ayrıca, entegre tedavi şeması (ETŞ), tedavi edilebilir özellikleri soruşturmayı, alevlendirici faktörlerden uzak durmayı tavsiye eder ve antibiyotik kullanımına karşı uyarılarda bulunur. İkinci basamakta, nazal endoskopi hastalığı doğrulayabilir, sekonder KRS'ye (örn. vaskülit) işaret edebilir ve lokalize ve yaygın hastalık arasında daha ileri ayırım yapabilir (Şekil 1.6.2.).

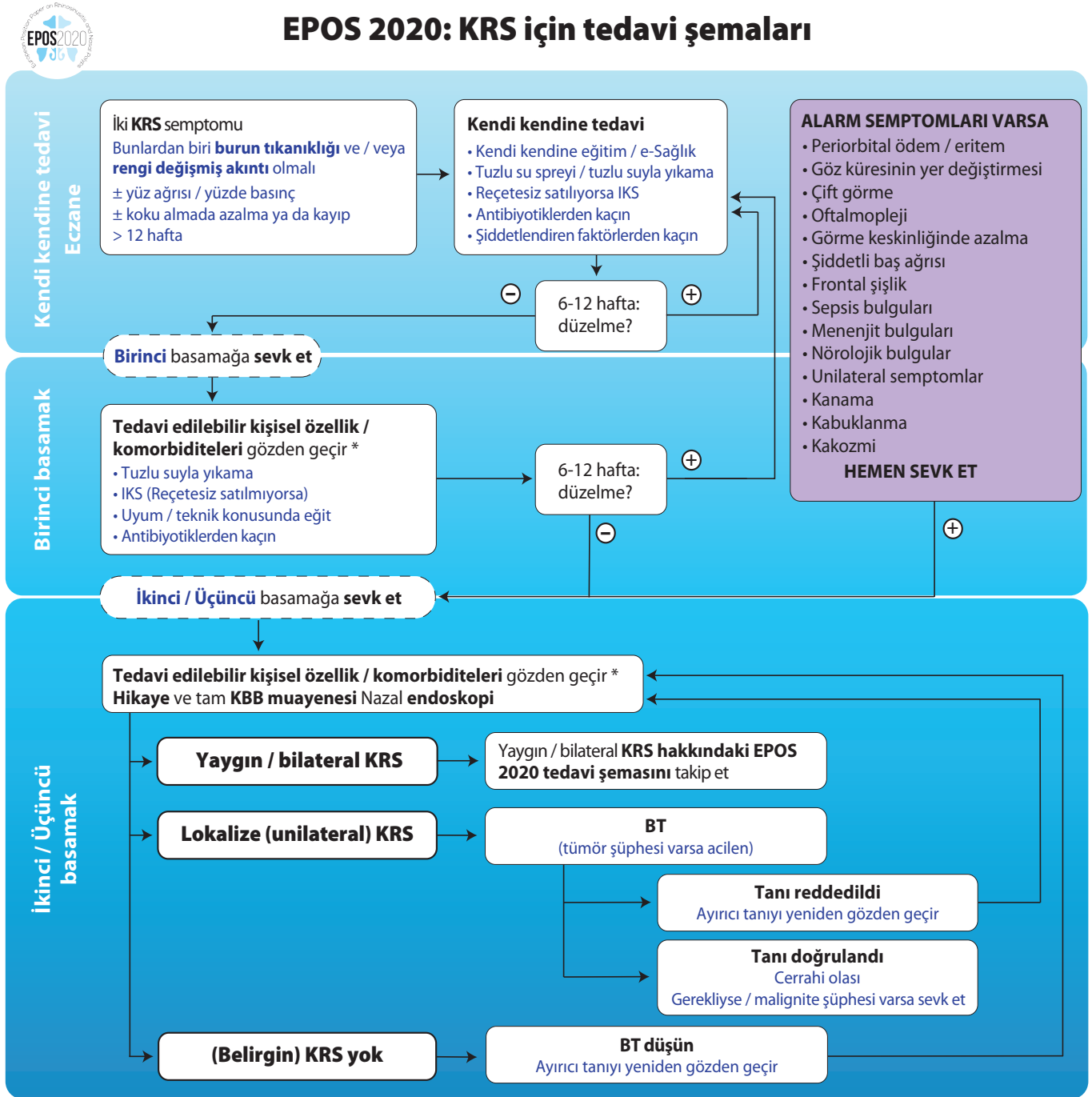
Ek olarak optimum ilaç uygulama teknikleri ve tedaviye uyuma vurgu yapılır. Eğer nazal steroid ve tuzlu su ile tedavi yetersizse, BT ve endotipleme ile ek bir çalışma yapılması uygundur. Endotip endikasyonuna göre, tedavi tip 2 veya tip 2 dışı profile göre daha fazla uyarlanabilir. Uluslararası kılavuzlar, uzun dönem antibiyotiklerin ve oral steroidlerin uygun medikal tedavinin (UMT) bir parçası olup olmayacağı konusunda farklar göstermektedir, bu da mevcut literatürdeki çelişkili kanıtları<sup>3,78,105</sup> ve yan etkilerle ilgili endişeleri yansıtmaktadır. KRS için cerrahinin uygun zamanı hakkında çok fazla tartışma vardır.<sup>105</sup> Komplike olmayan KRS'li erişkin hastalarda yakın zamanda yapılmış bir çalışmada, BT Lund-

Mackay skoru  $\geq 1$  olduğunda ve en az sekiz haftalık bir topikal intranazal kortikosteroid artı kısa süreli sistemik kortikosteroid denendiye (NP'li KRS) veya kısa süreli geniş spektrumlu / kültürel yönlendirilmiş sistemik antibiyotik ya da uzun süreli sistemik düşük doz antiinflamatuvar antibiyotik kullanıldıysa (NP'siz KRS), tedavi sonrası toplam SNOT-22 skoru  $\geq 20$  olan hastalara ESC önerilebileceği kabul edildi. Bu kriterler minimum eşik olarak kabul edilmiştir, ancak şüphesiz, kriterleri karşılayan her hastanın ameliyat olması gerekmez, fakat bu kriterlerin kullanılması gereksiz cerrahi ve uygulama çeşitliliğini azaltmalıdır. Daha sonraki

bir çalışma bu kriterleri çok merkezli bir kohort çalışmasına katılan hastalara retrospektif olarak uyguladı ve cerrahinin "uygunsuz" olduğu düşünülen hastaların ameliyat sonrası yaşam kalitelerinde anlamlı ölçüde daha az iyileşme bildirdiklerini gösterdi.<sup>106</sup>

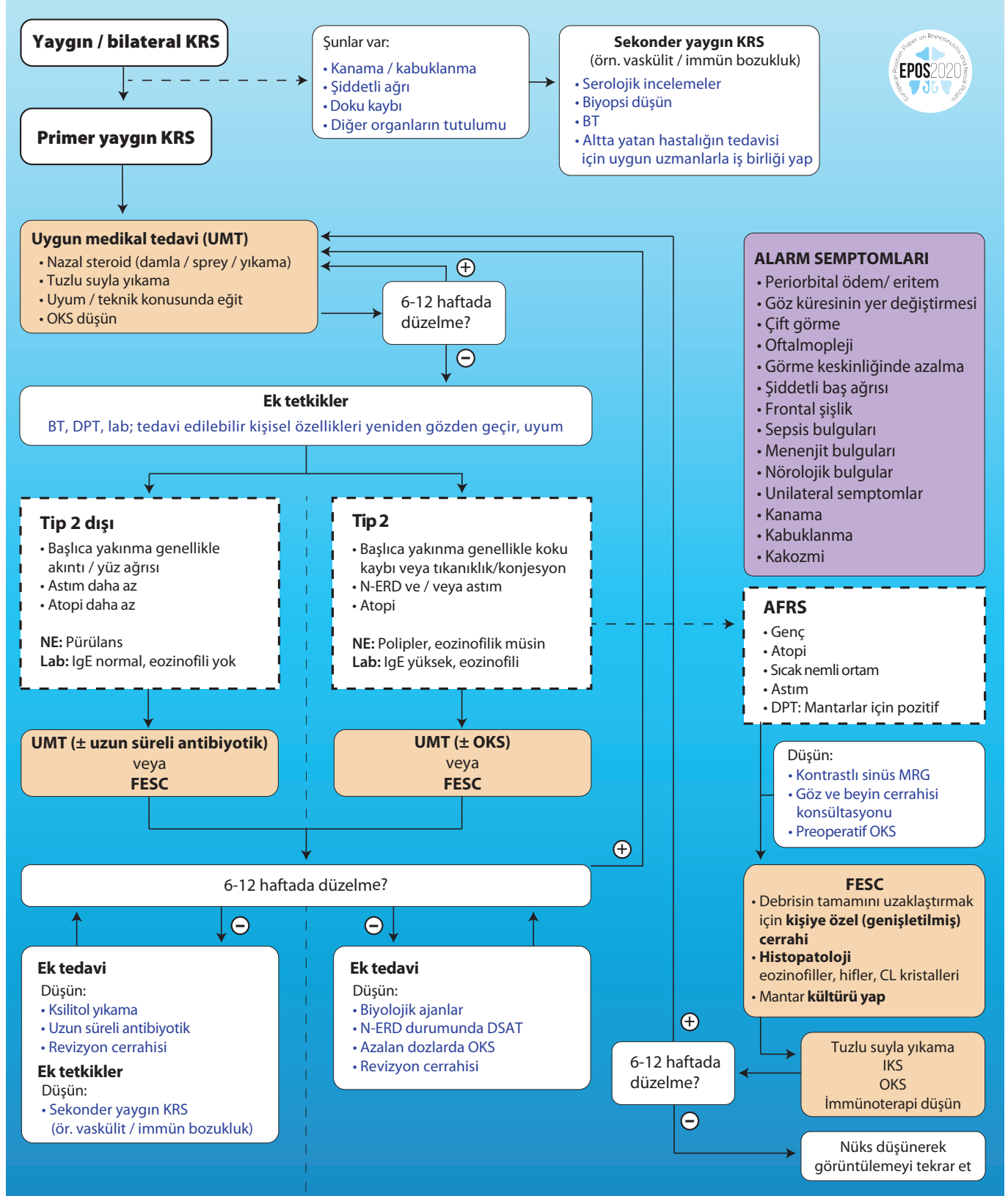
KRS'nin kronik bir hastalık olduğunu ve ESC'nin tedavide öncelikle lokal tedavi için daha iyi koşullar yaratmayı amaçlayan bir adım olduğunu vurgulamak önemlidir. Cerrahi sonrası sürekli uygun medikal tedavi zorunludur.

Şekil 1.6.1. Kronik rinosinüzitli erişkinler için tedavi kanıt ve önerileri.



KRS, kronik rinosinüzit; BT, bilgisayarlı tomografi; IKS, intranazal kortikosteroid sprey.

Şekil 1.6.2. Yaygın KRS için EPOS2020 tedavi şeması.



Yaygın KRS (primer ve sekonder) açıklaması için bakınız 1.2.3.

UMT, uygun medikal tedavi; DSAT, desensitizasyon sonrası aspirin tedavisi; KRS, kronik rinosinüzit; BT, bilgisayarlı tomografi;

FESC, fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi; IKS, intranasal kortikosteroid sprey; MRG, manyetik rezonans görüntüleme; NE, nazal endoskopi;

N-ERD, NSAİİ ile alevlenen solunum hastalığı; OKS, Oral kortikosteroid; DPT, Deri prick testi.

Uygun medikal tedaviyle kombine edilen cerrahi başarısız olursa, ek tedavi düşünülebilir. Seçenekler, duyarısızlaştırma sonrası aspirin tedavisi (DSAT),<sup>107</sup> OKS ile daha uzun süreli tedavi (doz yavaş yavaş azaltılarak), uzun süreli antibiyotik<sup>108</sup> ve/veya biyolojik ajanların, endikasyon dahilinde kullanımıdır.

### 1.6.3. Biyolojik ajanlarla yeni tedavi seçenekleri (monoklonal antikorlar)

Dupilumabın (anti IL-4R $\alpha$ ) 2019 yılında Amerika Gıda ve İlaç kurumu (FDA) ve Avrupa İlaç Dairesi (EMA) tarafından NP'li KRS tedavisi için kabul edilmesi, tip 2 KRS'deki tedavi seçeneklerini önemli ölçüde değiştirmiştir ve bunu diğer monoklonal antikorların takip etmesi beklenmektedir. 2019 yılına kadar monoklonal antikorlar sadece eşlik eden (şiddetli) astımı olan hastalarda reçete edilebiliyordu. EUFOREA ortamında, biyolojik ajanların kullanımı ve tedavinin durdurulması için kriterler ile birlikte, KRS ETŞ'sinde biyolojik ajanların konumlandırılması yayınlanmıştır.<sup>101</sup> EPOS2020 yönlendirme grubu bu kriterlerde bazı değişiklikler ve sıkılaştırmalar yaptı. Sinüs cerrahisi geçirmiş ya da cerrahiye uygun olmayan ve aşağıdaki özelliklerden üçüne sahip olan bilateral polipli bir hastada, biyolojik ajanların endike olduğu sonucuna vardılar: Tip 2 hastalık kanıtı (doku eozinofilleri  $\geq 10$ /YBA ya da kan eozinofilleri  $\geq 250$  ya da total IgE  $\geq 100$ ), en az iki kür sistemik kortikosteroid ihtiyacı ya da sistemik kortikosteroidlerin

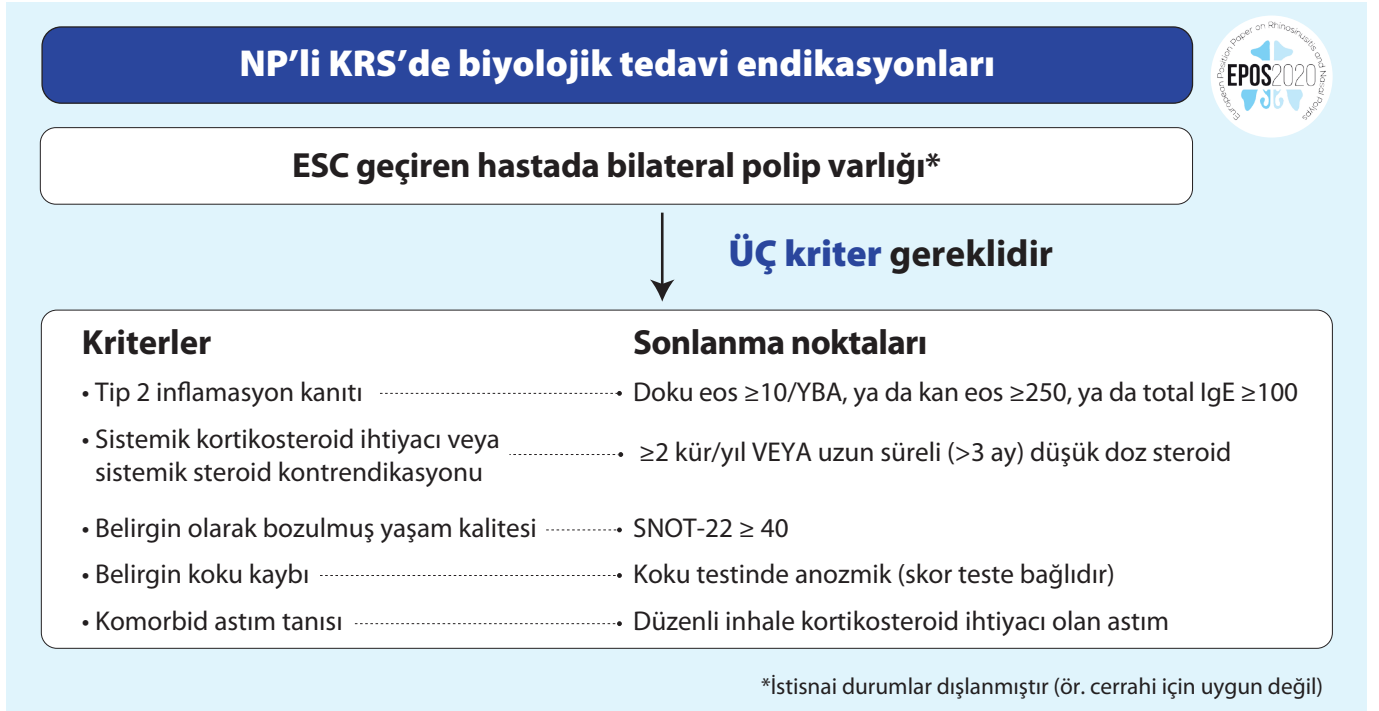
sürekli kullanımı ( $\geq 2$  kür/yıl VEYA uzun süreli ( $>3$  ay) düşük doz steroid VEYA sistemik steroid kontrendikasyonu), belirgin olarak bozulmuş yaşam kalitesi (SNOT-22  $\geq 40$ ), koku testinde anozmik ve/veya düzenli inhale kortikosteroid tedavisine ihtiyaç duyan komorbid astım tanısı (Şekil 1.6.3).

EPOS2020 grubu, biyolojik ajanlarla tedavi altındaki hastalarda, onlara daha iyi bir başlangıç noktası sağlamak için cerrahiye tekrar etme endikasyonu olup olmadığını tartışmasına rağmen, biyolojik ajanlara yanıt kriterlerini EUFOREA raporundan almıştır (Şekil 1.6.4.). Biyolojik ajanların etkili olmadıklarına karar vermeden önce, biyolojik ajanlarla tedavideyken cerrahi için tavsiyede bulunmak için yeterli veri olmadığına ve bunun yeni bir araştırma ihtiyacı olduğuna karar verildi.

### 1.6.4. Sonuç

EPOS2020, bir entegre tedavi şemasına dahil edilen KRS tedavisinin kanıta dayalı tam bir sistematik incelemesini sunar (Şekil 1.6.1. ve 1.6.2.). EPOS2012'den bu yana KRS tedavisinde önemli bir değişim meydana geldi. Tip 2 KRS tedavisinde biyolojik ajan seçeneği, hastalığın tedavi yaklaşımında bir değişikliğe neden olacaktır. Şu anda çok pahalı olan bu tedavinin net pozisyonunun belirlenmesi gerekmektedir (Şekil 1.6.3. ve 1.6.4.). EPOS2020 hastalıktaki (revizyon) cerrahi kriterlerini daha fazla vurgulamaktadır.

Şekil 1.6.3. KRS'de biyolojik tedavi endikasyonları.

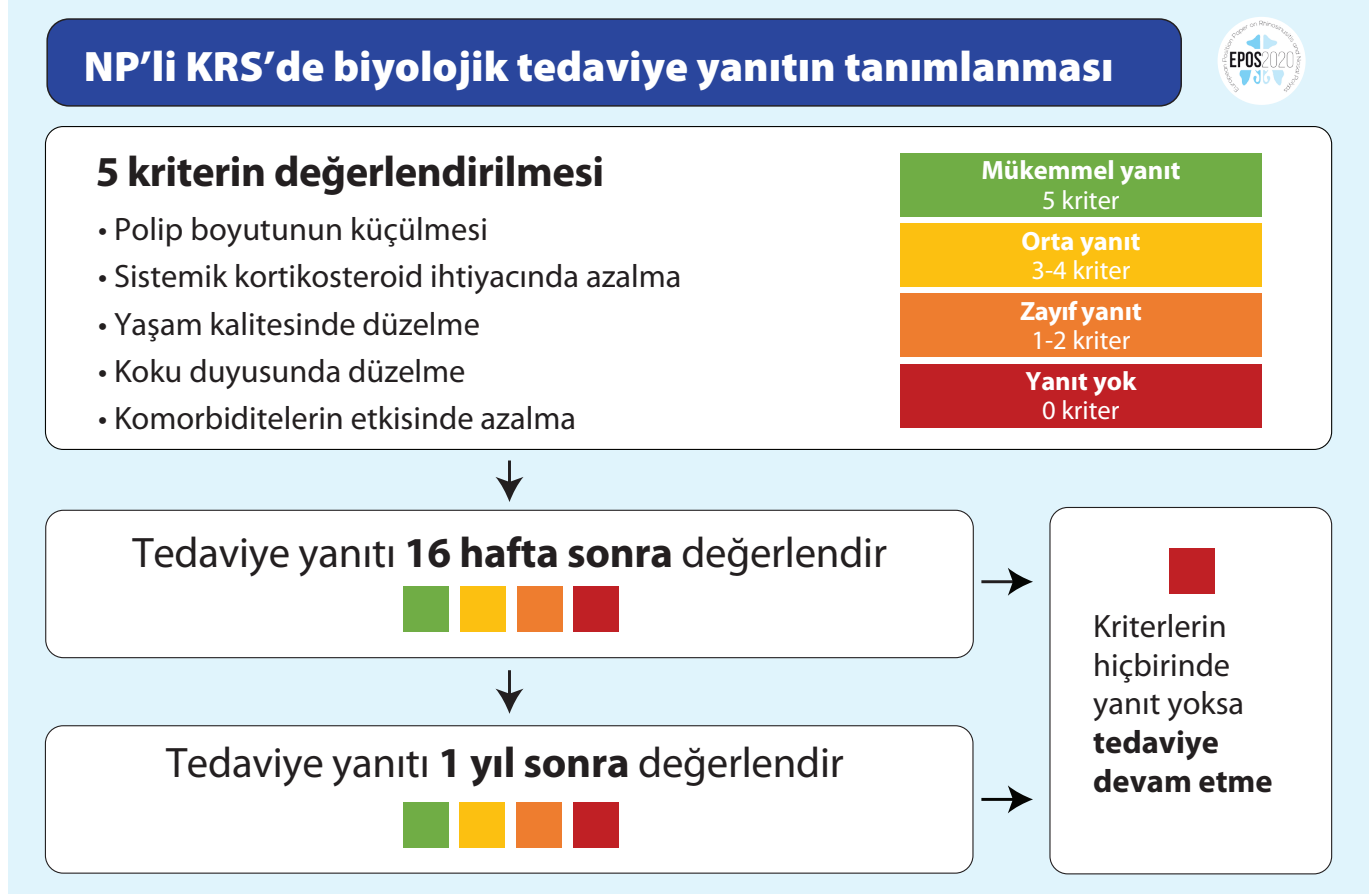


KRS, kronik rinosinüzit; NP'li KRS: nazal polipli kronik rinosinüzit; ESC, endoskopik sinüs cerrahisi; YBA: yüksek büyütme alanı (x400); SNOT-22, sino-nazal sonuç testi-22.

"European and International Rhinologic Societies and of the Confederation of European ORL-HNS tarafından yayımlanan European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020 isimli uluslararası rehberin Türk Rinoloji Derneği tarafından hazırlanan Türkçe tercümesinin elektronik formatta yayını Novartis sponsorluğu ile gerçekleştirilmiştir."

"European and International Rhinologic Societies and of the Confederation of European ORL-HNS tarafından yayımlanan bu rehber uluslararası nitelikte olduğundan Türkçe tercümesinin yayımlandığı tarihte rehberde yer alan moleküllerden bazıları Türkiye'de ruhsatlandırılmamış olabilir. Türkiye'de ruhsatlı moleküller ile ilgili detaylı bilgi için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu resmi internet sitesine başvurulmalıdır."

Şekil 1.6.4. KRS tedavisinde biyolojik ajanlar için yanıt kriterleri.



Tablo 1.6.1. Kronik rinosinüzitli erişkinlerde tedavi kanıt ve önerileri.

Tedavi	Kanıt düzeyi	GRADE önerisi
KRS için kısa süreli antibiyotikler	1b (-)	Biri KRS'de diğeri de KRS akut alevlenmesinde olmak üzere, sadece iki tane küçük, plasebo kontrollü çalışma mevcut. Her ikisi de KRS çalışmalarında 2. haftada anlamlı olarak azalmış postnazal akıntı semptom skorları dışında semptomatoloji üzerinde hiçbir etki rapor etmemiştir. Sadece biri plasebo-kontrollü olan yedi çalışma, iki farklı antibiyotik rejimini değerlendirdi. KRS'li hastalarda yapılan yedi çalışmadan biri 2. ve 4. haftada SNOT üzerinde belirgin etki gösterdi ve ayrıca bir çalışma KRS ve akut alevlenmesi olan karışık bir hasta grubunda bir antibiyotiğin enfeksiyonun 3-5. günlerinde semptomlarda diğer antibiyotiklere göre anlamlı düzelmeye ilişkili olduğunu bildirdi. Diğer beş çalışma semptomatolojide herhangi bir değişiklik göstermedi. Yedi çalışmadan sadece ikisi, bir ay sonra etkiyi değerlendirdi ve ikisi de negatifti. EPOS2020 yönlendirme grubu, kanıt düzeyinin çok düşük olması nedeniyle, kısa süreli antibiyotik kullanılması veya kullanılmamasının KRS'li erişkinlerde plaseboya kıyasla hasta sonuçları üzerinde bir etkisi olup olmadığı konusunda net değildir. Ayrıca, kanıt düzeyinin çok düşük olması nedeniyle, kısa süreli antibiyotik kullanımının KRS'nin akut alevlenmesi olan erişkinlerde de plaseboya kıyasla hasta sonuçları üzerinde bir etkisi olup olmadığı açık değildir. Gastrointestinal sistemle ilişkili yan etkiler (ishal ve anoreksi) sıklıkla raporlanmaktadır.
KRS akut alevlenmesi için kısa süreli antibiyotikler	1b (-)	EPOS2020 yönlendirme grubu, kanıt düzeyinin çok düşük olması nedeniyle, kısa süreli antibiyotik kullanılması veya kullanılmamasının KRS akut alevlenmesi olan erişkinlerde plaseboya kıyasla hasta sonuçları üzerinde bir etkisi olup olmadığı konusunda net değildir. Gastrointestinal sistemle ilişkili yan etkiler (ishal ve anoreksi) sıklıkla raporlanmaktadır.
KRS için uzun süreli antibiyotikler	1a (-)	EPOS2020 yönlendirme grubu, kanıt düzeyinin çok düşük olması nedeniyle ve özellikle bazı makrolidler için olası yüksek kardiyovasküler olay riski ışığında, KRS'li erişkinlerde uzun süreli antibiyotik kullanılması veya kullanılmamasının hasta sonuçları üzerinde bir etkisi olup olmadığı konusunda net değildir. Daha geniş popülasyon büyüklüğüne sahip daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır ve bu çalışmalar devam etmektedir.
Topikal antibiyotikler	1b (-)	Topikal antibakteriyel tedavi KRS'li hastalarda semptomları iyileştirmede plasebodan daha etkili görünmemektedir. Bununla birlikte, oral antibiyotiklere kıyasla semptomlar, SNOT-22 ve LK endoskopi skorunda klinikle uyumlu görünmeyen iyileşme sağlayabilir. EPOS2020 yönlendirme grubu, kanıt düzeyinin çok düşük olması nedeniyle KRS'li erişkinlerde topikal antibiyotik tedavisi kullanılması veya kullanılmamasının plaseboya kıyaslandığında hasta sonuçları üzerinde etkisi olup olmadığı konusunda net değildir.



Tablo 1.6.1. Kronik rinosinüzitli erişkinlerde tedavi kanıt ve önerileri (Devamı).

Tedavi	Kanıt düzeyi	GRADE önerisi
Nazal kortikosteroidler	1a	KRS'li hastalarda nazal kortikosteroidlerin uzun süreli kullanımının etkili ve güvenli olduğuna dair kalite düzeyi yüksek kanıtlar vardır. SNOT-22 üzerindeki etkileri klinik olarak önemli minimum farktan daha küçük olmasına rağmen, nazal semptomlar ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesi üzerinde etkilidir. Semptomatoloji üzerindeki etki büyüklüğü NP'li KRS'de (SOF -0,93, %95 GA -1,43'ten -0,44'e) NP'siz KRS'den (SOF -0,30, %95 GA -0,46) daha fazladır. Meta analiz değişik nazal kortikosteroid çeşitleri arasında fark göstermemiştir. Her ne kadar meta analizde daha yüksek dozajlar ve bazı farklı uygulama yöntemleri semptomatoloji üzerinde daha büyük bir etkiye sahip gibi görünse de genellikle direkt karşılaştırmalar yoktur. NP'li KRS'de nazal kortikosteroidler nazal polip boyutunu küçültür. Endoskopik sinüs cerrahisinden sonra uygulandığında nazal kortikosteroidler polip nüksünü önler. Nazal kortikosteroidler iyi tolere edilir. Raporlanan yan etkilerin çoğu hafif ile orta şiddettedir. Nazal kortikosteroidler intraoküler basıncı ya da lens opasitesini etkilemez. EPOS2020 yönlendirme grubu KRS hastalarında nazal kortikosteroid kullanımını önermektedir. Yüksek dozlar veya farklı uygulama yöntemleri için düşük veya çok düşük kalite düzeyindeki kanıtlara ve doğrudan karşılaştırmaların yetersizliğine dayanarak, yönlendirme grubu daha yüksek dozlar ve belirli uygulama yöntemleri lehine tavsiyede bulunamaz.
Kortikosteroid salınlı implantlar	1a	Rekürren polipozisli hastalarda sinüs cerrahisi sonrası etmoid sinüse kortikosteroid salınlı sinüs implantı yerleştirilmesi burun tıkanıklığı üzerinde anlamlı ancak küçük (0-3 skalada 0,3) bir etkiye sahiptir fakat cerrahi ihtiyacını ve nazal polip skorunu anlamlı olarak azaltır. Ortadan yüksek düzeye uzanan kanıtlara dayanarak, yönlendirme grubu etmoid sinüste kortikosteroid salınlı implantların kullanımını bir seçenek olarak değerlendirmiştir.
Sistemik kortikosteroidler	1a	Lokal kortikosteroid tedavisiyle birlikte olan veya olmayan kısa bir sistemik kortikosteroid kürü, toplam semptom skoru ve nazal polip skorunda anlamlı bir azalmaya neden olur. Nazal polip skoru üzerindeki etki, tedavinin başlamasından üç ay sonrasına kadar devam etse de semptom skoru üzerindeki etkisi bu zamana kadar devam etmez. EPOS2020 yönlendirme grubu, yılda 1-2 kür sistemik kortikosteroidin, kısmen kontrol altında olan veya kontrolsüz hastalığı olan hastalarda nazal kortikosteroid tedavisine faydalı bir katkı sağlayabileceğini hissetmiştir. Postoperatif dönemde kısa bir sistemik kortikosteroid kürü yaşam kalitesi üzerinde etkili gibi görünmemektedir. Sistemik kortikosteroidlerin ciddi yan etkileri olabilir.
Antihistaminikler	1b	Antihistaminiklerin etkilerini kısmen alerjik NP'li KRS'li hastalarda inceleyen bir çalışma vardır. Toplam semptom skorunda bir değişiklik olmasa da tedavi edilen grupta $\leq 1$ semptom skoru olan günler daha fazladır. Antihistaminiklerle plaseboyu karşılaştıran kanıtların kalitesi çok düşüktür. KRS'li hastaların tedavisinde düzenli antihistaminik kullanımının etkisine karar vermek için kanıtlar yetersizdir.
Antilökotrienler	1b (-)	Eldeki kanıtların çok düşük kalitesi nedeniyle, EPOS2020 yönlendirme grubu, KRS'de montelukastın potansiyel kullanımından emin değildir ve hastaların nazal kortikosteroidleri tolere edemediği durumlar dışında kullanımını önermez. Ayrıca montelukastı nazal kortikosteroidlerle karşılaştıran kanıtların kalitesi düşüktür. Kanıtlara dayanarak, yönlendirme grubu nazal kortikosteroidlere montelukast eklenmesini önermez, ancak nazal kortikosteroidlerin başarısız olduğu hastalarda montelukastın etkisini değerlendiren çalışma yoktur.
Dekonjestanlar	1b	NP'li KRS hastalarında, MFNS ile kombine oksimetazolinin rebound şişmeye neden olmadan tek başına MFNS'den anlamlı olarak daha etkili olduğunu gösteren küçük bir çalışma vardır. Erken postoperatif dönemde oksimetazolin tuzlu su ile karşılaştırıldığında, etkilidir. Bu derleme, intranasal kortikosteroidlere nazal dekonjestan eklenmenin KRS'de semptomatolojiyi düzelttiğine dair düşük bir kesinlik düzeyi bulmuştur. Bu çalışmada rebound şişme riski gösterilmemiş olsa da EPOS2020 yönlendirme grubu genel olarak KRS'de nazal dekonjestan kullanmayı önermemektedir. Burnun çok tıkalı olduğu durumlarda nazal kortikosteroid tedavisine geçici bir süre nazal dekonjestan eklenmesi düşünülebilir.
Tuzlu suyla nazal irrigasyon	1a	Nazal irrigasyonun etkinliğini değerlendiren çok sayıda çalışma vardır. Bununla birlikte, bütün çalışmaların kalitesi çok iyi değildir, bu da güçlü bir öneride bulunmayı zorlaştırır. Ancak veriler şunları göstermektedir: İzotonik tuzlu su ya da Ringer laktat ile nazal lavaj KRS hastalarında etkilidir. Büyük hacmin nazal spreyden daha etkili olduğunu gösterecek yeterli veri yoktur. Nazal tuzlu su irrigasyonuna ksilitol, sodyum hyaluronat ve ksiloglukan eklenmesinin olumlu bir etkisi olabilir. Bebek şampuanı, bal veya dekspentanol eklemek, daha yüksek sıcaklık ve daha yüksek tuz konsantrasyonu ek fayda sağlamaz. Yönlendirme grubu ksilitol, sodyum hyaluronat ve/veya ksiloglukan ilavesiyle veya ilavesiz, izotonik tuzlu su ya da Ringer laktat ile nazal irrigasyonu önerir ve yan etkilerinden dolayı bebek şampuanı ve hipertonic tuzlu su solüsyonlarının kullanımını önermez.
N-ERD'de oral aspirin ile duyarsızlaştırma sonrası aspirin tedavisi (DSAT)	1a	N-ERD hastalarında oral DSAT, YKÖ (SNOT ile ölçülen) ve toplam semptom skorunu iyileştirmede plasebodan anlamlı olarak daha etkili ve klinikle daha uyumludur. Bununla birlikte, plaseboyla karşılaştırılan oral DSAT ile SNOT'taki değişiklik klinik olarak önemli ortalama farka ulaşmadı. DSAT, plaseboya kıyasla semptomları altı aydan sonra azalttı. Bununla birlikte, DSAT önemli yan etkilerle ilişkilidir ve ilacı kesin surette günlük olarak almamanın riski hasta ve hastaya bakım veren kişiye bir yük getirir. Bu verilere dayanarak EPOS2020 yönlendirme grubu, DSAT'ın NP'li KRS'li N-ERD hastaları için hastanın tedaviye uyumuna güvenildiği takdirde, bir tedavi seçeneği olabileceğini düşünmektedir.
N-ERD'de nazal lizin aspirin ile duyarsızlaştırma sonrası aspirin tedavisi (DSAT)	1b (-)	Lizin aspirin ve trombosit inhibitörleri (Pradugrel gibi) ile DSAT, N-ERD'li NP'li KRS hastalarında etkili bir tedavi olarak gösterilmemiştir ve önerilmemektedir.

Tablo 1.6.1. Kronik rinosinüzitli erişkinlerde tedavi kanıt ve önerileri (Devamı).

Tedavi	Kanıt düzeyi	GRADE önerisi
Düşük salisilat diyeti	1b	Düşük salisilat diyeti gibi diyetlerin endoskopik skorları iyileştirdiği gösterilmiştir ve N-ERD hastalarında normal diyete kıyasla semptomları iyileştirebilir. Bununla birlikte, şu anda kanıtların kalitesi daha fazla çıkarımda bulunmak için yeterli değildir.
Lokal ve sistemik antifungal tedaviler	1a (-)	Lokal ve sistemik antifungal tedaviler KRS hastalarında YKÖ, semptom ve hastalık bulguları üzerinde pozitif bir etkiye sahip değildir. EPOS2020 yönlendirme grubu KRS'de antimikotik kullanımına karşıdır.
Anti-IgE	1b	Anti-IgE tedavisi KRS için umut verici bir biyolojik tedavi olarak önerilmektedir. Anti-IgE monoklonal antikorunu kullanımını değerlendiren iki RKC, hastalığa özgü YKÖ üzerinde etki göstermedi, ancak bir çalışma SF-36 ve AQLQ'nun fiziksel bölümü üzerinde etkili oldu. Bir çalışma, burun tıkanıklığı, anterior rinore, koku duyası kaybı, hırıltı ve dispne için düşük semptom skorları (anti-IgE grubunda başlangıçtan itibaren değişim), endoskopik muayenede NPS ve radyolojik görüntüleme Lund-Mackay skorlarında anlamlı azalma gösterdi. Mevcut çalışmalardaki küçük hasta popülasyonu nedeniyle, daha geniş popülasyona sahip ileri çalışmalara ihtiyaç vardır ve bunlar halen devam etmektedir. Şu anda NP'li KRS'de anti-IgE kullanımını önermek için mevcut veriler yetersizdir.
Anti-IL-5	1b	Mepolizumab ile hastaların cerrahi ihtiyacında anlamlı azalma ve semptomlarında iyileşme olduğunu gösteren yeterince büyük yalnızca bir çalışma vardır. KRS'den farklı olarak, astım gibi diğer tip 2 kaynaklı hastalıklarda anti-IL-5 ile önemli bir deneyim vardır ve şimdiye kadar iyi bir güvenilirlik profili göstermiştir. EPOS2020 yönlendirme grubu, monoklonal antikorlarla tedavi kriterlerini karşılayan NP'li KRS hastalarında mepolizumab kullanımını önermektedir (onaylandığında).
Anti IL-4/IL-13 (IL-4 reseptör α)	1a	Bugüne kadar KRS'de çalışılmış tek anti-IL-4 tedavi, dupilumabdır. Dupilumab, şimdiye kadar NP'li KRS tedavisi için onay alan tek monoklonal antikordur. Dupilumab ile yapılan tüm çalışmalar değerlendirildiğinde, ilacın atopik dermatitli hastalarda yapılan çalışmalarda konjunktiviti indüklediği görülmekte, fakat astım ve NP'li KRS'de yapılan çalışmalarda bu etki görülmemektedir. Şimdiye kadar literatürde başka yan etki bildirilmemiştir. EPOS yönlendirme grubu, monoklonal antilolarla tedavi kriterlerini karşılayan NP'li KRS hastalarında dupilumab kullanımını önermektedir.
Probiyotikler	1b (-)	Probiyotik tedaviler teorik olarak umut vadetmesine rağmen, şu ana kadar yapılan iki çalışma plaseboya kıyasla herhangi bir farklılık göstermemiştir. Bu nedenle, EPOS2020 yönlendirme grubu KRS hastalarının tedavisinde probiyotik kullanımına karşı öneride bulunur.
Mukoaktif ajanlar	1b	KRS'de mukoaktif ajanların etkisi hakkındaki veriler çok sınırlıdır. Klaritromisine S-karboksimetilsistein eklenmesini değerlendiren tek ÇKPKÇ, belirgin olarak daha fazla hasta yüzdesinde 12. haftada etkili yanıt ve burun akıntısı özelliklerinde düzelme olduğunu göstermiştir. EPOS2020 yönlendirme grubu, KRS hastalarının tedavisinde mukoaktif ajanların kullanımını önermek için verilerin kalitesinin yetersiz olduğuna karar verdi.
Bitkisel tedavi	1b	Bitkisel tedaviyi değerlendiren 5 RKC'den tablet kullanan büyük bir ÇKPKÇ, genel olarak hiçbir etki göstermedi, ancak post-hoc duyarlılık analizi, >1 yıldır KRS tanısı almış ve başlangıç MSS >9 (maksimum 15) olan hastalarda plaseboya kıyasla tedavinin 12. haftasında majör semptom skorunda anlamlı bir fayda sağlamıştır. Farklı lokal bitkisel tedavileri değerlendiren dört çalışmadan üçü olumlu etki gösterdi. Bununla birlikte, çalışmaların hepsi kör değildi ve çalışmaların kalitesi değişkendi. Tedavi plasebodan anlamlı olarak daha fazla yan etki göstermez. Lokal tedavi için kanıt kalitesi düşüktür. Eldeki verilere dayanarak EPOS2020 yönlendirme grubu KRS'de bitkisel ilaçların kullanımını tavsiye edemez.
Akupunktur ve geleneksel Çin tıbbi	1b (-)	Geleneksel Çin tıbbi ve akupunkturun KRS tedavisinde plasebodan daha etkili olduğuna dair herhangi bir kanıt yoktur. Çin tıbbinin güvenilirliği belirsizdir çünkü makalelerin çoğuna (kolay) erişilememektedir. Akupunktur ve ilgili yöntemlerin kullanımını sırasında, akupunkturun zararsız olduğuna dair yaygın izlenimin aksine, minör ve ciddi yan etkiler ortaya çıkabilir. Bu nedenle, EPOS2020 yönlendirme grubu geleneksel Çin tıbbi ya da akupunkturun kullanımına karşı öneride bulunmaktadır.
Oral verapamil	1b	Çok küçük bir pilot çalışma oral verapamilin plaseboya kıyasla YKÖ (SNOT-22), polip skoru (GAÖ) ve BT taramada (LM-skoru) anlamlı iyileşme gösterdi. (Olası) yan etkiler dozu sınırlandırdı. Oral verapamil için kanıt kalitesi çok düşüktür. Potansiyel yan etkilere dayanarak EPOS 2020 yönlendirme grubu oral verapamil kullanımını önermez.
Nazal furosemid	1b	Yeni bir ÇKPKÇ anlamlı olarak azalmış YKÖ (SNOT-22) skoru ve polip skoru (GAÖ) olduğunu ve furosemid nazal spreyle tedavi edilen grupta plaseboya kıyasla NPS'si 0 olan hasta sayısının anlamlı olarak daha fazla olduğunu gösterdi. Topikal furosemid ve plasebonun yan etkilerinde bir fark olduğuna dair bir gösterge yoktur. Bununla birlikte, kanıt kalitesi çok düşüktür. EPOS2020 yönlendirme grubu nazal furosemid kullanımını tavsiye edemez.
Kapsaisin	1b	Kapsaisin iki küçük çalışmada, burun tıkanıklığı ve nazal polip skorunda anlamlı azalma gösterdi, ancak rinore ve koku gibi diğer semptomlarla ilgili veriler ya anlamlı değildir ya da bildirilmemiştir. Kanıt kalitesi düşüktür ve EPOS yönlendirme grubu NP'li KRS'li hastalarında KRS tedavisinde kapsaisinin bir seçenek olabileceğine karar vermiştir, fakat daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.
Proton pompa inhibitörleri	1b (-)	Bir çalışmada proton pompa inhibitörlerinin etkisiz olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, proton pompa inhibitörlerinin uzun süreli kullanımı artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkilendirilmiştir. EPOS2020 yönlendirme grubu bu nedenle KRS tedavisinde proton pompa inhibitörlerinin kullanımını önermez.
Bakteriyel lizat	1b	1989 yılında büyük bir KRS hasta grubunda bakteriyel lizat Broncho-Vaxom'u plasebo ile karşılaştıran bir ÇKPKÇ vardır, bu da plaseboya kıyasla altı aylık dönem boyunca pürülan burun akıntısı ve baş ağrısında anlamlı azalma ve direkt sinüs grafisinde azalmış opasifikasyon olduğu sonucuna varmıştır. Bu sınırlı kanıta dayanarak, EPOS2020 yönlendirme grubu KRS tedavisinde Broncho-Vaxom kullanımını önermez.

Tablo 1.6.1. Kronik rinosinüzlü erişkinlerde tedavi kanıt ve önerileri (Devamı).

Tedavi	Kanıt düzeyi	GRADE önerisi
Fototerapi	1b (-)	Karşıtlı bulguları olan iki çalışma belirledik. KRS hastalarında fototerapi kullanımı için kanıt kalitesi çok düşüktür. Kanıtlara dayanarak, EPOS2020 yönlendirme grubu KRS hastalarında fototerapi kullanımı hakkında öneride bulunamaz.
Filgastim (r-met-HuG-CSF)	1b (-)	KRS'de plaseboya kıyasla Filgastim kullanımını değerlendiren bir çalışma vardır. İki grup arasında YKÖ üzerine etki açısından anlamlı farklılık yoktu. Kanıtlara dayanarak, EPOS2020 yönlendirme grubu KRS hastalarında Filgastim kullanımını hakkında öneride bulunamaz.
Kolloidal gümüş nazal sprey	1b (-)	Çok küçük bir çalışma nazal kolloidal gümüş sprey ve plasebo arasında herhangi bir farklılık bulmadı. Kanıtlara dayanarak, EPOS2020 yönlendirme grubu KRS hastalarında nazal kolloidal gümüş sprey kullanımını hakkında öneride bulunamaz.

DSAT, Duyarsızlaştırma sonrası aspirin tedavisi; CI, güven aralığı; KRS, kronik rinosinüzlü; NP'siz KRS, nazal polipsiz kronik rinosinüzlü; NP'li KRS, nazal polipli kronik rinosinüzlü; ÇKPKÇ, çift kör, plasebo kontrollü çalışma; LK, Lund Kennedy; MFNS, mometazon fuorat nazal spray; MSS, major semptom skoru; N-ERD, NSAİİ ile alevlenen hava yolu hastalığı; NPS, nazal polip skoru; YKÖ, yaşam kalitesi; RKÇ, randomize kontrollü çalışma; SNOT-22, sino-nazal sonuç testi-22; SOF, standart ortalama fark.

## 1.7. Pediyatrik Kronik Rinosinüzlü

### 1.7.1. Epidemiyoloji ve predispozan faktörler

Bu bölüm, yeni literatür göz önüne alınarak genişletildi. Pediyatrik hastalarda KRS prevalansının %4 civarında olduğu tahmin edilmektedir.<sup>109</sup> Alerjik rinit ile KRS arasında açık ve kesin bir nedensel ilişki belirlenmiş olmamasına rağmen,<sup>111</sup> hem aktif hem de pasif sigara içiciliği çocuklarda kronik rinit ve rinosinüzlü ile ilişkilidir.<sup>110</sup> Çocuklarda GERH ve KRS arasındaki ilişki hala tartışmalıdır,<sup>114</sup> ancak kanıtlar adenoidin bir obstrüksiyon kaynağı olmaktan çok, patojen bakteriler için bir rezervuar olabileceğini göstermektedir.<sup>112,113</sup> Geniş bir veri tabanında yapılan bir çalışma, pediyatrik KRS'nin ailesel risk ile ilişkili olduğunu düşündürse de<sup>115</sup> monozygot ikizlerde, ikizlerin her ikisinde de polip geliştiği gösterilmemiştir; bu da nazal polip oluşumunda çevresel faktörlerin genetik faktörler kadar rol oynama olasılığı olduğunu göstermektedir.

### 1.7.2. İnflamatuvar mekanizmalar

Birçok çalışma, KRS'li çocuklarda doğal ve kazanılmış bağışıklığın önemli inflamatuvar maddelerinin sinüs dokusu, adenoid, burun yıkama, mukus ve serumda upregüle olduğunu ve dokuda remodelling olduğunu göstermektedir. Kanıtlar hala yetersiz olmakla birlikte, bu çalışmalar pediyatrik KRS'de inflamatuvar mekanizmaların rol oynadığını düşündürmektedir. Çalışılan belirteçlerin çoğu yetişkinlerde görülenlerle paralel de veriler çok heterojendir ve henüz endotipleme için elverişli değildir.<sup>116</sup> KRS'li çocukların sinüs dokularında inflamatuvar sitokinler bulunur ve miktarları eşlik eden astım olduğunda daha fazladır.<sup>116</sup> KRS'li çocukların burun lavajı ve paranasal sinüs dokularında inflamatuvar belirteçlerin upregülasyonunu destekleyen daha fazla kanıt ortaya çıkmasına rağmen, veriler nispeten sınırlı ve heterojendir ve daha önce belirtildiği gibi endotiplemeye henüz elverişli değildir.

### 1.7.3. Pediyatrik KRS'nin entegre tedavi şemasını içeren yönetimi

Medikal tedavi, pediyatrik kronik rinosinüzlü yönetiminin temeli olmaya devam etmektedir (Tablo 1.7.1.). Pediyatrik KRS tedavisinde serum fizyolojik nazal yıkama önerilmektedir. Serum fizyolojik nazal yıkamaya nazal antibiyotiklerin eklenmesi

önerilmez. KRS'li çocukların tedavisinde halen oral veya intravenöz antibiyotik kullanımını destekleyecek kanıt bulunmamaktadır. KRS'li çocuklarda uzun süreli makrolid tedavisinin kullanımını destekleyen hiçbir kanıt da yoktur. İyi düzeyde kanıt olmamasına rağmen, KRS'li çocuklarda intranasal steroidlerin kullanılması önerilir. Bu, steroidlerin çocuklardaki güvenliliğine ve KRS'li erişkinler (bakınız 6. Bölüm) ve rinitli çocuklardaki olumlu etkinlik verilerine dayanmaktadır.<sup>117</sup>

Antihistaminikler (intranazal veya oral), lökotrien modifiye ediciler, dekonjestanlar (intranazal veya oral) veya mukus incelticiler gibi diğer yardımcı tedaviler için neredeyse hiç bilimsel destek yoktur ve bu tedaviler önerilmez. Yardımcı tedaviler istisnai olarak, alerjik rinit veya GERH gibi eşlik eden hastalıklar için endike olduğunda kullanılır.

Cerrahi müdahale, uygun tıbbi tedavinin başarısız olduğu KRS'li hastalar için düşünülmelidir (ve daha nadiren komplike akut rinosinüzlü). Antral irrigasyonun eklendiği ya da eklenmediği adenoidektominin, KRS semptomları olan küçük çocuklarda akla gelmesi gereken en basit ve en güvenli birincil prosedür olduğu kesindir. Kanıtlar, preoperatif BT taramalarında daha ağır hastalığı olan astımlı çocuklarda, adenoidektomiye ek olarak antral irrigasyonun da düşünülmesi gerektiğini göstermektedir. FESC, KRS'li çocuklarda güvenli ve muhtemelen etkili bir cerrahi yöntemdir; birincil yöntem olarak veya daha büyük çocuklarda adenoidektomi başarısızlığından sonra uygulanabilir. Uygulama kararı hastalığın ciddiyeti, yaş ve eşlik eden hastalıklara bağlıdır. Pediyatrik FESC sonrası majör komplikasyon oranı %0,6, minör komplikasyon oranı ise %2'dir.

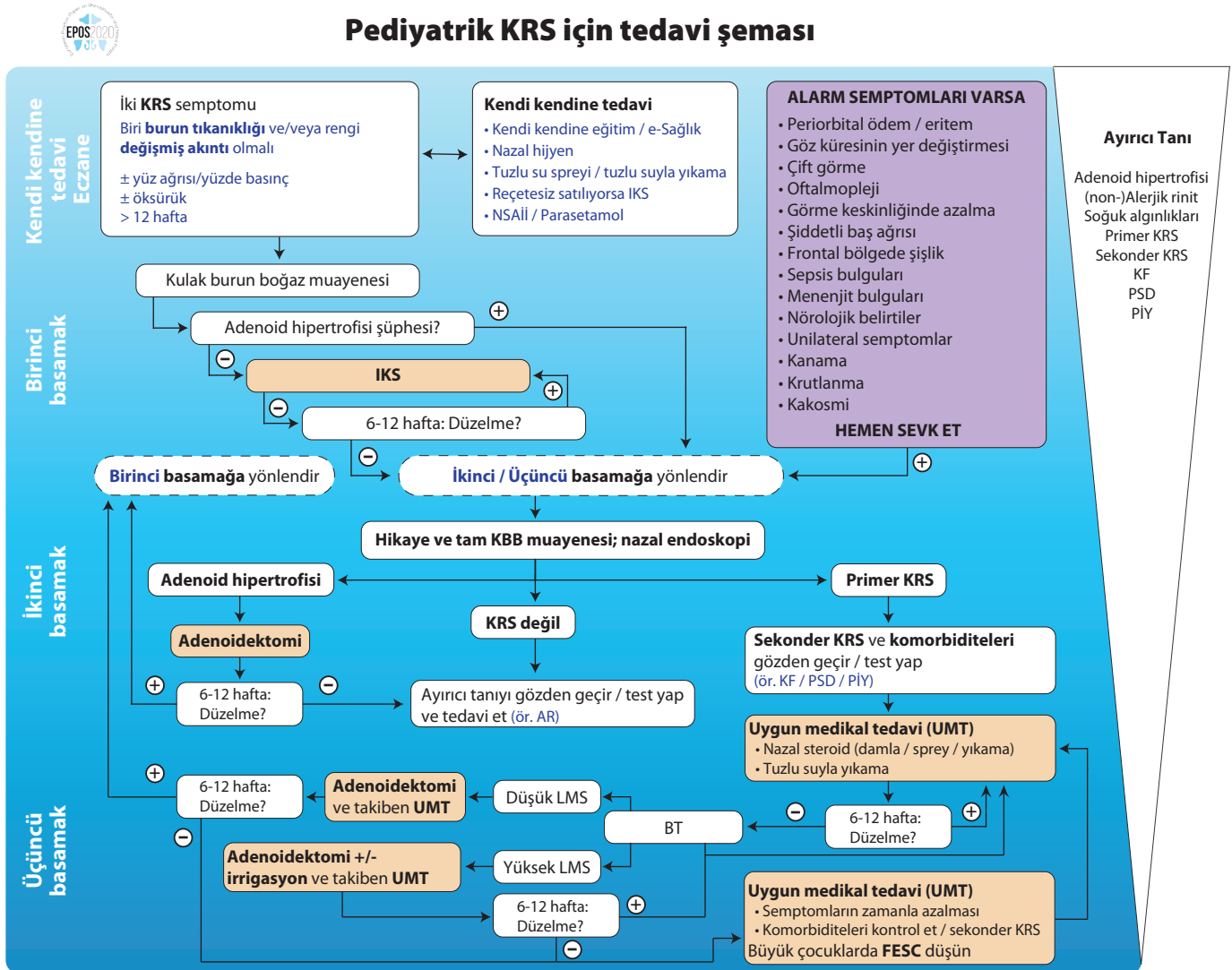
Literatürün sistematik olarak gözden geçirilmesi ile pediyatrik KRS için entegre tedavi yaklaşımı tanımlanmıştır (Şekil 1.7.1.). Birinci basamakta ayırıcı tanı geniştir; küçük çocuklarda en önemli ayırıcı tanı adenoid hipertrofisi / adenoidit olmalıdır. İkinci ve üçüncü basamakta entegre tedavi yaklaşımı ilk tedavi olarak tuzlu su ile nazal yıkama ve IKS; bu tedavi yetersiz olursa ardından adenoidektomi +/- sinüs irrigasyonunu önermektedir. FESC, adenoidektominin (sinüs irrigasyonu ile birlikte) başarısız olduğu daha büyük çocuklar için düşünülmelidir. KRS, çocuklarda, immün yetmezlik, kistik fibroz veya primer siliyer diskinezi gibi ciddi hastalıkları işaret edebilir. Pratisyen hekimler bu hastalıkları ve acil sevk gerektiren ciddi komplikasyonlarını bilmelidir.

Tablo 1.7.1 Çocuklarda KRS'nin kanıta dayalı tedavisi.

Tedavi	Kanıt düzeyi	GRADE önerisi
Antibiyotikler	1b (-)	Çocuklarda KRS için kısa veya uzun süreli antibiyotiklerin etkinliğini destekleyen yüksek düzeyde kanıt yoktur.
Nazal kortikosteroidler	5	Çocuklarda KRS tedavisinde intranasal steroidlerin etkinliğine dair kanıt yoktur. Bununla birlikte, EPOS yönlendirme grubu, antiinflamatuvar etkileri ve çocuklarda mükemmel güvenlik kayıtları ışığında kullanımlarını desteklemektedir.
Sistemik steroidler	1b (+)	Bir antibiyotiğe (kendi başına etkili değildir) gittikçe azalan dozda sistemik steroid eklenmesi, pediatrik KRS tedavisinde plaseboda daha etkilidir. Sistemik yan etkileri göz önünde bulundurularak, bu rejimin akılcı kullanımı önerilmektedir.
Tuzlu su ile nazal yıkama	1b (+)	KRS'li pediatrik hastalarda serum fizyolojik ile nazal lavajın etkinliğini gösteren birkaç klinik çalışma vardır. EPOS yönlendirme grubu, çocuklarda mükemmel güvenlik kayıtları ışığında serum fizyolojik kullanımını desteklemektedir.
Adenoidektomi	4	Adenoidektomi, KRS semptomları olan küçük çocuklarda etkilidir. EPOS yönlendirme grubu, uygun medikal tedaviye dirençli küçük çocuklarda adenoidektomiye desteklemektedir.
FESC	4	FESC, medikal tedaviye veya adenoidektomiye dirençli KRS'li büyük çocukların tedavisinde güvenli ve etkilidir.

KRS, kronik rinosinüzit; FESC, fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi.

Şekil 1.7.1. Pediatrik KRS'de entegre tedavi şeması.



UMT, uygun medikal tedavi; KF, kistik fibrozis; KRS, kronik rinosinüzit; BT, bilgisayarlı tomografi; IKS, intranasal kortikosteroid; LMS, Lund-Mackay skoru; NSAİİ, non-steroid anti-inflamatuvar ilaç; PSD, primer siliyer diskinezi; PIY, primer immün yetmezlik; AR, alerjik rinit.

## 1.8. Kronik rinosinüzite eşlik eden hastalıklar

Bölüm 8'de KRS'ye eşlik eden hastalıkların rolü tartışılmaktadır. Santral kompartman atopik hastalık dahil alerjinin rolü, immün yetmezlikler ve KRS'deki rolleri, immünologlara sevk etmeden önce KBB hekimlerinin yapacağı tetkikler, astım da dahil olmak üzere alt solunum yolu hastalıkları, kistik fibrozis ve PSD, fungal rinosinüzit, vaskülit ve granülamatöz hastalıklar ve bunların KRS'deki rollerinin hepsi tartışılmıştır.

### 1.8.1. Alerjinin rolü ve kronik rinosinüzit

Son yıllarda, KRS'de alerjinin rolünün farklı KRS fenotip / endotiplerine bağlı olduğu ortaya konmuştur. AFRS veya santral kompartman atopik hastalık gibi bazı fenotip / endotiplerde alerji önemli bir rol oynarken, diğerlerinde prevalans genel popülasyondan daha yüksek görünmemektedir; buna rağmen alerji bu hasta gruplarında ağırlaştırıcı bir faktör olabilir. Alerjik rinit (AR) oldukça yaygın bir hastalıktır ve KRS ve AR semptomatolojisi arasında önemli bir örtüşme vardır. KRS'li hastalarda özellikle perennial duyarlanmada alerjenlere karşı duyarlılığın rolünü değerlendirmek her zaman kolay değildir. Alerjik rinitin optimal şekilde tedavi edilmesi önerilir.

### 1.8.2. İmmün yetmezlikler ve KRS'deki rolleri

İmmün yetmezlik ile ilişkili hastalıklar klinik olarak rinologlar için önemlidir çünkü KRS ile başvuran bazı hastalar bu duruma altta yatan bir immün yetmezlik nedeniyle yatkın hale gelmiştir. İmmün yetmezlikler, KRS hastalarının standart tedavilere daha az yanıt vermesine neden olabilir ve bazı hastaların KRS'lerinin optimum şekilde tedavi edilebilmesi için immün yetmezliklerinin tedavi edilmesi gerekir.

Gerçek pozitif sonuçlardan çok yalancı pozitif sonuçların ortaya çıkma olasılığı nedeniyle, KRS ile başvuran tüm hastalarda immün fonksiyonun test edilmesi neredeyse kesinlikle yersizdir. Bununla birlikte, standart tedavilere direnç gösteren (ve özellikle antibiyotik vermeyi durdurduktan sonra semptomların hızlı bir şekilde tekrarladığı) ve KRS'nin alt solunum yolu enfeksiyonlarıyla birliktelik gösterdiği (özellikle tekrarlayan pnömoni veya bronşektazi) bazı hastalarda, altta yatan immün hastalığı tanımlamak için immünite ile ilgili testlerin yapılması önerilir.

Hastalık prezentasyonunun özellikleri veya tedaviye yanıtları nedeniyle humoral immün yetmezlik olduğundan şüphelenilen KRS hastalarında serum immünoglobülin düzeyi ölçümü en önemli incelemedir. Seviyeler normale, ancak humoral immün yetmezlik şüphesi yüksekse, hastanın bir klinik immünoloğa yönlendirilmesi önerilir.

Antikor eksikliği teşhisini doğrulamak için en iyi yaklaşım, aşı antijenlerine yanıt olarak ortaya çıkan serum spesifik antikor titrelerinin (genellikle IgG) ölçülmesidir. Bu yaklaşımda, hasta protein yapıdaki antijenler (örn. tetanoz toksini) ve polisakkarit yapıdaki antijenler (örn. pnömokok) ile aşılanır ve aşı öncesi ve sonrası antikor seviyeleri değerlendirilir.

Primer immün yetmezliği olan hastaların tedavisinde, yarım doz uzun süreli antibiyotikler, pnömokok aşılı ve immünoglobülin replasman tedavisi uygulanabilir.

Rituksimab, kortikosteroidler ve diğer immünosupresif ajanların kullanımının artması nedeniyle sekonder immün yetmezlik prevalansı artmaktadır; bu nedenle KBB hekimleri anamnez alırken hastaları immünosupresif ajanların kullanımı açısından sorgulamalıdır.

### 1.8.3. Astım dahil alt solunum yolu hastalıklarının KRS ile ilişkisi

KRS ile alt solunum yolu hastalıkları arasındaki epidemiyolojik ve patofizyolojik bağlantılar göz önüne alındığında,<sup>11,118</sup> global hava yolu hastalığı kavramı üzerinde ilgi yoğunlaşmış ve global hava yolu hastalığı olan hastalar için daha iyi tanı ve tedavi yaklaşımları geliştirilmiştir. KRS'ye sıklıkla alt solunum yolu inflamasyonu eşlik eder; KRS'li hastaların üçte iki kadarında komorbid astım, KOAH veya bronşektazi vardır. Astım hastalarına yapılan endoskopik sinüs cerrahisinin genel astım kontrolünü artırdığı, astım ataklarının sıklığı ve hastaneye yatış sayısı ile oral ve inhale kortikosteroid kullanımını azalttığı ve bu şekilde birçok klinik astım parametresini iyileştirdiği bildirilmiştir.

### 1.8.4. Kistik fibrozis

Kistik fibrozis (KF), KF'si olmayan bireylerin salgılarına göre iki kat daha fazla visköz salgılarla sonuçlanan ve kusurlu klor kanallarının oluşmasına neden olan kistik fibrozis transmembran regülatör (KFTR) genindeki bir mutasyonla ortaya çıkan, yaşamı kısaltan genetik bir hastalıktır. Batı dünyasında yenidoğanlar için KF dahil belirli genetik bozukluklar üzerine ulusal tarama programları uygulanmaktadır. Çocuklarda, bilateral nazal polipozis KF'nin klinik belirtisi olabilir. KF'li hastaların tedavisinde başlıca amaç kronik akciğer enfeksiyonlarını önlemek veya geciktirmektir. Paranasal sinüs ve akciğerlerden alınan kültürlerin (irrigasyon, sürüntü veya mukoza biyopsisi ile) bakteri uyumu yüksektir.

Güncel KF tedavisi semptomatiktir; altta yatan genetik kusurun tedavisi henüz mümkün olmadığından, hastalık tedavi edilememektedir. Bununla birlikte, bir KFTR güçlendiricisi olan Ivacaftor ve seçici bir KFTR düzeltici Tezacaftor (ve bunların kombinasyonu) gibi yeni tedavi seçenekleri, KF hastalarında rinolojik yaşam kalitesi ölççeklerinin iyileştirilmesinde umut vericidir.

Çeşitli çalışmalar sinüs cerrahisinin solunum fonksiyonu üzerindeki etkisini farklı sonuçlarla değerlendirmiştir. Sinüs cerrahisi, kronik akciğer enfeksiyonu olmayan veya akciğer nakli yapılmış KF hastalarında paranasal sinüslerdeki gram negatif bakterileri yok etmek ve akciğerlerde yeniden kolonileşmeyi önlemek için önerilmektedir. Sinüslerdeki gram negatif bakterileri erken dönemde tespit etmek, bakterileri eradike edip kronik bakteriyel sinüs enfeksiyonundan kaçınmak için önemli bir adımdır. Topikal antibiyotik kullanımı semptom ve endoskopik skorlamadaki iyileşme ile koreledir ve güvenlidir.

### 1.8.5. Primer siliyer diskinezi

Primer siliyer diskinezi (PSD), hareketli silyaları etkileyen, nadir görülen kalıtsal bozukluklara verilen isimdir ve kalıtım şekli ağırlıklı olarak otozomal resesiftir. Tüm PSD vakalarının yaklaşık yarısında situs inversus (diğer bir deyişle Kartagener sendromu) vardır.

Üreme süreci büyük ölçüde siliyer fonksiyona bağlı olduğu için PSD teşhisi konulan erkek ve kadınlarda sıklıkla fertilité problemi görülür. PSD'nin KRS öyküsü ile güçlü bir ilişkisi vardır, hastaların %15-30'unda NP'li KRS ile birliktedir; ve KRS'li çocuklarda sık olarak görülür. PSD ayrıca bakteriyel enfeksiyonlara yatkınlık oluşturur, etken çoğunlukla *H. influenzae*, *S. pneumoniae* ve *P. aeruginosa*'dır. PSD tanısı için güçlü klinik ve paraklinik kriterler yoksa, tanıyı tek başına klinik muayene ile doğrulamak zordur. Silyaların elektron mikroskobu ile incelenmesi, siliyer alt yapı ve fonksiyon hakkında değerli bilgiler verebilir. Bununla birlikte, PSD'yi şiddetle düşündüren semptomlarla başvuran hastalarda bile normal yapıyla sonuçlanabilecek mutasyonlara bağlı olarak, silyaların normal görünebileceği unutulmamalıdır.

Bir dizi çalışma, ekshale edilen nitrik oksidin (NO), özellikle nazal NO (nNO) üretiminin PSD hastalarında düşük olduğunu göstermiştir. KF ve akut viral solunum yolu enfeksiyonları dışlandıktan sonra, 77 nl/dk'dan daha düşük bir nNO eşik değeri %98 duyarlılık ve >% 99 özgüllük ile PSD'nin tespit edilmesine olanak sağlayabilir. Uzun süreli makrolid tedavisinin, antibiyotiğin antiinflamatuvar ve immün sistem aracılı özelliklerinden dolayı PSD semptomatolojisinde belirgin iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Medikal tedavi başarısız olduğunda cerrahi müdahale (ESC) gerekebilir.

### 1.8.6. Fungal rinosinüzit

Mantarlar çevremizde her yerde bulunur ve özel değerlendirmelerle neredeyse tüm sağlıklı ve hastalıklı sinüslerdeki nazal mukusta tespit edilebilir. Bununla birlikte, mantarların patojen olduğu birkaç sinüs hastalığı türü vardır. Bu durumlarda, hastalık sürecini mantarlar belirlemez; klinik prezentasyonu belirleyen genellikle konakçının bağışıklık durumudur (Şekil 1.8.1).

NP'li KRS'de mantarların rolü hakkında daha önceleri çok fazla tartışma vardı. Bazı yazarlar, mantarlara karşı verilen yanıtın, tip 2'nin baskın olduğu polipoid KRS çeşitlerinin çoğunun temelini oluşturulabileceğini öne sürmüştür. Ancak, daha sonraki araştırmalar bunu desteklememiştir.<sup>119-120</sup> Bu nedenle, bu bölümde mantar ile ilişkili KRS'nin üç fenotipi tartışılacaktır, ancak KRS'nin daha geniş tanımı içinde, kendine özgü bir fenotip olan AFRS ve onun tedavisi üzerinde odaklanılacaktır.

Fungus topu, fungal debrisin invaziv olmayan bir birikimidir. Son çalışmalar, dış müdahalelerinden daha sık etkilenen maksiller

sinüste sıklıkla görülen bu oluşumların ortaya çıkmasında, anatomik varyasyonların önemli bir katkısı olmadığını göstermektedir.<sup>121-123</sup> Normal hastalarla karşılaştırıldığında, maksiller sinüs duvarının neo-osteogenezi fungus toplarında sık görülür ve bu durum eşlik eden bakteriyel enfeksiyondan bağımsızdır.<sup>124</sup> İzole maksiller veya sfenoid sinüs opasifikasyonu, bu radyolojik bulgularla başvuran hastaların %18'inde neoplazi ve %7-10'unda malignitenin bir göstergesidir, bu nedenle klinisyenler konservatif tedaviye temkinli yaklaşmalı ve cerrahiye erkenden düşünmelidir.<sup>125</sup> 2012'den bu yana fungus toplarının tedavisi hala cerrahidir, pek değişiklik olmamıştır ve cerrahide yeterli bir antrostomi ile patolojinin çıkarılmasını hedeflenir. Bununla birlikte, sinüs boşluğunun mukus stazı ile kalıcı disfonksiyonu %18'e varan yüksek oranlarda bildirilmiş, bu nedenle bazı yazarlar maksiller fungus topu vakaları için medial maksillektomi önermiştir.<sup>126</sup> İnvaziv fungal rinosinüzit (İFRS) hemen hemen her zaman immünosupresyon ile ilişkilidir; diyabet (%50) ve hematolojik malignite (%40) söz edilen immünosupresif durumların %90'ını oluşturur.<sup>127</sup> İFRS, fungal hifanın mukozal doku içinde görülebildiği, klasik damar invazyonu veya tromboz, doku enfarktüsü ve nekroz ile sonuçlanan diğer infiltratif paternleri<sup>128</sup> gösteren herhangi bir durum olarak tanımlanır. Başlangıçta granülatöz, kronik ve fulminan gibi çeşitli invaziv hastalık formları tanımlanmış olmasına rağmen, bunların hepsi potansiyel olarak mantarlara karşı immünitesi zayıflamış bir konakçı reaksiyonunu temsil eder.<sup>129</sup> En yaygın patojenler *Zygomycetes* (*Rhizopus*, *Mucor*, *Rhizomucor*) ve *Aspergillus* türleridir. Radyolojik olarak tek taraflı hastalık tipiktir,<sup>130,131</sup> ancak MRG'de kontrastlanma kaybı (%86) invaziv mantar hastalığının saptanmasında BT'den (%69) daha duyarlıdır.<sup>132</sup> Serumdan PCR yapılması (serum veya tam kan) ve/veya galaktomannan bakılması invaziv aspergilloz tanısında yararlı olabilir.<sup>133</sup>

Tedavide üç prensip vardır:

1. Sistemik antifungal tedaviye başlanmalıdır;
2. Hastalarda, nekrotik sinonazal doku en azından endoskopik cerrahi ile debride edilmelidir, bunun tekrarı gerekebilir;
3. Hastanın immünosupresyonu mümkünse azaltılmalıdır.

Alerjik fungal rinosinüzit (AFRS), sinüslerde invaziv olmayan mantar hifaları ile eozinofilik müsin olması ve mantarlara karşı tip I aşırı duyarlılık ile karakterize olan bir polipoid kronik rinosinüzit alt kümesidir. EPOS2020 yönlendirme grubu, "eozinofilik fungal rinosinüzit" teriminin daha iyi bir şemsiye terim olup olmayacağını

Şekil 1.8.1. Mantarların insan immün sistemi ile etkileşimi.



tartıştı, ancak "alerjik fungal rinosinüzit" in ortak kullanım nedeniyle temel terim olarak kalması gerektiğine, tüm vakalarda mantarlara alerjik reaksiyon olduğuna dair kanıt bulunmadığını kabul ederek karar verdi. AFRS, KRS vakalarının yaklaşık %5-10'unu oluşturur.<sup>134</sup>

NP'li KRS vakalarının çoğunda beş kriterden üçü yaygın olarak görülmekle birlikte, tanı koymak için ideal olarak orijinal Bent-Kuhn tanı ölçütlerindeki majör kriterlerin beşi de karşılanmalıdır. Bu majör kriterler şunlardır;<sup>135</sup>

- 1) Nazal polipozis
- 2) Boyamada mantar görülmesi
- 3) Sinus dokusuna fungal invazyon olmaksızın eozinofilik münis varlığı
- 4) Mantarlara tip I aşırı duyarlılık ve
- 5) BT'de yumuşak dokuda farklı dansiteler ve unilateraliteyi içeren karakteristik radyolojik bulgular veya anatomik olarak belirli bir sinüsün tutulumu

Minör kriterler; kemik erozyonu, Charcot Leyden Kristalleri, tek taraflı hastalık, periferik eozinofili, pozitif mantar kültürü ile immün yetmezlik veya diyabetin olmamasını içerir.<sup>136</sup> BT'de kemik duvarlarda ekspansiyon ve erozyon ile sinüslerde yoğun şekilde birikmiş hiperdansiteler görülürken, MRG'de hem T1 hem de T2 sekanslarında sinyal boşlukları görülür.<sup>137</sup> Tek başına medikal tedavi genellikle etkisiz olduğundan, cerrahi temel tedavi olmaya devam etmektedir. Bununla birlikte, oral steroidler hem preoperatif hem de postoperatif dönemde faydalıdır.<sup>138</sup> Nebül şeklinde uygulanan topikal kortikosteroidler nüksü azaltır,<sup>139</sup> alerjen spesifik immünoterapi de atopik bireylerde faydalı olmuştur; ancak çalışmalar retrospektif ve güçsüzdür. Oral antifungallerin nüksü azaltabildiğine, ancak semptomları iyileştirmediğine dair bazı kanıtlar vardır.

İnvaziv ve non-invaziv formları ile fungal rinosinüzit, KRS'nin önemli bir fenotipi olmaya devam etmektedir. Klinisyenler, özellikle immün yetmezlik varlığında, tanı koyarken düşük bir eşige sahip olmalıdır. Tedavinin temeli cerrahi olmaya devam etmekle birlikte, invaziv ve alerjik formlarda medikal tedavilerle kombine edilebilir. Yönlendirme grubu birinci ve ikinci basamakta tanının zor olabileceğini düşünmesine rağmen, AFRS'nin entegre tedavi şeması için Şekil 1.6.2'ye bakınız.

### 1.8.7. Vaskülit

ANCA ile ilişkili vaskülit, GPA, EGPA ve mikroskobik polianjiiti (MPA) kapsar ve genellikle üst solunum yollarını ve özellikle de kronik rinosinüzit çeşitlerinin daha sık görülmesi nedeniyle karıştırılabilecekleri sinonazal bölgeyi etkiler. Klasik olarak GPA burun, akciğerler ve böbrekleri etkiler, ancak herhangi bir sistemi tutabilir, ayrıca hastalığın sınırlanmış çeşitleri vardır. Hastaların üçte ikisi, çoğunluğu rinolojik olan KBB ile ilişkili bir semptom ile başvurur. Hastalık seyri sırasında, GPA hastalarının çoğunda kabuklanma (%75), akıntı (%70), burun tıkanıklığı (%65), kanama (%59), koku hissinde azalma (%52) ve yüz ağrısı (%33) gibi rinolojik semptomlar olur.<sup>140,141</sup> ANCA testleri vaskülit tanısının temeli haline gelmiştir. Pozitif c-ANCA testi ve proteinaz-3 (PR3), aktif sistemik hastalığı olan hastaların %95 kadarında GPA'nın klinik tanısını doğrulayacaktır. Şüpheli klinik belirtiler, bilhassa burun kabuklanması ve kanaması olan hastalarda, özellikle de klinik ile

orantısız bir şekilde kendilerini iyi hissetmedikleri takdirde, ANCA testi yapmak akla gelmelidir.<sup>142</sup>

Kokainin burna çekme şeklinde kötüye kullanımı sonucunda GPA'nın sinonazal semptomlarına benzer semptomlar görülebilir, hatta c-ANCA ve PR-3 pozitif olabilir; bu da iki durumun ayırıcı tanısını zorlaştırır.<sup>143</sup> Tedavi edilmeyen sistemik GPA'da ortalama sağkalım beş aydır. Kombine remisyon, indüksiyon ve idame stratejisini izleyen modern immünosupresif tedavi ve hastalığa yönelik daha yüksek farkındalık ve erken tanı ile sağkalım tanıdan sonra ortalama 21,7 yıl olacak şekilde belirgin şekilde artmıştır. Kabukların düzenli debridmanı ile birlikte, burun yıkama, topikal intranazal kortikosteroid spreyleri veya kremleri (örn. triamsinolon) ve/veya %25 glikoz ve gliserin damlaları, bal merhemi veya su bazlı jel gibi bir burun yağlayıcı genellikle önerilir. *Staphylococcus aureus*'un etiolojideki olası rolü, uzun süreli oral ko-trimoksazol (trimetoprim-sülfametoksazol) ve burunda topikal anti-stafilokok kremlerinin kullanılmasına neden olmuştur. Skar ve adezyonların artmasıyla sonuçlanması ve kötü sonuçları nedeniyle rekonstrüktif cerrahi çok sınırlı bir role sahiptir ve bu nedenle son çare olmalıdır. Eozinofilik granülatöz polianjiiti (EGPA) (daha önceki adıyla Churg Strauss Sendromu), erişkin başlangıçlı astım, şiddetli rinit, nazal polipler ve dokularda yaygın olarak eozinofilik granülatöz infiltrasyon ile karakterize, nadir görülen bir vaskülit şeklidir.<sup>144</sup> Konvansiyonel tedaviye cevap vermeyen şiddetli nazal polipozisi olan her hastada EGPA düşünülmelidir. Aktif EGPA, belirgin periferik eozinofili (genellikle >1500 hücre/ul veya >%10) ile karakterizedir, hastaların bir kısmında ANCA pozitifliği de bulunur. Hastaların çoğunda hastalık kontrolü, genellikle oral prednizolon +/- aralıklı siklofosamid, azatioprin, mikofenolat mofetil ve metotreksat gibi sitotoksik ilaçlardan oluşan immünosupresan tedavi ile sağlanır; tedaviye, başvuru sırasındaki hastalığın şiddetine göre karar verilir. Sarkoidoz, non-kazeifiye granülom ile karakterize, etiolojisi bilinmeyen, kronik, multisistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Sarkoidoz için pozitif biyopsi dışında kesin bir tanı testi yoktur. Kan testlerinde, artmış serum ve idrar kalsiyum seviyeleri, artmış alkalen fosfataz ve artmış serum anjiyotensin dönüştürücü enzimi (SACE) görülebilir, ancak hiçbirisi tanısal değildir (duyarlılık %60; özgüllük %70). Sarkoidozda sistemik steroidler başlıca tedavidir; bununla birlikte, hidroklorokin, metotreksat gibi steroidden kaçınmayı sağlayan sitotoksik ajanlar ve infliksimab gibi TNF-alfa antagonistleri kullanılmaktadır.

## 1.9. Hastanın katılımı, öngörü, hassas tıp ve uygulama

### 1.9.1. KRS'ye hastanın katılımı

Rinosinüzite hastanın katılımı, hastanın bireysel olarak tedavi planlamasına ve/veya bunun tartışmasına ya da tıbbi veya cerrahi tedaviden sonraki takibe katılımıyla olabilir.<sup>145</sup> Hastanın katılımının KRS'de tedavi sonuçları üzerindeki etkisi konusunda az sayıda araştırma vardır.

Ayrıca hasta katılımı, klinik uygulama kılavuzunun geliştirilmesinde, kılavuzun uygulanabilirliği için önemli sonuçları olan kilit bir bileşen olarak kabul edilmektedir.<sup>146</sup> EPOS 2020'de

hasta katılımı ilk kez ele alınmaktadır; çünkü gelecekteki tedavilerin geliştirilmesinde, hastanın katılımı esastır. Hastalar EPOS 2020'nin oluşturulmasına aktif olarak katıldılar. Hastaları KRS, doğru ilaç kullanımı ve tedavi seçenekleri konusunda eğitmek için son zamanlarda yapılan mobil sağlık girişimleri, Avrupa'nın bazı bölgelerinde başarıyla uygulanmıştır.<sup>147</sup> Hekimler tarafından semptomların uzaktan izlenmesi hastaların daha proaktif takibini sağlarken,<sup>147,148</sup> e-sağlığın KRS sonuçları üzerindeki etkisinin hala tanımlanması ve kanıtlanması gerekmektedir.

Ortak karar verme, hastaların kişiye özel yönetimi için Hassas Tıbbın dört temel ilkesinden biridir.<sup>149</sup> Hasta uyumunu arttırmak ve semptomları kontrol edip tekrarlayan müdahalelere olan ihtiyacı azaltmak için tedavinin amacını açıklamak önemlidir. Tedavi güvenliliği ve kullanım talimatları ile ilgili bilgiler gerekli tüm dillerde sağlanmalıdır. Hekimler sinüs hastalığının kronik doğasını ve uzun süreli tedaviye olan ihtiyacı hastaların çoğunda sezinlese de bunu hastayla tedavinin başında paylaşmak önemlidir. Tedavinin amacı, mümkün olduğunca az cerrahi müdahale ile semptomların yeterli kontrolünü sağlamaktır; çoğu hasta için bu intranazal tedavilerin sürekli kullanılması, bazıları için ise tekrarlayan sistemik tedavilere veya cerrahi müdahalelere ihtiyaç duyulması şeklinde olacaktır. Bazı hastalar güncel kanıta dayalı optimum tedaviyi almasına rağmen hastalık kontrolü yetersiz olacaktır. İlaç kullanımı devam etmeden hastanın semptomsuz olması, yani hastalığın iyileşmesi, odontojenik bir kaynak gibi iyileştirilebilir bir nedenin olduğu lokalize sinüs hastalığı dışında, KRS'de nadirdir.

### 1.9.2. KRS'den birincil, ikincil ve üçüncül korunma

Korunma birincil, ikincil ve üçüncül olarak düşünülebilir.<sup>150</sup> Birincil korunma, risk faktörlerine veya tetikleyicilere maruziyeti azaltarak, hastalık insidansını azaltmayı amaçlamaktadır. KRS; inflamasyon, mukosiyer disfonksiyon ve mikroorganizma kolonizasyonundaki değişikliklerin hastalığa neden olmak için farklı etkiler ile etkileşimde bulunduğu heterojen bir hastalıktır; etiyojisi muhtemelen multifaktöryeldir ve spesifik nedenleri önlemeyi hedefleyen durumlar da büyük olasılıkla her alt grupta farklı olacaktır. Mesleki ve çevresel faktörler, özellikle de tütün dumanına maruz kalma, birincil korunmada giderek daha fazla önem kazanmaktadır, küresel ısınmanın etkileri de dikkatle izlenmelidir.

Alerji, astım ve GERH gibi eşlik eden hastalıklar göz önünde bulundurulmalıdır. Genetik ve mikrobiyolojik etkenler muhtemelen gelecekte daha çok önem kazanacaktır. Erken tanı ve optimal tedavinin seçimi, ikincil korunmanın temelini oluşturur. Tıbbi tedavinin optimize edilmesi ve cerrahinin zamanlama ve kapsamının dikkate alınması, sonuçları daha iyi hale getirebilir. Üçüncül korunmada, devam eden tedavi, teknik ve ilaca uyum konusunda dikkatli bir inceleme yapılmalıdır.

Dijital sağlık ve hasta uygulamalarındaki yenilikler, kendi kendine tedaviyi teşvik edebilir ve tedavi uyumunu artırabilir. KRS nedeniyle yapılan endoskopik sinüs cerrahisinin yıllık yeni astım tanısı insidansını azalttığını gösteren, büyük veri setleri kullanan, az sayıda çalışma vardır. Daha geç ameliyat olan hastalarda astım gelişme oranı, hastalığın daha erken döneminde ameliyat olanlara

göre daha yüksek olabilir. Son olarak, nüksün önlenmesi önemlidir. Ameliyattan sonra intranazal kortikosteroid kullanımının tüm KRS hastalarında postoperatif endoskopik skorları iyileştirdiği ve NP'li KRS hastalarında nüks riskini azalttığı gösterilmiştir. Bir çalışmada, postoperatif dönemde verilen ilaçlara uyumun, düzenli telefon temasına rağmen, ameliyattan 12 ay sonra %42'ye düştüğü bildirilmiştir; gelecekte dijital teknoloji gibi bunu iyileştirecek stratejiler kullanmak önemli olabilir. Ayrıca postoperatif ilaçları başka şekilde uygulamakla, örn. ilaç salın stentlerle, uyum sorununu çözülebilir. Az sayıda çalışma, iritan maddelere mesleki maruziyetin nüks riskini artırabileceğini göstermiştir. Her hastada KRS'nin altta yatan etiyojisinde rol oynadığı düşünülen tüm faktörler, nüks riskini azaltmak için mümkünse ele alınmalıdır. Tedaviden sonra HRQL'deki değişiklikleri değerlendiren çok sayıda çalışma olmasına rağmen, az sayıda çalışmada hasta memnuniyeti tedavi sonuçlarıyla ve sadece cerrahi müdahaleleri takiben değerlendirilmiştir. Veriler sınırlı olmasına rağmen, bir hastanın gerçekçi tedavi sonucu beklentileri olmasını sağlamak için tedavi öncesi danışmanlığın, tedaviden memnun olmayan bir hastadan kaçınmak için önemli olduğu görülmektedir. Bu, genel iyileşme ve hasta için en önemli olduğu düşünülen semptomların yanı sıra burun semptomlarına göre sonuçları optimize etmektedir.

### 1.9.3. Öngörü

Gecikmiş cerrahi tedavinin yan etkileri için bazı kanıtlar olmasına rağmen, tedavi edilmemiş KRS'nin doğal seyrini değerlendiren bir çalışma yoktur.<sup>151</sup> Etik kaygılardan bağımsız olarak, bu alanda daha fazla araştırmaya acilen ihtiyaç vardır. Benzer şekilde, medikal tedavinin sonuçlarını öngörmeye yönelik çok az çalışma vardır. Bir dizi çalışma sinüs cerrahisinin sonuçlarını öngörmeye SNOT-22 gibi preoperatif semptom skorunun en iyi prediktör olduğunu göstermiştir.<sup>152,153</sup> Primer cerrahinin sonuçları revizyondan daha iyidir. Koku kaybı başlıca semptom ise, şikayetin oral kortikosteroidlere (OKS) yanıtı, ameliyatın sonucunu öngörür. Nüks öngörüsünde yaş, cinsiyet, etnik köken, komorbid hastalıklar ve hastalık süresi gibi birçok faktör göz önüne alınır. Kan ve doku eozinofil seviyeleri çok az ek maliyetle ölçülebilir ve nüks riskini ve hedeflenen postoperatif bakım ihtiyacını öngörmeye yardım etmek için kullanılabilir.

### 1.9.4. Hassas Tıp

2015 yılında ABD Başkanı Obama hassas tıp girişimini başlattı: "Her zaman doğru tedaviyi doğru zamanda, doğru kişiye vermek". Hassas tıbbın prensipleri, KRS için mevcut yetişkin tedavi algoritmalarının içinde uygulanabilir.<sup>149</sup> Tanı sürecinde, başlanan tedavinin başarısının öngörüsü yapılabilir, ayrıca hasta tedavi planına ilişkin kararlara katılabilir. Hassas tıp, kalite kriterlerine göre düzenlenmiş tedavinin uygulanmasıyla, tedavi noktasında gerçek zamanlı klinik karar desteğine ve hastaların bireysel ihtiyaçlarını daha iyi karşılamak için daha hassas ve etkili bir şekilde tedavi edilmeleri ve izlenmelerine olanak sağlar. Hassas tıp, en verimli ve etkili tedaviyi sağlamak için birbiriyle ilişkili birçok uzman, bilim insanı ve hepsinden önemlisi, hastaları, ortak bir çaba içerisinde bir araya getirir.



### 1.9.5. Uygulama

Klinik uygulamalar ve halk sağlığını geliştirmek için yüksek kaliteli kılavuzlar ve durum raporlarının uygulanması esastır. Tüm kanıtları içeren geniş bölümler ve açık, özlü bir geniş özet yazarak, EPOS2020'yi uygulanabilir hale getirmeye çalıştık. Umuyoruz ki geniş özet gereken tüm dillere tercüme edilir. Ayrıca, belgeyi incelemek ve yorumlamak için dünyanın dört bir yanındaki birçok ana kanaat önderine ulaştık ve önerilerini nihai metne ekledik. EPOS2020'deki tüm tavsiyelerin tüm sağlık sistemleri ve sosyal koşullarda izlenemeyeceğinin farkındayız. Tam bir uygulama planı yakın bir gelecekte EPOS2020'den ayrı bir belgede ayrıca yazılacaktır.

### 1.10. Rinosinüzite eczacı bakış açısı

Bölüm 10, eczacının rinosinüzite bakış açısını verir ve eczacılara alerjik rinitten farklı olarak, çeşitli ARS formları (soğuk algınlığı, postviral rinosinüzit ve akut bakteriyel rinosinüzit) ve KRS'nin nasıl ayırt edileceği ve tedavi edileceği konusunda özel tavsiyeler sunar. Rinosinüzit tedavisinde antibiyotiklerden kaçınılması ve eczacının hastalara nazal spreylerin doğru kullanımı konusunda tavsiye vermesi özellikle vurgulanmıştır.

### 1.11 Rinosinüzitte araştırma öncelikleri

Bölüm 11, araştırma önceliklerine genel bir bakış sunmaktadır. Rinosinüzitin birçok alanında kanıtlar hala düşük kalitedir ve EPOS2020'deki çoğu alt bölüm "yüksek kalitede kanıt sağlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır" şeklinde sona ermiştir. Bu nedenle, bu tavsiyelerin çoğunu kaldırmaya ve bu son bölümde en acil soruları toplamaya karar verdik.

### 1.12 EPOS2020'de kullanılan yöntemler

Bölüm 12'de EPOS2020'de kullanılan yöntemler tartışılmıştır. Biz çalışmaya başlamadan önce, EPOS 2020'de kullanılan geliştirme stratejisi yayınlanmıştır.<sup>155</sup> Literatürün tam sistematik bir incelemesini yaptık ve öneriler için GRADE yöntemini kullandık. Kanıt olmayan ya da kanıt seviyesi çok düşük olan birçok pratik klinik soruda Delphi metodu kullandık.

### Kaynaklar

- Fokkens W, Lund V, Mullol J. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. *Rhinol Suppl.* 2007;1:1-136.
- Fokkens W, Lund V, Bachert C, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps. *Rhinol Suppl.* 2005;1:8-7.
- Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinol Suppl.* 2012;23:3 p preceding table of contents, 1-298.
- Hastan D, Fokkens WJ, Bachert C, et al. Chronic rhinosinusitis in Europe--an underestimated disease. A GA(2)LEN study. *Allergy* 2011;66:1216-23.
- Hirsch AG, Stewart WF, Sundaesan AS, et al. Nasal and sinus symptoms and chronic rhinosinusitis in a population-based sample. *Allergy* 2017;72:274-81.
- Obaseki D, Potts J, Joos G, et al. The relation of airway obstruction to asthma, chronic rhinosinusitis and age: results from a population survey of adults. *Allergy* 2014;69:1205-14.
- Sundaesan AS, Hirsch AG, Storm M, et al. Occupational and environmental risk factors for chronic rhinosinusitis: a systematic review. *International Forum of Allergy & Rhinol.* 2015;5:996-1003.
- Piatt Jr. JH. Intracranial suppuration complicating sinusitis among children: an epidemiological and clinical study. *J Neurosurg Pediatr* 2011;7:567-74.
- Jaume F, Quintó L, Alobid I, Mullol J. Overuse of diagnostic tools and medications in acute rhinosinusitis in Spain: a population-based study (the PROSINUS study). *BMJ open* 2018;8:e018788.
- Wei B, Liu F, Zhang J, et al. Multivariate analysis of inflammatory endotypes in recurrent nasal polyposis in a Chinese population. *Rhinology* 2018;56:216-26.
- Tomassen P, Vandeplas G, Van Zele T, et al. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137:1449-56.e4.
- Jarvis D, Newson R, Lotvall J, et al. Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: the GA2LEN survey in Europe. *Allergy.* 2012;67:91-8.
- Hakansson K, Thomsen SF, Konge L, Mortensen J, Backer V, von Buchwald C. A comparative and descriptive study of asthma in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Am J Rhinol Allergy.* 2014;28:383-7.
- Samitas K, Carter A, Kariyawasam HH, Xanthou G. Upper and lower airway remodelling mechanisms in asthma, allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: The one airway concept revisited. *Allergy* 2018;73:993-1002.
- van der Veen J, Seys SF, Timmermans M, et al. Real-life study showing uncontrolled rhinosinusitis after sinus surgery in a tertiary referral centre. *Allergy* 2017;72:282-90.
- Snidvongs K, Heller GZ, Sacks R, Harvey RJ. Validity of European position paper on rhinosinusitis disease control assessment and modifications in chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;150:479-86.
- Calus L, Van Bruaene N, Bosteels C, et al. Twelvemonth follow-up study after endoscopic sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Clin and Transl Allergy.* 2019;9:30.
- Stjärne P, Odebäck P, Ställberg B, Lundberg J, Olsson P. High costs and burden of illness in acute rhinosinusitis: real-life treatment patterns and outcomes in Swedish primary care. *Primary Care Resp Journal.* 2012;21:174-9.
- Remenschneider AK, Scangas G, Meier JC, et al. EQ-5D-derived health utility values in patients undergoing surgery for chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2015;125:1056-61.
- Gliklich RE, Metson R. The health impact of chronic sinusitis in patients seeking otolaryngologic care. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995;113:104-9.
- Teul I, Zbislowski W, Baran S, Czerwinski F, Lorkowski J. Quality of life of patients with diseases of sinuses. *J Physiol Pharmacol.* 2007;58 Suppl 5:691-7.
- Garbutt J, Spitznagel E, Piccirillo J. Use of the modified SNOT-16 in primary care patients with clinically diagnosed acute rhinosinusitis. *Arch of Otolaryng--Head & Neck Surg* 2011;137:792-7.
- Hopkins C, Browne JP, Slack R, et al. The national comparative audit of surgery for nasal polyposis and chronic rhinosinusitis. *Clinical Otolaryngol.* 2006;31:390-8.
- Teul I, Baran S, Zbislowski W. Upper respiratory tract diseases in self-evaluation of health status of Polish students based on the SF-36 questionnaire. *J Physiol Pharmacol.* 2008;59 Suppl 6:697-707.
- Dietz de Loos DA, Hopkins C, Fokkens WJ. Symptoms in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. *Laryngoscope* 2013;123:57-63.

26. Abdalla S, Alreefy H, Hopkins C. Prevalence of sinonasal outcome test (SNOT-22) symptoms in patients undergoing surgery for chronic rhinosinusitis in the England and Wales National prospective audit. *Clin Otolaryngol* 2012;37:276-82.
27. Bhattacharyya N, Lee LN. Evaluating the diagnosis of chronic rhinosinusitis based on clinical guidelines and endoscopy. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;143:147-51.
28. Bhattacharyya N. Contemporary assessment of the disease burden of sinusitis: The economic burden and symptom manifestations of chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2009;23:392-5.
29. Wahid NW, Smith R, Clark A, Salam M, Philpott C. The Socioeconomic Cost of Chronic Rhinosinusitis Study. *Rhinology* 2020;in press.
30. Lourijen ES, Fokkens WJ, Reitsma S. Direct and indirect costs of Dutch adult patients with Chronic Rhinosinusitis with nasal polyps. *Rhinology* 2020;in press.
31. Bhattacharyya N. Assessing the additional disease burden of polyps in chronic rhinosinusitis. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology* 2009;118:185-9.
32. Gross Mark; Burgess LP, Rick; Sheridan. Endoscopic Sinus Surgery Complications in Residency. *Laryngoscope* 1997;107:1080-5.
33. Gliklich RE, Metson R. Economic implications of chronic sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998;118:344-9.
34. Bhattacharyya N, Orlandi RR, Grebner J, Martinson M. Cost burden of chronic rhinosinusitis: a claims-based study. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;144:440-5.
35. Blackwell DL, Collins JG, Coles R. Summary health statistics for U.S. adults: National Health Interview Survey, 1997. *Vital Health Stat*. 10 2002;1-109.
36. Goetzel RZ, Hawkins K, Ozminkowski RJ, Wang S. The health and productivity cost burden of the "top 10" physical and mental health conditions affecting six large U.S. employers in 1999. *J Occup Environ Med*. 2003;45:5-14.
37. Rudmik L. Economics of Chronic Rhinosinusitis. *Current Allergy and Asthma Reports* 2017;17:20.
38. Hoffmans R, Wagemakers A, van Drunen C, Hellings P, Fokkens W. Acute and chronic rhinosinusitis and allergic rhinitis in relation to comorbidity, ethnicity and environment. *PLoS one* 2018;13:e0192330.
39. Revai K, Dobbs LA, Nair S, Patel JA, Grady JJ, Chonmaitree T. Incidence of acute otitis media and sinusitis complicating upper respiratory tract infection: the effect of age. *Pediatrics* 2007;119:e1408-12.
40. Benninger MS, Ferguson BJ, Hadley JA, et al. Adult chronic rhinosinusitis: Definitions, diagnosis, epidemiology, and pathophysiology. *Otolaryngol - Head & Neck Surg*. 2003;129:S1-32.
41. Shapiro DJ, Gonzales R, Cabana MD, Hersh AL. National trends in visit rates and antibiotic prescribing for children with acute sinusitis. *Pediatrics*. 2011;127:28-34.
42. Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS, et al. Clinical practice guideline (update): Adult sinusitis. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery (United States)* 2015;152:S1-S39.
43. Leung R, Almassian S, Kern R, Conley D, Tan B, Chandra R. Patient level decision making in recurrent acute rhinosinusitis: a cost-benefit threshold for surgery. *Laryngoscope*. 2013;123:11-6.
44. Alkire BC, Bhattacharyya N. An assessment of sinonasal anatomic variants potentially associated with recurrent acute rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2010;120:631-4.
45. Jain R, Stow N, Douglas R. Comparison of anatomical abnormalities in patients with limited and diffuse chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013;3:493-6.
46. Loftus PA, Lin J, Tabaei A. Anatomic variants of the paranasal sinuses in patients with recurrent acute rhinosinusitis. *Int Forum of Allergy & Rhinol*. 2016;6:328-33.
47. Costa ML, Psaltis AJ, Nayak JV, Hwang PH. Medical therapy vs surgery for recurrent acute rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2015;5:667-73.
48. De Sario M, Katsouyanni K, Michelozzi P. Climate change, extreme weather events, air pollution and respiratory health in Europe. *Eur Resp Journal*. 2013, 826-43.
49. Kuiper JR, Hirsch AG, Bandeen-Roche K, et al. Prevalence, severity, and risk factors for acute exacerbations of nasal and sinus symptoms by chronic rhinosinusitis status. *Allergy*. 2018;73:1244-53.
50. Eyigor H, Basak S. [Evaluation of predisposing factors and bacteriologic agents in pediatric rhinosinusitis]. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg* 2005;15:49-55.
51. Pant H, Ferguson BJ, Macardle PJ. The role of allergy in rhinosinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;17:232-8.
52. Flook EP, Kumar BN. Is there evidence to link acid reflux with chronic sinusitis or any nasal symptoms? A review of the evidence. *Rhinology*. 2011;49:11-6.
53. Seresirikachorn K, Snidvongs K, Chitsuthipakorn W, et al. EPOS2012 has better specificity compared to IDSA2012 for diagnosing acute bacterial rhinosinusitis. *Rhinology*. 2018;56:241-4.
54. Pilan RR, Pinna FR, Bezerra TF, et al. Prevalence of chronic rhinosinusitis in Sao Paulo. *Rhinology*. 2012;50:129-38.
55. Shi JB, Fu QL, Zhang H, et al. Epidemiology of chronic rhinosinusitis: results from a cross-sectional survey in seven Chinese cities. *Allergy*. 2015;70:533-9.
56. Dietz de Loos D, Lourijen ES, Wildeman MAM, et al. Prevalence of chronic rhinosinusitis in the general population based on sinus radiology and symptomatology. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143:1207-14.
57. Tomassen P, Newson RB, Hoffmans R, et al. Reliability of EP3OS symptom criteria and nasal endoscopy in the assessment of chronic rhinosinusitis--a GA(2) LEN study. *Allergy*. 2011;66:556-61.
58. Hirsch AG, Nordberg C, Bandeen-Roche K, et al. Radiologic sinus inflammation and symptoms of chronic rhinosinusitis in a population-based sample. *Allergy*. 2019, 10.1111/all.14106.
59. Hamizan AW, Loftus PA, Alvarado R, et al. Allergic phenotype of chronic rhinosinusitis based on radiologic pattern of disease. *Laryngoscope*. 2018;128:2015-21.
60. Philpott CM, Erskine S, Hopkins C, et al. Prevalence of asthma, aspirin sensitivity and allergy in chronic rhinosinusitis: data from the UK National Chronic Rhinosinusitis Epidemiology Study. *Respiratory research* 2018;19:129.
61. De Schryver E, Derycke L, Campo P, et al. Alcohol hyper-responsiveness in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Clin Exp Allergy* 2016, 10.1111/cea.12836.
62. Endam LM, Filali-Mouhim A, Boisvert P, Boulet L-P, Bosse Y, Desrosiers M. Genetic variations in taste receptors are associated with chronic rhinosinusitis: a replication study. *Int forum All & Rhinology*. 2014;4:200-6.
63. Purnell PR, Addicks BL, Zalzal HG, et al. Single Nucleotide Polymorphisms in Chemosensory Pathway Genes GNB3, TAS2R19, and TAS2R38 Are Associated with Chronic Rhinosinusitis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2019;180:72-8.
64. Stevens WW, Peters AT, Tan BK, et al. Associations Between Inflammatory Endotypes and Clinical Presentations in Chronic Rhinosinusitis. *The Jof Allergy and Clin Immunol In Practice*. 2019, 10.1016/j.jaip.2019.05.009.
65. Brook CD, Kuperstock JE, Rubin SJ, Ryan MW, Platt MP. The association of allergic sensitization with radiographic sinus opacification. *Am J Rhinol Allergy* 2017;31:12-5.
66. Hummel T, Whitcroft KL, Andrews P, et al. Position paper on olfactory dysfunction. *Rhinology Supplement* 2017;54:1-30.
67. Stogbauer J, Wirkner K, Engel C, et al. Prevalence and risk factors of smell dysfunction - a comparison between five German population-based studies. *Rhinology*. 2019, 10.4193/Rhin19.181.
68. Landis BN, Hummel T. New evidence for high occurrence of olfactory dysfunctions within the population. *Am J Med*. 2006;119:91-2.
69. Lane AP, Turner J, May L, Reed R. A genetic model of chronic rhinosinusitis-associated olfactory inflammation reveals reversible functional impairment and dramatic neuroepithelial reorganization. *J Neurosci*. 2010;30:2324-9.

70. Pfaar O, Landis BN, Frasnelli J, Huttenbrink KB, Hummel T. Mechanical obstruction of the olfactory cleft reveals differences between orthonasal and retronasal olfactory functions. *Chem Senses*. 2006;31:27-31.
71. Jones NS. Sinogenic facial pain: Diagnosis and management. *Otolaryngol Clin North Am*. 2005;38:1311-25.
72. Kirsch CFE, Bykowski J, Aulino JM, et al. ACR Appropriateness Criteria(R) Sinonasal Disease. *J Am Coll Radiol* 2017;14:S550-9.
73. Younis RT, Anand VK, Davidson B. The role of computed tomography and magnetic resonance imaging in patients with sinusitis with complications. *Laryngoscope* 2002;112:224-9.
74. Bhattacharyya N. A comparison of symptom scores and radiographic staging systems in chronic rhinosinusitis. *American J of Rhinology* 2005;19:175-9.
75. Lund VJ, Kennedy DW. Staging for rhinosinusitis. *Otolaryng - Head & Neck Surg*. 1997;117:S35-40.
76. Bayonne E, Kania R, Tran P, Huy B, Herman P. Intracranial complications of rhinosinusitis. A review, typical imaging data and algorithm of management\*. *Rhinology*. 2009;47:59-65.
77. Lund VJ, Mackay IS. Staging in rhinosinusitis. *Rhinology*. 1993;31:183-4.
78. Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH, et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016;6 Suppl 1:S22-S209.
79. Amine M, Lininger L, Fargo KN, Welch KC. Outcomes of endoscopy and computed tomography in patients with chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013;3:73-9.
80. Daramola OO, Lidder AK, Ramli R, et al. Patient knowledge and perception of computed tomography scan in the management of chronic rhinosinusitis symptoms. *Laryngoscope*. 2015;125:791-5.
81. Leung RM, Chandra RK, Kern RC, Conley DB, Tan BK. Primary care and upfront computed tomography scanning in the diagnosis of chronic rhinosinusitis: A cost-based decision analysis. *Laryngoscope*. 2014;124:12-8.
82. Bulla S, Blanke P, Hassepass F, et al. Reducing the radiation dose for low-dose CT of the paranasal sinuses using iterative reconstruction: Feasibility and image quality. *Eur J of Radiology*. 2012;81:2246-50.
83. Sodickson A. CT radiation risks coming into clearer focus. *BMJ*. 2013;346:f3102-f.
84. Fraczek M, Guzinski M, Morawska-Kochman M, Krecicki T. Investigation of sinonasal anatomy via low-dose multidetector CT examination in chronic rhinosinusitis patients with higher risk for perioperative complications. *Eur Arch of Oto-Rhino-Laryngol*. 2017;274:787-93.
85. Gevaert P, Van Bruaene N, Cattaert T, et al. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. *J of Allergy and Clin. Imm*. 2011;128:988-9.
86. Pinto JM, Mehta N, DiTineo M, Wang J, Baroody FM, Naclerio RM. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of anti-IgE for chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 2010;48:318-24.
87. Hopkins C, Hettige R, Soni-Jaiswal A, et al. CHronic Rhinosinusitis Outcome MEasures (CHROME), developing a core outcome set for trials of interventions in chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 2018;56:22-32.
88. Kim DH, Seo Y, Kim KM, Lee S, Hwang SH. Usefulness of Nasal Endoscopy for Diagnosing Patients With Chronic Rhinosinusitis: A Meta-Analysis. *Am J Rhinol Allergy*. 2019, 10.1177/1945892419892157.
89. Flores Kim J, McCleary N, Nwaru BI, Stoddart A, Sheikh A. Diagnostic accuracy, risk assessment, and cost-effectiveness of component-resolved diagnostics for food allergy: A systematic review. *Allergy*. 2018;73:1609-21.
90. Eiringhaus K, Renz H, Matricardi P, Skevaki C. Component-Resolved Diagnosis in Allergic Rhinitis and Asthma. *J Appl Lab Med* 2019;3:883-98.
91. Lotsch J, Hummel T. A data science-based analysis of seasonal patterns in outpatient presentations due to olfactory dysfunction. *Rhinology*. 2019, 10.4193/Rhin19.099.
92. Rimmer J, Hellings P, Lund VJ, et al. European position paper on diagnostic tools in rhinology. *Rhinology*. 2019;57:1-41.
93. Kern RC. Chronic sinusitis and anosmia: pathologic changes in the olfactory mucosa. *Laryngoscope*. 2000;110:1071-7.
94. Apter AJ, Gent JF, Frank ME. Fluctuating olfactory sensitivity and distorted odor perception in allergic rhinitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999;125:1005-10.
95. Hsieh JW, Keller A, Wong M, Jiang R-S, Vosshall LB. SMELL-S and SMELL-R: Olfactory tests not influenced by odor-specific insensitivity or prior olfactory experience. *Proc of the Nat Academy of Sciences*. 2017;114:11275-84.
96. Leite SHP, Jain R, Douglas RG. The clinical implications of computerised fluid dynamic modelling in rhinology. *Rhinology*. 2019;57:2-9.
97. Wong E, Inthavong K, Singh N. Comment on the European position paper on diagnostic tools in rhinology - computational fluid dynamics. *Rhinology*. 2019, 10.4193/Rhin19.269.
98. Rimmer J. Reply to the letter by Wong et al. *Rhinology*. 2019, 10.4193/Rhin19.296.1.
99. Snidvongs K, Lam M, Sacks R, et al. Structured histopathology profiling of chronic rhinosinusitis in routine practice. *Int Forum All & Rhinology*. 2012;2:376-85.
100. Jiang N, Kern RC, Altman KW. Histopathological evaluation of chronic rhinosinusitis: a critical review. *Am J of Rhinol & Allergy*. 2013;27:396-402.
101. Fokkens WJ, Lund V, Bachert C, et al. EUFORA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma. *Allergy*. 2019;74:2312-9.
102. Hoggard M, Zoing M, Biswas K, Taylor MW, Douglas RG. The sinonasal mycobiota in chronic rhinosinusitis and control patients. *Rhinology*. 2019;57:190-9.
103. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, 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. *Lancet*. 2019;394:1638-50.
104. Bachert C, Sousa AR, Lund VJ, et al. Reduced need for surgery in severe nasal polyposis with mepolizumab: Randomized trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140:1024-31.e14.
105. Rudmik L, Soler ZM, Hopkins C, et al. Defining appropriateness criteria for endoscopic sinus surgery during management of uncomplicated adult chronic rhinosinusitis: a RAND/UCLA appropriateness study. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016;6:557-67.
106. Beswick DM, Mace JC, Rudmik L, Soler ZM, DeConde AS, Smith TL. Productivity changes following medical and surgical treatment of chronic rhinosinusitis by symptom domain. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2018;8:1395-405.
107. Kowalski ML, Agache I, Bavbek S, et al. Diagnosis and management of NSAID-Exacerbated Respiratory Disease (N-ERD)-a EAACI position paper. *Allergy*. 2018, 10.1111/all.13599.
108. Oakley GM, Christensen JM, Sacks R, Earls P, Harvey RJ. Characteristics of macrolide responders in persistent post-surgical rhinosinusitis. *Rhinology*. 2018;56:111-7.
109. Sidell D, Shapiro NL, Bhattacharyya N. Obesity and the risk of chronic rhinosinusitis, allergic rhinitis, and acute otitis media in school-age children. *Laryngoscope*. 2013;123:2360-3.
110. Reh DD, Higgins TS, Smith TL. Impact of tobacco smoke on chronic rhinosinusitis: A review of the literature. *Int. Forum of Allergy and Rhinol*. 2012, 362-9.
111. Georgalas C, Vlastos I, Picavet V, van Druenen C, Garas G, Prokopakis E. Is chronic rhinosinusitis related to allergic rhinitis in adults and children? Applying epidemiological guidelines for causation. *Allergy*. 2014;69:828-33.
112. Neff L, Adil EA. What is the role of the adenoid in pediatric chronic rhinosinusitis? *Laryngoscope*. 2015;125:1282-3.
113. Belcher R, Virgin F. The Role of the Adenoids in Pediatric Chronic Rhinosinusitis. *Med Sci. (Basel)* 2019;7.

114. Brietzke SE, Shin JJ, Choi S, et al. Clinical consensus statement: pediatric chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol - Head & Neck Surgery*. 2014;151:542-53.
115. Orb Q, Curtin K, Oakley GM, et al. Familial risk of pediatric chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2016;126:739-45.
116. Skoner DP, Anfuso A, Ramadan H, et al. Sinus and adenoid inflammation in children with chronic rhinosinusitis and asthma. *Am J of Resp and Crit Care Med*. 2015;191.
117. Schenkel EJ, Skoner DP, Bronsky EA, et al. Absence of growth retardation in children with perennial allergic rhinitis after one year of treatment with mometasone furoate aqueous nasal spray. *Pediatrics*. 2000;105:E22.
118. Yoo KH, Ahn HR, Park JK, et al. Burden of Respiratory Disease in Korea: An Observational Study on Allergic Rhinitis, Asthma, COPD, and Rhinosinusitis. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2016;8:527-34.
119. Orlandi RR, Marple BF. The role of fungus in chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Clin North Am* 2010;43:531-7, viii.
120. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*. 2012;50:1-12.
121. Oshima H, Nomura K, Sugawara M, Arakawa K, Oshima T, Katori Y. Septal deviation is associated with maxillary sinus fungus ball in male patients. *The Tohoku J of exp medicine*. 2014;232:201-6.
122. Yoon YH, Xu J, Park SK, Heo JH, Kim YM, Rha KS. A retrospective analysis of 538 sinonasal fungus ball cases treated at a single tertiary medical center in Korea (1996-2015). *Int Forum Allergy Rhinol*. 2017;7:1070-5.
123. Park GY, Kim HY, Min JY, Dhong HJ, Chung SK. Endodontic treatment: a significant risk factor for the development of maxillary fungal ball. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2010;3:136-40.
124. Jun YJ, Shin JM, Lee JY, Baek BJ. Bony Changes in a Unilateral Maxillary Sinus Fungal Ball. *J Craniofac Surg*. 2018;29:e44-e7.
125. Knisely A, Holmes T, Barham H, Sacks R, Harvey R. Isolated sphenoid sinus opacification: A systematic review. *Am J Otolaryngol*. 2017;38:237-43.
126. Nomura K, Asaka D, Nakayama T, et al. Sinus fungus ball in the Japanese population: clinical and imaging characteristics of 104 cases. *Int J Otolaryngol*. 2013;2013:731640.
127. Turner JH, Soudry E, Nayak JV, Hwang PH. Survival outcomes in acute invasive fungal sinusitis: a systematic review and quantitative synthesis of published evidence. *Laryngoscope*. 2013;123:1112-8.
128. Trief D, Gray ST, Jakobiec FA, et al. Invasive fungal disease of the sinus and orbit: a comparison between mucormycosis and Aspergillus. *Br J Ophthalmol* 2016;100:184-8.
129. deShazo RD, O'Brien M, Chapin K, Soto-Aguilar M, Gardner L, Swain R. A new classification and diagnostic criteria for invasive fungal sinusitis. *Arch. of Otolaryngol. -- Head & Neck Surgery*. 1997;123:1181-8.
130. Wandell GM, Miller C, Rathor A, et al. A multiinstitutional review of outcomes in biopsyproven acute invasive fungal sinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2018;8:1459-68.
131. Payne SJ, Mitzner R, Kunchala S, Roland L, McGinn JD. Acute Invasive Fungal Rhinosinusitis: A 15-Year Experience with 41 Patients. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;154:759-64.
132. Groppo ER, El-Sayed IH, Aiken AH, Glastonbury CM. Computed tomography and magnetic resonance imaging characteristics of acute invasive fungal sinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;137:1005-10.
133. Arvanitis M, Anagnostou T, Mylonakis E. Galactomannan and Polymerase Chain Reaction-Based Screening for Invasive Aspergillosis Among High-Risk Hematology Patients: A Diagnostic Meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2015;61:1263-72.
134. Bakhshaei M, Fereidouni M, Nourollahian M, Movahed R. The presence of fungal-specific IgE in serum and sinonasal tissue among patients with sinonasal polyposis. *Eur. Archives of Otorhinolaryngol*. 2014;271:2871-5.
135. Bent 3rd JP, Kuhn FA, Bent JP, Kuhn FA. Diagnosis of allergic fungal sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1994;111:580-8.
136. deShazo RD, Swain RE. Diagnostic criteria for allergic fungal sinusitis. *J of Allergy & Clin. Immunology*. 1995;96:24-35.
137. Aribandi M, McCoy VA, Bazan C, 3rd. Imaging features of invasive and noninvasive fungal sinusitis: a review. *Radiographics*. 2007;27:1283-96.
138. Landsberg R, Segev Y, DeRowe A, Landau T, Khafif A, Fliss DM. Systemic corticosteroids for allergic fungal rhinosinusitis and chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: a comparative study. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;136:252-7.
139. Dai Q, Duan C, Liu Q, Yu H. Effect of nebulized budesonide on decreasing the recurrence of allergic fungal rhinosinusitis. *Am J of otolaryngol*. 2017;38:321-4.
140. Gottschlich S, Ambrosch P, Kramkowski D, et al. Head and neck manifestations of Wegener's granulomatosis. *Rhinology*. 2006;44:227-33.
141. Srouji IA, Andrews P, Edwards C, Lund VJ. Patterns of presentation and diagnosis of patients with Wegener's granulomatosis: ENT aspects. *The J of Laryngol and otology*. 2007;121:653-8.
142. Bossuyt X, Cohen Tervaert J-W, Arimura Y, et al. Position paper: Revised 2017 international consensus on testing of ANCA in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *Nature reviews Rheumatol*. 2017;13:683-92.
143. Trimarchi M, Bertazzoni G, Bussi M. Cocaine induced midline destructive lesions. *Rhinology*. 2014;52:104-11.
144. Greco A, Marinelli C, Fusconi M, et al. Clinic manifestations in granulomatosis with polyangiitis. *Int. J of immunopath and pharmacol*. 2016;29:151-9.
145. Hellings PW. Joint action with European CRSwNP Patients for better outcomes. *Rhinology*. 2019;57:321.
146. Pugin B, Deneyer L, Bachert C, et al. Patient Advisory Board for Chronic Rhinosinusitis - A EUFOREA initiative. *Rhinology*. 2019;57:331-5.
147. Seys SF, Bousquet J, Bachert C, et al. mySinusitisCoach: patient empowerment in chronic rhinosinusitis using mobile technology. *Rhinology*. 2018;56:209-15.
148. Khanwalkar AR, Shen J, Kern RC, et al. Utilization of a novel interactive mobile health platform to evaluate functional outcomes and pain following septoplasty and functional endoscopic sinus surgery. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2019;9:345-51.
149. Hellings PW, Fokkens WJ, Bachert C, et al. Positioning the principles of precision medicine in care pathways for allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis - A EUFOREA-ARIA-EPOS-AIRWAYS ICP statement. *Allergy*. 2017;72:1297-305.
150. Hopkins C, Surda P, Bast F, Hettige R, Walker A, Hellings PW. Prevention of chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 2018;56:307-15.
151. Hopkins C, Rimmer J, Lund VJ. Does time to endoscopic sinus surgery impact outcomes in Chronic Rhinosinusitis? Prospective findings from the National Comparative Audit of Surgery for Nasal Polyposis and Chronic Rhinosinusitis. *Rhinology*. 2015;53:10-7.
152. Hopkins C, Rudmik L, Lund VJ. The predictive value of the preoperative Sinonasal Outcome Test-22 score in patients undergoing endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2015;125:1779-84.
153. Rudmik L, Soler ZM, Hopkins C. Using postoperative SNOT-22 to help predict the probability of revision sinus surgery. *Rhinology*. 2016;54:111-6.
154. Grayson JW, Hopkins C, Mori ES, B. Contemporary Classification of Chronic Rhinosinusitis: Moving beyond CRSwNP and CRSsNP. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020; in press.
155. Fokkens W, Desrosiers M, Harvey R, et al. EPOS2020: development strategy and goals for the latest European Position Paper on Rhinosinusitis. *Rhinology* 2019;57:162-8.

## 2. Sınıflandırma, tanımlar ve terminoloji

### 2.1. Tanımlar

#### 2.1.1. Sinüzite karşı rinosinüzit

Rinosinüzit, rinit ve sinüzitin birlikte var olduğunu, ayrıca bir alan diğerinden daha fazla etkilenebilse de fizyolojik ve patofizyolojik olarak burun ve sinüsler arasında bir ayrım yapmanın zor olduğunu kabul eder. Bu terim ilk olarak 1990'ların başında kullanılmıştır ve uluslararası alanda yaygın bir şekilde benimsenmiştir.<sup>1-9</sup> Birinci basamakta, PH'ler rinosinüzitin ve rinit arasında, ikinci basamakta KBB hekimleri rinosinüzitim fenotipleri arasında, üçüncü basamakta ise rinologlar rinosinüzitin endotipleri arasında ayrım yapabilir.

Birinci basamakta, burun tıkanıklığı, akıntı, basınç, ağrı, barotravması olmayan ve sıklıkla koku alması bozulmamış hastaların sadece riniti olması muhtemeldir.<sup>10</sup> Ek olarak, mevsimsellik gösteren, belirgin alerjen alevlenmeleri ve diğer bölgelerde (konjunktiva, akciğer, deri) tutulumu olan gençlerin (<35 yaş) rinit olması muhtemeldir.<sup>11-13</sup>

#### 2.1.2. Klinik tanım

##### 2.1.2.1. Yetişkinler

Rinosinüzit = burun ve paranasal sinüslerin, biri burun tıkanıklığı veya burun akıntısı (anterior/posterior nazal akıntı) olan, iki veya daha fazla semptomla\* karakterize inflamasyonu:

- $\pm$  yüzde ağrı / basınç
  - $\pm$  koku almada azalma veya kayıp
- ve şunlardan biri;
- endoskopik bulgu olarak:
    - nazal polipler ve/veya
    - Başlıca orta meada olmak üzere mukopürülan akıntı ve/veya
    - Başlıca orta meada ödem/mukozal obstrüksiyon
- ve/veya
- Bilgisayarlı tomografi (BT) bulguları:
    - Ostiomeatal kompleks ve/veya sinüslerde mukozal değişiklikler

[Ostial alanı değil, sadece 1 veya 2 duvarı kapsayan minimal kalınlaşmanın rinosinüziti temsil etme olasılığı düşüktür]<sup>14,15</sup>

[\* Belirtilerin yüksek duyarlılığa, ancak düşük özgüllüğe sahip olduğu ve dolayısıyla objektif bulgulara ihtiyaç duyulduğu kabul edilmektedir.]

##### 2.1.2.2. Çocuklar

Rinosinüzit = burun ve paranasal sinüslerin, biri burun tıkanıklığı veya burun akıntısı (anterior/posterior nazal akıntı) olan, iki veya daha fazla semptomla karakterize inflamasyonu:

- $\pm$  yüzde ağrı/basınç
  - $\pm$  öksürük<sup>16</sup>
- ve şunlardan biri;
- endoskopik bulgu olarak:
    - nazal polipler ve/veya
    - Başlıca orta meada olmak üzere mukopürülan akıntı ve/veya

- Başlıca orta meada ödem/mukozal obstrüksiyon ve/veya

• BT değişiklikleri:

- Ostiomeatal kompleks ve/veya sinüslerde mukozal değişiklikler

#### 2.1.3. Epidemiyoloji çalışmaları ve pratisyen hekimler için tanım

Epidemiyolojik çalışmalar ve pratisyen hekimler için tanım genellikle KBB muayenesi veya radyoloji olmadan semptomatolojiye dayanmaktadır.

##### 2.1.3.1. Erişkinlerde akut rinosinüzit (ARS)

Erişkinlerde akut rinosinüzit (ARS) şöyle tanımlanır: Ani başlangıçlı, biri burun tıkanıklığı veya burun akıntısı (anterior/posterior nazal akıntı) olması gereken, iki veya daha fazla semptom:

- $\pm$  yüzde ağrı/basınç
  - $\pm$  koku almada azalma veya kayıp
- < 12 haftadır;

Problem tekrarlayıcı ise arada semptomsuz süreler var, telefon veya görüşme ile doğrulanır.

##### 2.1.3.2. Çocuklarda akut rinosinüzit

Çocuklarda akut rinosinüzit şöyle tanımlanır: Ani başlayan iki veya daha fazla semptom:

- burun tıkanıklığı
  - veya rengi değişmiş burun akıntısı
  - veya öksürük (gündüz ve gece)
- <12 haftadır;

Problem tekrarlayıcı ise arada semptomsuz süreler var, telefon veya görüşme ile doğrulanır.

Alerjik semptomlara ilişkin sorular (yani hapşırma, sulu burun akıntısı, burun kaşınması ve kaşıntılı, sulu göz) dâhil edilmelidir.

##### 2.1.3.3. Rekürren akut rinosinüzit (RARS)

ARS, tanımlanan bir zaman diliminde bir veya daha fazla kez ortaya çıkabilir. Bu, genellikle atak/yıl olarak ifade edilir, ancak ataklar arasında semptomlar tamamen düzelmelidir. Rekürren ARS (RARS), semptomsuz aralıklarla yılda  $\geq 4$  atak olarak tanımlanır.<sup>3,17</sup>

##### 2.1.3.3. Erişkinlerde kronik rinosinüzit tanımı

Erişkinlerde kronik rinosinüzit (nazal polipli veya nazal polipsiz) şöyle tanımlanır: Biri burun tıkanıklığı veya burun akıntısı (anterior/posterior nazal akıntı) olması gereken, iki veya daha fazla semptom:

- $\pm$  yüzde ağrı/basınç
  - $\pm$  koku almada azalma veya kayıp
- $\geq 12$  haftadır;

Telefon veya görüşme ile doğrulanır.

Alerjik semptomlara ilişkin sorular (yani hapşırma, sulu burun akıntısı, burun kaşınması ve kaşıntılı, sulu göz) dâhil edilmelidir.

### 2.1.3.4. Çocuklarda kronik rinosinüzit tanımı

Çocuklarda (nazal polipli veya nazal polipsiz) KRS şöyle tanımlanır:

Bir tanesi burun tıkanıklığı veya burun akıntısı (anterior/ posterior burun akıntısı) olan iki veya daha fazla semptom:

- ± yüzde ağrı/basınç,
- ± öksürük

≥12 haftadır;

Telefon veya yüz yüze görüşmeyle doğrulanır.

### 2.1.4. Araştırma için tanım

Araştırma amacıyla, akut rinosinüzit klinik tanım gibi tanımlanır. Bakteriyoloji (antral kültür, orta meatal kültür) ve/veya radyoloji (BT) tavsiye edilir, fakat zorunlu değildir. Araştırma amacıyla, kronik rinosinüzit klinik tanım gibi tanımlanır, tanımlama fenotiplere ve endotiplere ve hastanın daha önce ameliyat olmuş/olmamış olmasına dayanmalıdır. Diğer komorbiditeler için alt analiz içerebilir.

#### 2.1.4.1. Önceden sinüs cerrahisi yapılmayanlarda kronik rinosinüzit tanımı

Nazal polipli kronik rinosinüzit: endoskopik olarak bilateral, orta meada görünüyor.

Nazal polipsiz kronik rinosinüzit: Gerekirse dekonjestan uygulandıktan sonra, orta meada görülebilen polip yok.

Bu tanımlama, KRS'de sinüslerde ve/veya orta meada polipoid değişikliği içeren bir hastalık spektrumu olduğunu kabul eder, ancak çakışmayı önlemek için nazal kavitede polipoid hastalığı olanları dışlar.

#### 2.1.4.2. Sinüs cerrahisi yapılmışsa kronik rinosinüzit tanımı

Cerrahi lateral duvarın anatomisini değiştirdiğinden, poliplerin varlığı, cerrahiden altı aydan daha fazla süre sonra kaldırım taşı mukozda şeklinde değil, bilateral pedinküllü lezyonlar şeklinde tanımlanır. Aşikar polip görülmeyen her mukozal hastalık, nazal polipsiz kronik rinosinüzit olarak kabul edilmelidir.

### 2.1.4.3. Araştırmada alt analiz için komorbiditeler

1. NSAİİ ile alevlenen hava yolu hastalığı (N-ERD). Aspirin duyarlılığı, pozitif oral, bronşiyal veya burun provokasyonuna veya net bir hikayeye dayanır;
2. Semptomlara, solunum fonksiyon testlerine dayanan astım / bronş hiperreaktivitesi / kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) / bronşektazi
3. Serum spesifik immünoglobülin E (IgE) veya deri prick testine (DPT) dayanan alerji
4. Serum total IgE düzeyi (tedavinin etkileri IgE düzeyinden etkilenebilir)
5. Kan ve doku eozinofil seviyeleri.

### 2.1.4.4. Genel çalışmalardan dışlanma

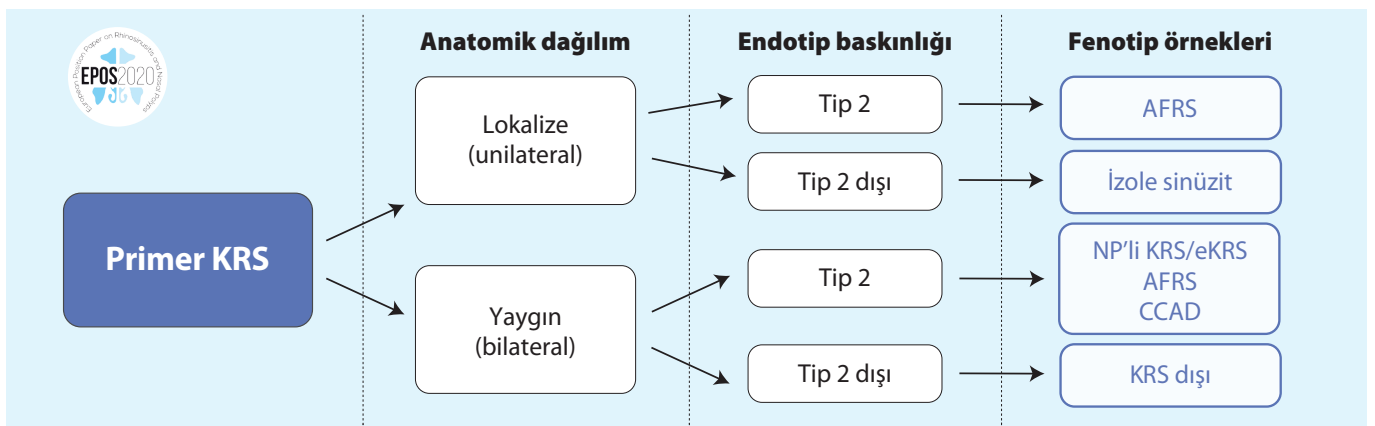
Aşağıdaki hastalıkları olan hastalar genel çalışmalara alınmamalıdır, ancak fenotip göz önüne alınarak spesifik çalışmalara alınabilirler:

1. Pozitif ter testi veya DNA allelleri ile tanı konan kistik fibrozis
2. Gros immün yetmezlik (konjenital veya kazanılmış)
3. Konjenital mukosilyer problemler [örneğin; primer siliyer diskinezi (PSD)]
4. İnvaziv olmayan mantar topları ve invaziv fungal hastalıklar
5. Sistemik vaskülit ve granülatöz hastalıklar
6. Kokain kullanımı
7. Neoplazmlar

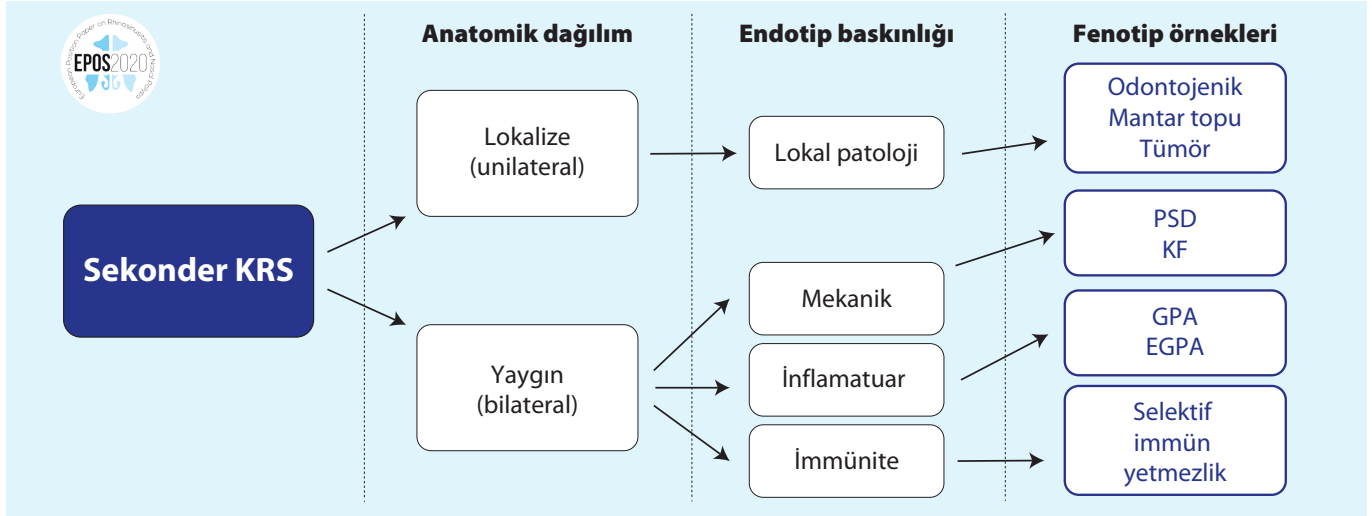
## 2.2. KRS sınıflandırması

EPOS 2020 yönlendirme grubu, KRS'yi primer ve sekonder olarak ele almayı (Şekil 2.2.1. ve 2.2.2.) ve her birini anatomik dağılıma göre lokal ve yaygın hastalık olarak ikiye ayırmayı seçmiştir. Primer KRS'de hastalık, endotip baskınlığına göre tip 2 veya tip 2 dışı şeklinde ele alınır (bakınız 1.5.2.2.). Klinik olarak lokalize primer KRS daha sonra iki fenotipe ayrılır - alerjik fungal rinosinüzit (AFRS) veya izole sinüzit. Yaygın KRS için klinik fenotipler ağırlıklı olarak eKRS ve eKRS-dışıdır ki bunlar histolojik olarak eozinofili düzeyinin niceliği ile yani "sayı/yüksek büyütme alanı" ile ayrılır; EPOS paneli bu sayıyı ≥10/yüksek büyütme alanı olarak kabul etmiştir.

Şekil 2.2.1. Primer KRS'nin sınıflandırılması (Grayson ve ark.'tan adapte edilmiştir).<sup>154</sup>



AFRS, alerjik fungal rinosinüzit; CCAD, santral kompartman alerjik hastalık; KRS, kronik rinosinüzit; NP'li KRS, nazal polipli kronik rinosinüzit; eKRS, eozinofilik KRS.

Şekil 2.2.2. Sekonder KRS'nin sınıflandırılması (Grayson ve ark.'tan uyarlanmıştır).<sup>154</sup>

KRS, kronik rinosinüzit; PSD, primer siliyer diskinezi; KF, kistik fibrozis; GPA, polianjiitli granüloatozis (Wegener hastalığı); EGPA, polianjiitli eozinofilik granüloatozis (Churg-Strauss hastalığı).

Sekonder KRS için sınıflandırma yine lokalize veya yaygın olarak yapılır ve daha sonra lokal patoloji, mekanik, inflamatuvar ve immünolojik faktörlere bağlı dört kategoride incelenir. Dolayısıyla, gösterildiği gibi birçok klinik fenotip dahil edilir.

## 2.3. Süre (erişkin ve çocuklar)

### 2.3.1. Akut <12 hafta, ani başlangıçlı ve semptomların tamamen düzelmesi (ICOR'da <4 hafta)<sup>4,7-9</sup> (Şekil 2.3.1.)

*EPOS akut viral, akut postviral ve akut bakteriyel rinosinüziti birbirinden ayırt eder.*

#### 2.3.1.1. Soğuk algınlığı

Akut viral rinosinüzit: Semptomların süresi <10 gün

#### 2.3.1.2. Akut postviral

Semptomların beş günden sonra artması veya semptomların 10 günden sonra devam etmesi ve sürenin 12 haftadan daha kısa olması.

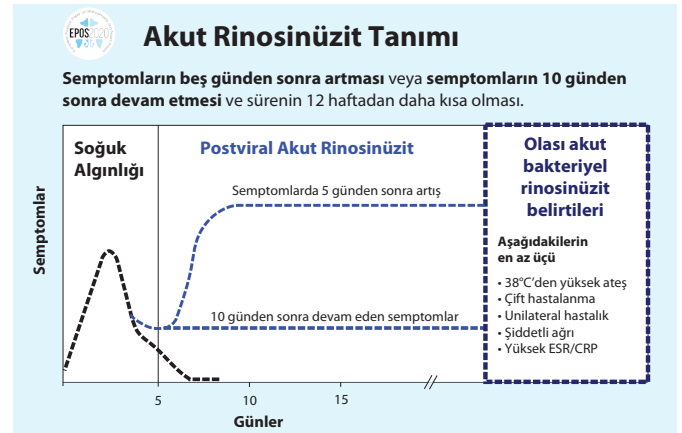
#### 2.3.1.3. Akut bakteriyel

En az üç semptom/belirti ile tanımlanır:

- rengi değişmiş mukus;
- şiddetli lokal ağrı;
- ateş >38°C;
- yüksek CRP/ESR;
- "çift" hastalanma

Birçok akut bakteriyel rinosinüzit vakasında hastalığın unilateral olduğu belirtilmiştir.<sup>18</sup> (Kapsamlı tartışma için 4. bölüme bakınız.)

Şekil 2.3.1. Akut rinosinüzit tanımı.



CRP, C-reaktif protein; ESR, Eritrosit sedimentasyon hızı.

### 2.3.2. Uzamış akut rinosinüzit

Akut rinosinüzitin genelde en fazla birkaç hafta süreceğinin farkındayız. Literatürde birçok farklı sınıflandırma önerilmiştir. Geçmişte 'subakut' terimi bazen akut ve kronik rinosinüzit arasındaki boşluğu doldurmak için kullanılıyordu. Ancak EPOS grubu uzamış akut rinosinüziti olan bireyleri tanımlamak için ayrı bir terimin kullanılmasının gerekli olmadığını düşünmüştür çünkü uzamış hastalığı olan bireylerin sayısı azdır ve bu hastaların hangisinin tedavi edilmesi gerektiğine ilişkin çok az kanıta dayalı veri bulunmaktadır.

## 2.4. Hastalığın Şiddeti

### 2.4.1. Şiddet

- Hafif = GAÖ 0-3
- Orta = GAÖ >3 - 7
- Şiddetli = GAÖ >7 - 10

GAÖ 0-10 arası (rahatsız edici değil, düşünülebilir en rahatsız ediciye kadar)<sup>19</sup>

GAÖ > 5, hastanın YK'sını etkiler (yalnızca yetişkin KRS'de güvenilirliği gösterilmiştir)

GAÖ şiddet derecesi, SNOT-22 ile korelasyon gösterir.<sup>20,21</sup>

### 2.4.2. SCUAD: Şiddetli Kronik Üst Solunum Yolu Hastalığı<sup>22</sup>

Bu hastalar, kılavuzlara göre yeterli (yani etkili, güvenli, kabul edilebilir) farmakolojik tedaviye rağmen semptomları yetersiz kontrol edilen hastalardır. Şiddetli kontrolsüz alerjik rinit, non-alerjik rinit, kronik rinosinüzit, N-ERD veya mesleki olmayan hava yolu hastalıklarını içerir. Yaşam kalitesinde (YK) bozulma, sosyal işlevsellik, uyku, okul / iş performansı ile tanımlanır.

### 2.4.3. Akut komplikasyonlar

Hastalığın lokal bölge dışında ani başlangıcı.

## 2.5. Alevlenme / nüks

Alevlenme: Şiddetlenme [Oxford İngilizce Sözlük (OİS)] - kronik rinosinüzitin akut alevlenmesinde (KRSAE) olduğu gibi hastalığın arka planında<sup>23</sup> bir problemin artmasını ima eder (Bkz. ayrıca 5.1.3.). Nüks: Geri gelme, geri dönme, tekrar etme, tekrar meydana gelme (OİS'de), - sorunsuz bir dönemden sonra bir hastalık epizodu anlamına gelir. Ayrıca, literatürde "kronik üzerinde akut" terimi bulunabilir.

*EPOS yönlendirme grubu, 'KRS'nin alevlenmesi' teriminin daha uygun olduğu ve ayrıca astım gibi diğer solunum yolu hastalıklarında kullanılan terimle uyumlu olduğu kanısındadır.*

## 2.6. Kontrol ve başarısızlık

### 2.6.1. Kontrol: Hakim olmak, komuta etmek, kontrol altında tutmak, düzene sokmak (OİS) (bakınız bölüm 2.22.)

Hastaların semptomları olmadığı veya semptomların yaşam kalitesini olumsuz etkilemediği, mümkünse sağlıklı veya neredeyse sağlıklı bir mukoza ile birlikte ve sadece lokal ilaç ihtiyacı olan bir hastalık durumudur.

Astımda, Global Astım Girişimi (GINA) kılavuzları, 'kontrol' terimini, hastalığın klinik özelliklerinin etkili tedavisi olarak tanımlamıştır ki bu semptomlar, gece uyanması, kurtarma ilacı kullanımı, aktivite sınırlaması, akciğer fonksiyonu ve gelecekteki olumsuz sonuç riskini kapsar. Astım kontrolünün üç seviyesi tanımlanmıştır (iyi kontrol altında, kısmen kontrol altında ve kontrol altında olmayan).<sup>24</sup>

### 2.6.2. Başarısızlık: Kontrol altında olmayan

0-10 arasında GAÖ kullanarak, kısmen kontrol altında veya kontrol altında olmayan hastaların nazal endoskopi bulgularına ve kurtarma ilacı ihtiyacına ek olarak, burun tıkanıklığı, akıntı, yüz ağrısı / basıncı, azalmış koku hissi ve uyku bozukluğu belirtileri >5 olacaktır.

### 2.6.3 Tedavisi zor rinosinüzit

Uygun tedaviye (önerilmiş ilaç ve cerrahi) rağmen, rinosinüzit semptomları devam eden hastalardır. KRS hastalarının çoğunda kontrol sağlanabilse de bazı hastalarda maksimum tıbbi tedavi ve cerrahi ile bile bu yapılamayacaktır.

Son bir yılda; uygun cerrahi, intranasal kortikosteroid tedavisi ve iki kez kısa süreli antibiyotik veya sistemik kortikosteroid tedavisi alınmasına rağmen kabul edilebilir bir kontrol düzeyine ulaşamayan hastaların, tedavisi zor rinosinüziti olduğu düşünülebilir.

## 2.7. Fenotip

Klinik özelliklerle diğerlerinden ayırt edilebilen organizma, örn. semptomlar, endoskopi ± NP'ler, ± BT ile N-ERD.

## 2.8. Endotip

Patofizyolojik bir mekanizmayı temel alarak, bireyin özellikleri; örn. yüksek IgE, IL-5, eozinofili, periostin.

## 2.9. Komorbiditeler

### 2.9.1. Komorbidite

Komorbidite, primer hastalık veya bozuklukla birlikte ortaya çıkan bir veya daha fazla ek hastalık veya bozukluktur veya incelenen indeks hastalığı olan bir kişide, var olan veya klinik seyir sırasında ortaya çıkabilecek farklı, ek bir antidedir. Kronik rinosinüzitte bunlar solunum yolu hastalıkları ve diğer sistemik hastalıklar olarak ikiye ayrılır.

### 2.9.2. Birleşik hava yolu hastalığı

Alerji, astım, enfeksiyon ve inflamasyonda üst ve alt solunum yolları arasındaki etkileşime bağlı, bütünsel bir patolojidir.<sup>25</sup>

## 2.10. Medikal tedavi

### 2.10.1. Maksimal

Olabilecek en fazla, azami.

### 2.10.2. Uygun

Duruma en uygun.

### 2.10.3. Yeteri kadar

Miktar olarak tatmin edici veya uygun, istenen etkiyi ortaya çıkarmaya yetecek kadar.

### 2.10.4. Yeterli

Yeteri kadar ile aynı.

### 2.10.5. Kişiyeye özel

Belirli bir durum veya kişi için özel veya adapte edilmiş (hassas/ kişiselleştirilmiş tıpta olduğu gibi).

### 2.10.6. En iyi

En güzel, en büyük, zirve, en önde gelen, öncülük eden, seçkin,



baştaki, esas, ilk, başlıca, asıl, üstün derecede, en üstün derecede, rakipsiz, hiçbir şeye ikinci gelmeyen, eşiti olmayan, benzersiz, emsalsiz, aşılmaz, emsali kalmamış, alternatifsiz, eşi bulunmaz, yenilmemiş, yenilemez, optimum, optimal, nihai, üstün olan, karşılaştırılmaz, ideal, mükemmel (OİS).

### 2.10.7. Optimal

“En iyi” gibi!

*Bu terimlerden, “uygun medikal tedavi” EPOS2020 yönlendirme grubunun tercih ettiği seçenektir.*

## 2.11. Cerrahi Tedavi

### 2.11.1. Polipektomi

Poliplerin burun veya postoperatif kaviteden kemik anatomisini değiştirmeksizin uzaklaştırılması.

### 2.11.2. Minimal

Klinik iyileşme ile bağdaşacak en az dokunun çıkarılması, mukozanın korunması.

### 2.11.3. “Tam FESC”deki gibi tam

Anterior ve posterior etmoidektomi, orta meatal antrostomiler (genellikle geniş), sfenoidotomi ve frontal genişletmeyi (örn. Draf IIa) içeren, tam sinüs cerrahisi.

### 2.11.4. Genişletilmiş

“Tam” (örn. Draf III) ile aynı bağlamda kullanılır, ancak sinüslerin sınırlarının ötesinde, yani kafa tabanı, orbita, pterigopalatin ve infratemporal fossaya girişimleri da içerebilir.

### 2.11.5. Radikal

Bu da “tam” ile aynı bağlamda da kullanılır, ancak inflame/işlevsiz mukozanın önemli ölçüde uzaklaştırılmasını içerebilir.

### 2.11.6. Fonksiyonel

Fizyolojinin restore edilmesi anlamına gelir ve her zaman olmasa da endoskopik sinüs cerrahisi için kullanılır. Aşağıdaki kriterleri yerine getirmelidir:

- Doğal ostiumla birleşen bir sinüs boşluğu oluşturur
- Yeterli sinüs havalanması sağlar
- Mukosilyer klirensi kolaylaştırır
- Topikal tedavilerin uygulanmasını kolaylaştırır

## 2.12. Hassas tıp / kişiselleştirilmiş tıp

### 2.12.1. Hassas tıp

Belirli hasta grupları için genetik veya moleküler profilleme kullanıp tedaviyi kişiye göre uyarlayarak verimliliği veya terapötik faydayı optimize etmek için tasarlanmış tıbbi bakımdır.

### 2.12.2. Kişiselleştirilmiş tıp

Hasta bir birey için tedavinin özelleştirildiği bir tür tıbbi bakım.

## 2.13. Rinosinüzitin yükü

### 2.13.1. Yaşam kalitesi

Bir birey veya grubun deneyimlediği sağlık, konfor ve mutluluk standardı.

### 2.13.2. Sonuçlar

Sonuçlar - subjektif / objektif; hasta / sağlayıcı; genel / hastalığa özgü.

### 2.13.3. Maliyet

Direkt ve indirekt (tedavinin direkt veya indirekt maliyetleri (sabit veya değişken olabilir)).

## 2.14. Yaş

### 2.14.1. Çocuk

Puberte yaşından küçük veya reşit olma yasal yaşına gelmemiş genç insan, yani reşit olmayan kişi.

### 2.14.2. Pediyatrik

Bebekler, çocuklar ve ergenlerin tıbbi bakımı. Maksimum yaş değişkendir, örn. ABD’de 21 yaşa kadardır.

### 2.14.3. Erişkin

Yasal bir yetişkin, reşit olma yaşına erişmiş olan ve bu nedenle bağımsız, kendi kendine yeterli ve sorumlu olarak kabul edilen bir insandır; örn. İngiltere’de 18 yaşın üzeri.

## 2.15. Entegre tedavi şemaları

Bir entegre tedavi şeması (ETŞ); belirli bir hastalığı veya semptomları olan bir hastanın klinik deneyimlerden aşamalı olarak olumlu sonuçlara geçmesine yardımcı olmak için uygun bir zaman dilimine yerleştirilmiş, öngörülen tedavinin multidisipliner bir taslağıdır.

## 2.16. Tedaviye yanıt vermeyen / dirençli

### 2.16.1 Tedaviye yanıt vermeyen

Yönetilmesi veya opere edilmesi zor; tedaviye yanıt vermeyen.

### 2.16.2. Tedaviye dirençli

İyileşmeye karşı koyan.

OİS’ye göre, tedaviye yanıt vermeyen ve tedaviye dirençli eş anlamlıdır.

*EPOS yönlendirme grubu ‘tedaviye yanıt vermeyen’i tercih ediyor.*

## 2.17. Nazal duş / lavaj / irrigasyon / yıkama

### 2.17.1. Duş

Temizlik amacıyla uygulanan bir su akışı.

### 2.17.2. Lavaj

Bir organın terapötik olarak yıkanması.

### 2.17.3. İrrigasyon

Bir yara veya vücudun dışı açılan bir deliğini akan su ile yıkamak veya içeride saklanan şeyi su ile çıkarmak.

### 2.17.4. Yıkama

Sıvı ile yıkayarak temizlemek.

*EPOS2020 yönlendirme grubu 'irrigasyon' veya 'yıkamayı' tercih ediyor.*

## 2.18. İmmünomodülasyon ve immünoterapi

### 2.18.1. İmmünomodülasyon

İmmünomodülasyon, immün yanıtını değiştirmeyi amaçlayan tüm tedavi girişimlerini kapsar ve EPOS2020 yönlendirme grubu tarafından tercih edilen, ağır basan terimdir. Rinosinüzit tedavisinde, biyolojik ajanların ve makrolidlerin kullanımını içerir.

### 2.18.2 İmmünoterapi

Bağışıklık sisteminin enfeksiyon ve hastalığa karşı savaşma yetisini uyarma veya restore etmeye VEYA hastalığın (otoimmün bozukluk, alerji veya kanser gibi) tedavisi veya önlenmesi için bağışıklık sisteminin uyarılması, güçlendirilmesi, bastırılması veya duyarısızlaştırılmasını içeren tedavidir. Bu terim genellikle alerji tedavisi ile ilgili olarak kullanılır.

### 2.18.3. Biyolojik tedavi

Hastalığı tedavi etmek için canlı organizmalardan üretilen maddeleri kullanan bir tür tedavidir.

## 2.19. Alerji

### 2.19.1. Alerji

Vücudun bir maddeye, özellikle belirli bir gıda, polen, hayvan tüyü veya toza aşırı duyarlı hale geldiği, zarar verici bir bağışıklık tepkisidir.

### 2.19.2. Alerjik rinit

Nazal mukozanın semptomatik, IgE bağımlı inflamasyonu.<sup>26</sup> Duyarlı bir kişide alerjen ile karşılaşılmasından kaynaklanan IgE aracılı inflamatuvar nazal hastalık.<sup>27</sup>

### 2.19.3. Entopi veya lokal alerjik rinit (LAR)

İnhalan alerjenlere karşı prick testi negatif olan ve serum spesifik

IgE antikoru saptanamayan hastalarda, lokalize nazal alerjik yanıt ile karakterize bir alerjik rinit fenotipidir. Tanı, nazal alerjen provokasyonuna verilen pozitif yanıt üzerinde inşa edilir.<sup>28-30</sup>

### 2.19.4. Atopi

Atopi; alerjik rinit, astım ve atopik dermatit (egzema) gibi alerjik hastalıklar geliştirmeye karşı genetik yatkınlığı ifade eder. Atopi tipik olarak bilinen alerjenlere, özellikle inhalan alerjenlere ve gıda alerjenlerine karşı artmış immün yanıtla ilişkilidir.<sup>26</sup>

Alerjik bir reaksiyon (alerjik rinit, astım veya atopik dermatit gibi) geliştirme ve özellikle inhalan veya oral yolla alınan çevresel bir antijene yüksek IgE seviyeleri üreten genetik bir eğilimdir.

IgE antikoru üretmek için kalıtsal bir yatkınlıktır.<sup>27</sup>

### 2.19.5. Atopik yürüyüş

Bebeklerde ve çocuklarda atopik dermatitten, alerjik rinit ve/veya astıma ilerlemedir.<sup>31</sup>

## 2.20. Antibiyotik tedavilerinin süresi

### 2.20.1. Kısa süreli

Literatürde 2-3-5-7-10-14 gün arası için kullanılmıştır.

### 2.20.2. Uzun süreli

>2 hafta, yani 4, 6, 8, 10, 12 hafta vb., yıllara kadar.

*EPOS2020 yönlendirme grubu, dört hafta veya daha kısa süreli tedavinin 'kısa süreli' olduğu ve genel uygulamada sürenin genellikle 10 günden az olduğu konusunda görüş birliğine varmış ve >4 haftayı "uzun süreli" olarak kabul etmiştir.*

*Ayrıca kısa süreli tedavinin amacının uzun süreli olandan farklı olduğunu kabul etmiştir. Kısa süreli tedaviler genellikle akut bakteriyel enfeksiyon için verilirken, uzun süreli tedaviler immünmodülatör özellikleri için verilir.*

## 2.21. Diğer tanımlar

### 2.21.1. Eozinofilik fungal rinosinüzit / "alerjik" fungal rinosinüzit

EPOS2020 yönlendirme grubu, fungal rinosinüzit için bu kapsayıcı terimi tartışmış, ancak vakaların tümünde pozitif prick testi ve/veya spesifik IgE gibi mantarlara karşı alerjik reaksiyon kanıtı olmamasına rağmen, 'alerjik' fungal rinosinüzit teriminin yaygın kullanımı nedeniyle, temel terim olarak kalmasına karar vermiştir.

*'Alerjik' fungal rinosinüzitin yaygın kullanımdan dolayı temel terim olarak kalması gerektiğine karar verilmiştir.*

### 2.21.2. Eozinofilik rinosinüzit (eKRS)

Sayı/yüksek büyüme alanı (YBA) şeklinde eozinofillerin niceliği gereklidir; bu sayı literatürde farklılıklar gösterir [8-12/YBA (x400)].<sup>32,33</sup>

*EPOS2020 yönlendirme grubu 10/YBA'yı tercih ediyor.*

### 2.21.3. Santral kompartman hastalığı

Tüm santral sinonazal kompartmanda (orta ve üst konkal ve posterosuperior nazal septum) polipoid değişikliklerinin olduğu bir KRS varyantıdır, buna karşın lateral sinüs mukozası göreceli olarak normaldir, alerji nedeniyle ortaya çıktığı düşünülmektedir.<sup>34</sup>

## 2.22. KRS'nin kontrolü kavramı

### 2.22.1. Giriş

Herhangi bir tedavinin, özellikle de kronik hastalıkların tedavisinin birincil amacı, hastanın semptomlarının olmadığı veya semptomların yaşam kalitesini (YK) etkilemediği bir hastalık durumu olarak tanımlanabilen klinik kontrolü sağlamak ve sürdürmektir.<sup>35</sup>

Kronik rinosinüzitte (KRS) hastalık kontrolünün farklı yönlerini değerlendirmek için günlük klinik uygulama ve araştırma bağlamında birçok araç kullanılmaktadır. Bunlar YK ve semptom şiddeti anketlerini içerir, aynı zamanda endoskopik skorlama sistemleri gibi daha objektif ölçümleri de kapsar.

Bununla birlikte, hastalığın kontrolü kavramı KRS alanında

nispeten yenidir. Rinosinüzit Üzerine Avrupa Durum Raporu (EPOS) 2012, hastalık kontrolü bağlamında halihazırda var olan ölçeklerin uygulama ve yorumlanmasındaki farklılıklara yönelik olarak, KRS kontrolünün değerlendirme kriterlerini kapsamına almıştır (Şekil 2.22.1). Böyle bir evreleme sistemi, özellikle de kanıta dayalı kılavuz ilkelerine göre yeterli tıbbi tedavi ve endoskopik sinüs cerrahisi (ESC) kombinasyonu ile tedavi edilmesine rağmen kontrolsüz kalan önemli bir KRS hasta grubu olduğu için klinik uygulamada hastalık yükünü değerlendirmek, tedaviye rehberlik etmek ve tedavi kalitesini değerlendirmek için yararlı olabilir.<sup>35,36</sup> Çeşitli faktörler yetersiz hastalık kontrolü ile ilişkilendirilebilir; bu konuda payı olan faktörleri tanımlamak, ele almak ve KRS yönetimini optimize etmek için önce bu hasta grubunu tanımlamak önemlidir.<sup>36</sup>

Ayrıca, kontrol kavramı, hasta popülasyonlarını daha iyi karakterize etmek için bir araştırma bağlamında veya önleyici veya terapötik müdahaleler için bir sonuç ölçütü olarak kullanılabilir. Herhangi bir tedavinin, özellikle de kronik hastalıkların tedavisinin birincil amacı, hastanın semptomlarının olmadığı veya semptomların yaşam kalitesini etkilemediği bir hastalık durumu olarak tanımlanabilen klinik kontrolü sağlamak ve sürdürmektir

EPOS uzman komitesi, hastaların semptomlarının şiddeti, burun mukozasının durumu ve ilaç alımını kontrol parametreleri olarak kombine etmeyi önermiştir. Önerilen KRS kontrol testi, dört ana sinonazal semptomun varlığı ve şiddeti, uyku bozukluğu ve/veya yorgunluk, nazal endoskopik değerlendirme ve oral ilaç ihtiyacını dikkate alır. Bu listedeki maddelerin hiçbirinin olmaması ya da bir veya daha fazla maddenin varlığına dayanarak, hastalar kontrol altında, kısmen kontrol altında ve kontrol altında olmayan rinosinüzitli hastalar olarak gruplara ayrılır.

Şekil 2.22.1. KRS'nin güncel klinik kontrolünün değerlendirilmesi.

### EPOS 2020: KRS'nin güncel klinik kontrolünün değerlendirilmesi (bir önceki ay içinde)

	Kontrol altında (aşağıdakilerin hepsi)	Kısmen kontrol altında (en az biri var)	Kontrol altında değil (3 veya daha fazlası var)
<b>Burun tıkanıklığı<sup>1</sup></b>	Yok veya rahatsız edici değil <sup>2</sup>	Haftanın çoğu gününde var <sup>3</sup>	Haftanın çoğu gününde var <sup>3</sup>
<b>Burun / geniz akıntısı<sup>1</sup></b>	Az miktarda ve muköz <sup>2</sup>	Haftanın çoğu gününde mukopürülan <sup>3</sup>	Haftanın çoğu gününde mukopürülan <sup>3</sup>
<b>Yüzde ağrı / Basınç<sup>1</sup></b>	Yok veya rahatsız edici değil <sup>2</sup>	Haftanın çoğu gününde var <sup>3</sup>	Haftanın çoğu gününde var <sup>3</sup>
<b>Koku<sup>1</sup></b>	Normal veya hafifçe bozulmuş <sup>2</sup>	Bozulmuş <sup>3</sup>	Bozulmuş <sup>3</sup>
<b>Uyku bozukluğu veya yorgunluk<sup>1</sup></b>	Yok <sup>2</sup>	Var <sup>3</sup>	Var <sup>3</sup>
<b>Nazal endokopi (varsa)</b>	Sağlıklı veya hemen hemen sağlıklı mukoza	Hastalıklı mukoza <sup>4</sup>	Hastalıklı mukoza <sup>4</sup>
<b>Kurtarma tedavisi (önceki 6 ay içinde)</b>	Gerekmemiş	1 kür kurtarma tedavisi ihtiyacı	Semptomlar (yukarıdaki gibi) kurtarma tedavi(leri)ne rağmen devam ediyor

<sup>1</sup>KRS semptomları; <sup>2</sup>Araştırma için GAÖ ≤5; <sup>3</sup>Araştırma için GAÖ >5; <sup>4</sup>Nazal polip, mukopürülan akıntı veya inflame mukoza görülüyor

Tablo 2.22.1. EPOS kontrol kriterlerini kullanan klinik çalışmalara genel bakış (Mart 2012 - Haziran 2019).

Çalışma	Amaç	Yöntem
Snidvongs, 2014 <sup>41</sup>	Kronik rinosinüzit (KRS) hastalığı kontrolünde hasta ve hekim görüşünü öngören bir evreleme sistemi geliştirmek. Bu, Avrupa Rinosinüzit Üzerine Durum Raporu (EPOS) 2012 evreleme sisteminin ve hasta semptomlarına ve objektif kriterlere dayalı diğer potansiyel puanlama sistemlerinin öngörücü kapasitesinin araştırılmasını içermiştir.	Tasarım: Prospektif çalışma Hasta grubu: Üçüncü basamak referans kliniğinde ESC yapılan erişkin KRS hastaları. Yöntem: Hastalar (n=106) ESC'den 6. ve 12. ay sonra kontrole geldi. Semptomlar, endoskopi skoru ve kullanılan sistemik ilaçlar, her ziyarette hekimin ve hastanın durumunun "kontrollü," kısmen kontrollü "veya kontrolsüz" olarak rapor edilmesiyle birlikte toplandı. Evreleme sisteminin modellenmesinde sırasal regresyon kullanıldı. EPOS kriterleri ve çeşitli kombinasyonlar değerlendirildi. Evreleme sistemleri ile hasta/hekim raporları arasındaki Kappa uyumları analiz edildi.
van der Veen, 2017 <sup>37</sup>	Fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisini (FESC) takip eden 3-5 yılda yeni EPOS kontrol kriterlerini kullanarak KRS kontrol derecesini incelemek ve bu verileri semptom skorlarıyla ilişkilendirmek (GAÖ & SNOT-22). Nazal endoskopi yapmanın EPOS kriterlerine göre hastaların kontrol düzeyini tanımlama üzerindeki etkisini incelemek.	Tasarım: Kesitsel çalışma Hasta grubu: Çalışma başlamadan 3-5 yıl önce kronik inflamatuvar sinonazal hastalık nedeniyle bilateral FESC geçiren erişkin KRS hastaları dahil edildi. Yöntem: Hastalara EPOS kontrol kriterleri, toplam ve tekil sinonazal semptomlar için görsel analog skala (GAÖ) skorları, sinonazal sonuç testi (SNOT) -22 ve Kısa Form (SF) -36 anketleri posta ile gönderildi. Çalışmaya dahil edilen 560 hastanın 389'u anketleri doldurarak geri gönderdi (yanıt oranı %69,0). Yanıt veren hastalar arasında 81'i (%20,8) nazal endoskopi yapılan gönüllü poliklinik ziyareti davetini kabul etti.
Calus, 2019 <sup>38</sup>	NP'li KRS hastalarında endoskopik sinüs cerrahisinden > 12 yıl sonra rekürrens ve revizyon cerrahisini izlemek. EPOS 2012 kontrol kriterlerini geçerliliğini araştırmak.	Tasarım: Prospektif çalışma, ancak EPOS kontrol kriterleri retrospektif olarak değerlendirildi. Hasta grubu: Primer veya revizyon genişletilmiş endoskopik sinüs cerrahisi geçiren NP'li KRS'li erişkin hastalar (n=47) takip edildi. Yöntem: Klinik semptomlar, total nazal endoskopik polip skoru, doku, nazal sekresyon ve serumdaki inflamatuvar belirteçler, ameliyattan önce, 6 yıl ve 12 yıl sonra değerlendirildi.

### 2.22.2. Hastalık kontrolü için EPOS 2012 kriterlerinin geçerliliğin doğrulanması

2012 yılında EPOS uzman paneli tarafından önerilen KRS kontrolü kriterleri veriye dayalı olmadığı ve büyük ölçüde görüşe dayandığından, geçerliliğinin doğrulanması gerekiyordu.

KRS'de kontrol üzerine yapılan sistematik bir literatür araştırmasında, Tablo 2.22.1'de özetlenen üç makale bulunmuştur.

Van der Veen ve ark.'nın çalışmasında, ESC'den 3-5 yıl sonra hastaların %19,5'i (n=389) iyi kontrol altında olan KRS kriterlerini karşılarken, %36,8'i kısmen kontrol altında, %43,7'si ise kontrol altında olmayan KRS'ye sahipti.<sup>37</sup> Calus ve ark.'nın daha küçük (n=47), 12 yıllık prospektif takip çalışmasında, hastaların %40'ünün ESC'den 6 yıl sonra kontrol altında olmadığı, %44'ünün kısmen kontrol altında olduğu ve sadece %16'sının kontrol altında olduğunu gösteren çok stabil sonuçlar bildirilmiştir.<sup>38</sup> Her iki çalışmada da ameliyat sonrası kontrol altında olmayan hastaların yüzdesi benzer olmakla birlikte, bu oran şaşırtıcı derecede yüksekti çünkü FESC'nin başarısının rapor edilen %80'e varan başarı oranlarıyla daha yüksek olduğu tahmin ediliyordu.<sup>39</sup> Şunu belirtmek gerekir ki Van derVeen ve ark. ile Calus ve ark.'nın hastaları rinolojik hastalıklarda özelleşmiş bir üçüncü basamak merkezde tedavi edilmişlerdi, bu da hastalığın daha şiddetli spektrumuna doğru bir taraflılığa neden olmuş olabilir. Ayrıca, diğer çalışmalardaki başarı oranı FESC sonrası semptomatik iyileşme olarak tanımlanmıştır ve kontrol altında olmayan grupta olmak elbette cerrahinin faydalı bir etkisini dışlamamaktadır. Bu durum, telefonla görüşen ve FESC'den sonra KRS kontrolünü nasıl algıladığı sorulan 21 hastanın 10'unun (%47,6) kendisini kontrollü KRS olarak belirttiği van der Veen ve ark.'nın çalışmasında da gösterilmiştir. Bu hastalara EPOS kriterleri uygulandığında, bunlardan sadece dördü (%19,1) kontrol kriterlerini karşılamıştır.<sup>37</sup> Calus ve ark. hastaların durumlarını nasıl değerlendirdiklerine

de odaklandı. FESC'ten on iki yıl sonra, hastaların %97,4'ü tedavi ile ilişkili genel rahatlama bildirmiştir (zaman içerisinde %21,1'i tam, %36,8'i belirgin, %26,3'ü orta ve %13,2'si hafif rahatlama bildirmiştir).<sup>38</sup> Hastaların 3 EPOS kontrol kategorisine dağılımı ile ilgili olarak, FESC öncesi dağılımla karşılaştırıldığında, cerrahi sonrası 6 (p=0,001) ve 12. yılda (p<0,001) kontrolün artmasına yönelik önemli bir değişim izlendi. Kesitsel tasarımı nedeniyle, hastalık kontrolünün iyileşmesi van der Veen ve ark. tarafından değerlendirilemedi çünkü ameliyat öncesi veriler mevcut değildi. Yazarlar kontrol altında olmayan grupta kadınların erkeklere göre daha fazla olduğunu gördüler. Revizyon FESC yapılan hastalar, primer FESC olan hastalara göre daha az kontrol altındaydı ve bu durum tedavi edilmesi daha zor bir hasta grubu oluşturabileceklerini düşündürdü. Aspirin intoleransı da FESC sonrası düşük KRS kontrol yüzdeleri ile ilişkilendirilmiştir.<sup>37</sup> İlk karşılaştırma, EPOS KRS kontrol değerlendirmesi ile hem GAÖ global semptom skorları hem de SNOT-22 skorları arasında yapıldı.<sup>37</sup> Kontrol altında, kısmen kontrol altında ve kontrol altında olmayan grupların ortalama GAÖ toplam nazal semptom skorları sırasıyla 0,8, 2,7 ve 5,7 idi. Ortalama SNOT-22 skorları ise sırasıyla 9,7, 22,2 ve 44,8 idi.<sup>37</sup>

Van der Veen ve ark. ayrıca KRS hastalarında hastalık kontrolünü tanımlamak için nazal endoskopinin ek değeri olup olmadığını da incelemişlerdir. Olguların %95,1'inde nazal endoskopi yapılması sadece semptomların varlığı ve sistemik ilaç kullanımı ile tanımlanan kontrol kategorisinde bir değişikliğe neden olmamıştır.<sup>37</sup> Nazal endoskopi EPOS kontrol kriterlerinde isteğe bağlı ('varsa') olarak belirtilmesine rağmen, incelenen çalışmalardan birinin yazarları tarafından da açıkça belirtildiği gibi nazal endoskopi bazı çalışma protokollerinin uygulanmasına bir engel teşkil edebilirdi.<sup>40</sup> Bu özellikle büyük ölçekli çalışmalar ve/veya KBB dışı araştırmacıların yaptığı çalışmalar için geçerlidir.

Snidvongs ve ark. EPOS 2012 KRS kontrol evreleme sistemi veya bu sistemin herhangi bir modifikasyonunun hem hasta hem de hekimin hastalık değerlendirmesiyle ilişkili olup olmadığını araştırmak için ESC uygulanan 106 hastanın ameliyattan 6 ve 12 ay sonra değerlendirildiği prospektif bir çalışma gerçekleştirmiştir.<sup>41</sup> Prediktif güce dayanarak Burun Tıkanıklığı, Sistemik ilaç kullanımı ve Endoskopik inflamasyonu ('NOSE') kullanarak modifiye edilmiş bir evreleme sistemi seçmişlerdir. Daha spesifik olarak, hangi semptomların tek bir unsur olarak hastanın (burun tıkanıklığı  $p=0,02$ ), hangi nazal endoskopi özelliklerinin tek bir unsur olarak hekimin hastalık progresyonu belirtmesi ile ilişkili olduğunu (endoskopik mukozal inflamasyon  $p<0,001$  ve koyu ve/veya pürülan akıntı  $p=0,01$ ) araştırmışlardır. Ne yazık ki EPOS kontrol kriterlerinin kullanımına ilişkin veriler oldukça sınırlıdır ve hastaların ameliyattan önce ve sonra (altı ve 12 ay) farklı EPOS kontrol kategorilerindeki dağılımı örneğindeki gibi diğer çalışmalardan elde edilen sonuçlarla karşılaştırılmaz.

Evreleme sistemleri ile hasta ve hekim bildirimleri arasındaki kappa uyum analizinden sonra, hem EPOS hem de NOSE kontrol kriterlerinin bu bildirimlerle anlamlı şekilde uyumlu olduğu sonucuna vardılar. NOSE sistemini, daha az değerlendirme kriteri (yani daha az semptom) olduğu ve çalışmalarında hekim ve hasta kontrol derecelendirmesi ile daha uyumlu buldukları için EPOS kriterlerinin değiştirilmiş bir versiyonu olarak önermektedirler. Makalede, bu hastaların ve hekimlerin hastalık kontrolü bildirimlerinde kullanılan kriterlerin nasıl oluşturulduğu tam olarak açıklanmamıştır. Bu önemli bir husustur çünkü bu çalışmanın birincil sonucunu, yani hasta/hekim bildirimleri ve araştırılan hastalık kontrol evreleme sistemleri arasındaki kappa uyumunu büyük ölçüde etkilemektedir.

Diğer iki çalışma EPOS kontrol kriterlerinden bahsetmiş, ancak bunları gerçek hayatta KRS hastalarıyla yapılan çalışmalarda kullanmamıştır; bu nedenle bu çalışmalar Tablo 2.22.1'de listelenmemiştir.

İlki, 2013 yılında Hellings ve ark. tarafından yayınlanan bir makaledir.<sup>36</sup> Hem alerjik rinit hem de KRS kontrolü konusundaki en güncel durumu gözden geçirerek, iyi kontrol edilemeyen hastaları tanımlamak için bu kavramın önemini vurgulamışlardır. EPOS 2012'de belirtilen kontrol kategorileriyle ilişkili olarak KRS için EPOS 2012 tedavi algoritmalarına dayanan tedavilerle öneriyle, bir tedavi algoritması teklif etmişlerdir. İkinci olarak, kontrol eksikliğine katkıda bulunabilecek birçok faktör tanımlamış ve bunları dört kategoriye ayırmışlardır: hastalıkla ilişkili faktörler, tanıyla ilişkili faktörler, tedaviyle ilişkili faktörler ve hastayla ilişkili faktörler.

Doulaptsi ve ark. tarafından yapılan ve 2018'de yayınlanan bir başka çalışmada, 180 KRS hastasında GAÖ ve SNOT-22 skorları arasındaki ilişki çalışılmıştır.<sup>40</sup> Yazarlar EPOS 2012'nin KRS kontrolü kriterlerinden bahsetmiş, ancak posta anketi araştırmasında bu kriterlerin kullanılmasının uygun olmadığını düşünmüşlerdir. Bunun yerine, hastalık kontrolünü değerlendirmek için GAÖ total nazal semptom skorunu, şu eşik değerleri ile kullanmışlardır: İyi kontrol altında ( $GAÖ \leq 2$ ), kısmen kontrol altında ( $GAÖ > 2$  ve  $\leq 5$ ), kontrol altında değil ( $GAÖ > 5$ ). Bu eşik değerleri yakın zamanda Avrupa Alerji ve Hava yolu Hastalıklarında Araştırma ve Eğitim Forumu (EUFORA) tarafından KRS'li hastalar için geliştirilen

bir mobil uygulamada da kullanılan van der Veen ve ark.'nın çalışmasına dayandırılmıştır.<sup>37,42</sup>

### 2.22.3. KRS kontrolünün (indirekt) değerlendirilmesi için alternatif araçlar

KRS'yi tedavi eden tüm klinisyenler, hastalarında klinik kontrol sağlamayı amaçlamaktadır. Bununla birlikte, günlük uygulamada KRS kontrolünü değerlendirmek için kullanılan yöntemler hala çok heterojendir ve kontrol altına alınmış hastalık nosyonu hekimler arasında farklılık gösterebilir. KRS kontrolünün değerlendirilmesinde halihazırda kullanılan ölçütlerin rutin kullanımı ve yorumlanmasında görüş birliği, henüz değerlendirme kriterleri üzerinde uzlaşma sağlanamadığı için eksiktir. Bu, geniş kabul gören ve iyi klinik uygulama olarak tavsiye edilen GINA (Astım için Küresel İnisiyatif) kılavuzlarındaki astım kontrolü değerlendirme kriterlerinin tersine bir durumdur.<sup>43</sup>

EPOS 2012 tarafından önerilen KRS kontrol kriterlerinin yanı sıra klinik uygulama ve araştırmalarda kontrol (unsurları), hastalık şiddeti ve/veya Yaşam Kalitesini değerlendirmek için çok sayıda başka araç kullanılmaktadır. 2017 yılında, CHROME çalışması tarafından KRS'nin dört anahtar alanı için bir Çekirdek Sonuç Seti seçilmiştir. 'Hastalık kontrolü' alanı için üç ölçüm aracı önerilmiştir: Sistemik ilaç ihtiyacı (steroid veya antibiyotik), cerrahiye ihtiyaç duyacak şekilde ilerleme ve Lund-Kennedy endoskopi skoru.<sup>44</sup>

Toplam ve tek tek sinonazal semptomlar için hem SNOT-22 hem de GAÖ, KRS alanındaki klinisyenler ve araştırmacılar tarafından yaygın olarak bilinen ve sırasıyla Yaşam Kalitesi ve semptom şiddetini değerlendirmek için kullanılan, geçerliliği kabul edilmiş araçlardır.<sup>45,46</sup> Son zamanlarda, bu büyük veri ve hassas tıp çağında, mobil sağlık teknolojisi yükselmekte ve KRS de dahil olmak üzere birçok hastalık için mobil uygulamalar geliştirilmektedir.<sup>42</sup> Sedaghat ve ark. 209 hastada kronik rinosinüzit kontrolünü hasta ve hekim perspektifinden araştırmıştır. Katılımcılardan global KRS kontrol düzeylerini "hiç", "biraz", "oldukça", "çok" ve "tamamen" olarak derecelendirmeleri istenmiştir.<sup>47</sup> Hastalar ve hekimlerin elde edilen bu 5 ölçekli kontrol skorları, SNOT-22<sup>48</sup> ile karşılaştırılmış, ayrıca son 3 ay içindeki sinüs enfeksiyonlarının sayısı, KRS ile ilişkili kullanılan antibiyotik kürleri, KRS ile ilişkili kullanılan oral kortikosteroid kürleri ve KRS nedeniyle gidilmeyen iş veya okul günleri rapor edilmiştir. Hem hastalar hem de hekimler KRS semptomatolojisinin külfetine itimat ederken, KRS kontrolünü tanımlarken hastaların önceliği nazal semptomlar olmuş, hekimler ise KRS'nin nazal ve ektranazal semptomlarını göz önüne almıştır. Hekimler ayrıca bağımsız olarak, akut bakteriyel KRS alevlenmelerinin bir yansıması olarak KRS ile ilişkili antibiyotik kullanımını ve global KRS kontrolünün belirlenmesinde KRS ile ilişkili oral kortikosteroid kullanımını dikkate almaktadır.

#### 2.22.3.1. SNOT-22

SNOT-22 anketi, KRS hastalarında yaşam kalitesini değerlendiren, birçok dilde geçerliliği kabul edilmiş, 22 maddelik, hastalığa özgü, sağlıklıyla ilişkili bir ankettir (bkz. 5.3.4.2). Van der Veen ve ark. EPOS kontrol kriterlerine göre kontrolün üç aşamasındaki SNOT-22 skorları arasında anlamlı farklılıklar göstermiştir.<sup>37</sup> Bu sonuçları doğrulamak için bu farklı skorlama sistemlerini karşılaştıran daha

fazla prospektif çalışmaya ihtiyaç vardır. KRS kontrol durumunu tahmin etme yeteneği göz önüne alındığında, SNOT-22'nin bazı değişkenlerinin, örn. kulak semptomları ve duygusal bozuklukların, hastalığa özgü olmadığını vurgulamakta yarar vardır.

### 2.22.3.2. GAÖ

GAÖ, rinologlar tarafından hem araştırmada hem de günlük uygulamada yaygın olarak kullanılmaktadır. Hastalar semptomlarının ciddiyetini 10 cm'lik bir ölçekte ölçekler; 0 hiç semptom(lar)ın olmaması ve 10 düşünülebilir en şiddetli semptomdur (bkz. 5.3.4.2).<sup>46</sup> Total nazal semptomlar için GAÖ, EPOS kılavuzlarına uygun olarak klinik uygulamada KRS'yi hafif, orta ve şiddetli hastalık olarak sınıflandırmak için kullanılmaktadır<sup>49</sup> ve ayrıca birkaç mobil sağlık uygulamasına dahil edilmiş ve geçerliliği kabul edilmiştir.<sup>42,50</sup>

Van der Veen ve ark. GAÖ skorlarını EPOS kontrol kriterleriyle karşılaştırmış, üç KRS kontrol kategorisi, ortalama toplam ve münferit GAÖ skorları açısından anlamlı farklılıklar gösterilmiştir, bu durum SNOT-22 skorları için de geçerlidir.<sup>37</sup> Bu çalışmada ilginç bir bulgu da sadece kontrol altında olmayan hastaların 5'ten yüksek GAÖ skorlarına sahip olmasıydı. Bu çalışmada, kontrol altında olmayan grubun toplam nazal semptomlar için ortalama GAÖ skoru 5,5 idi ki, bu KRS şiddetini sınıflandırmak için kullanılan eşik değeri ile karşılaştırıldığında nispeten düşüktü.<sup>35</sup> Bu bulgulara dayanarak, Doulaaptis ve ark. GAÖ TNSS için hastalık kontrol seviyesini tanımlamak üzere yeni eşik değerleri oluşturdu: İyi kontrol altında (GAÖ  $\leq 2$ ), kısmen kontrol altında (GAÖ  $> 2$  ve  $\leq 5$ ), kontrol altında değil (GAÖ  $> 5$ ).<sup>7</sup> Bu eşik değerleri kullanılarak hastaların %10'u iyi kontrol altında, %28,3'ü kısmen kontrol altında ve %61,7'si kontrol altında olmayan olarak sınıflandırıldı.<sup>40</sup>

Yakın zamanda, aynı eşik değerleri KRS kontrolünü değerlendirmek için mySinusitisCoach uygulamasında da kullanılmıştır.<sup>42</sup> Kullanım kolaylığı ve mobil sağlık uygulamalarında kullanılabilirliği göz önüne alındığında, GAÖ'nün hastalık şiddetinin değerlendirilmesinde, hastalığın izlenmesinde ve belki de hastalık kontrolünün değerlendirilmesindeki rolü önümüzdeki yıllarda daha da öne çıkabilir.

Bununla birlikte, KRS kontrolünün değerlendirilmesinde kullanımıyla ilgili olarak, GAÖ skorlarının ilaç kullanımı veya nazal endoskopik değerlendirme gibi herhangi bir objektif destekten yoksun, hasta tarafından bildirilen sonuçlar olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca, münferit semptomlar için belirtilen GAÖ skorları hastalık kontrolünü tahmin etmede eşit derecede yararlı olmayabilir; örneğin rinore, yüz ağrısı veya hiposmi birçok başka hastalıktan da kaynaklanabilir.

### 2.22.3.3. Diğer anketler

Yıllar içinde, KRS semptomları ve/veya bunların YK ve genel sağlık durumu üzerindeki etkilerini değerlendirmek için birçok başka anket kullanılmıştır (bkz. 5.3.4.2). Bunlar arasında Sinüs Kontrol Testi (SCT), 31 maddeli Rinosinüzit Sonuç Ölçütü (RSOM-31), 20 Maddeli Sino-Nasal Sonuç Testi (SNOT-20), Sinonazal anket (SNAQ-11) ve Rinosinüzit Özürlülük İndeksi (RSDI) 15 bulunmaktadır.

Bunlara ek olarak, 36 maddelik Kısa Form (SF-36), 12 maddelik

Kısa Form (SF-12) ve Avrupa-5 Boyut-5 Seviye (EQ-5D-5L) genel, sağlıkla ilişkili YK'yi değerlendirmek için tasarlanmış sağlık anketleridir ve bütün hastalıklarda kullanılabilir. SF-36 ayrıca van der Veen ve ark.'nın çalışmasında da kullanılmış, GAÖ ve SNOT-22 skorlarında olduğu gibi SF-36 skorları da EPOS KRS kontrol kriterlerine göre 3 kategoride karşılaştırıldığında anlamlı şekilde farklı bulunmuştur.<sup>37</sup>

### 2.22.4. Öneriler ve gelecekteki ihtiyaçlar

Total nazal semptomlar için ortalama 5,5 GAÖ skoru belirten van der Veen ve ark.'nın sonuçlarına dayanarak, EPOS2020 yönlendirme grubu, mevcut EPOS2012 kontrol kriterlerinin kontrol altında olmayan hasta sayısını olduğundan fazla gösterebileceğini düşünmektedir. Bu nedenle, araştırma amacıyla tüm semptomlar için tek bir GAÖ ölçeği kullanmanızı öneriyoruz: "rahatsız edici değil", "GAÖ  $< 5$ " ile ve "mevcut/bozulmuş" "GAÖ  $\geq 5$ " yerine kullanılabilir. Bu, alerjik rinitte semptom kontrolünü değerlendirmek için önerilen 5 veya daha fazla GAÖ skoru ile uyumludur.<sup>51</sup>

Bir hastanın kısmen kontrol edilmiş olarak sınıflandırılması için sadece bir özelliğin olması gerektiği, tekrar ele alınması gerektiğini düşündüğümüz başka bir şeydir. Bu, özellikle uyku bozukluğu ve/veya yorgunluk ve aynı zamanda daha az da olsa burun akıntısı, yüz ağrısı, koku kaybı ve hatta burun tıkanıklığı semptomlarının hepsi diğer hastalıklarla bağlantılı olabileceğinden, özellikle önemlidir. Van der Veen ve arkadaşlarının sonuçlarına dayanarak, bu kriterleri, semptomların KRS ile ilişkili olması gerekmesi şeklinde değiştirdik.<sup>37</sup> Örneğin, tipik bir migren baş ağrısı dikkate alınmamalıdır. Calus ve ark. ve van der Veen ve ark.'nın bildirdiği gibi ameliyattan sonra kontrol altında olmayan hastaların yüksek yüzdesini doğrulamak ve EPOS kriterlerinin tedaviye yanıtını daha iyi değerlendirmek için tercihan uzun takip içeren, yeni, büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.<sup>37,38</sup>

Bu çalışmalar, erkekler ve kadınlar, primer ve revizyon FESC geçiren hastalar arasındaki farklar kadar; farklı fenotipler, örneğin nazal polipli veya polipsiz, AR, astım, AERD; ve inflamatuvar örüntülere dayanan endotiplerin hastalık kontrolü (EPOS kriterlerine göre) açısından farklarını araştırmaya yardımcı olacaktır. Bu veriler muhtemelen kontrol altında olmayan hastalık riski taşıyan hastaları tahmin etmede değerli olacaktır.

### 2.22.5. Sonuç

Üçüncü EPOS güncellemesi 2012'de yayınlandığından beri, sadece birkaç çalışma hastalık kontrolünün değerlendirilmesi için önerilen kriterleri uygulamıştır, bu çalışmaların sonuçlarının da halen psikometrik geçerliliklerinin kanıtlanması gerekmektedir (iç tutarlılık, yanıt verilebilirlik ve bilinen grup farklılıklarını içerecek şekilde).

Hastalık kontrolü kavramının önemi göz önüne alındığında, hem klinik hem de araştırma açısından KRS'de hastalık kontrolünü değerlendirmek için hala bir altın standarda ihtiyaç vardır.

Önceki çalışmaların sonuçları ve bu belgede açıklanan gelecek için araştırma önerilerinin, mobil sağlık teknolojilerinin gelişimiyle birlikte, önümüzdeki yıllarda bu doğrulama sürecini kolaylaştırması ümit edilmektedir.

## Anahtar noktalar | EPOS 2012'den bu yana ne yenilikler var?

- EPOS2020'de kriterler, kontrol altında, kısmen kontrol altında ve kontrolsüz KRS'yi tanımlamak için revize edilmiştir.
- Üçüncü EPOS güncellemesi 2012'de yayınlandığından beri, sadece birkaç çalışma hastalık kontrolünün değerlendirilmesi için önerilen kriterleri uygulamıştır, bu çalışmaların sonuçlarının da halen psikometrik geçerliliklerinin kanıtlanması gerekmektedir (iç tutarlılık, yanıt verilebilirlik ve bilinen grup farklılıklarını içerecek şekilde).
- Hastalık kontrolü kavramının önemi göz önüne alındığında, hem klinik hem de araştırma açısından KRS'de hastalık kontrolünü değerlendirmek için hala bir altın standarda ihtiyaç vardır.
- Önceki çalışmaların sonuçları ve bu belgede açıklanan gelecek için araştırma önerilerinin, mobil sağlık teknolojilerinin gelişile birlikte, önümüzdeki yıllarda bu doğrulama sürecini kolaylaştırması ümit edilmektedir.

### Kaynaklar

- Lund VJ, Holmstrom M, Scadding GK. Functional endoscopic sinus surgery in the management of chronic rhinosinusitis. An objective assessment. *J Laryngol Otol* 1991;105:832-5.
- Lund VJ, Kennedy DW. Staging for rhinosinusitis. *Otolaryngol-Head Neck Surg*. 1997;117:S35-40. 3. Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis Executive Summary. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016;6:S3-S21.
- Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, et al. Rhinosinusitis: establishing definitions for clinical research and patient care. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:155-212.
- Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, et al. Rhinosinusitis: Developing guidance for clinical trials. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;135:S31-80.
- Gwaltney JM, Phillips CD, Miller RD, Riker DK. Computed Tomographic Study of the Common Cold. *N Engl J Med* 1994;330:25-30.
- Bhattacharyya N. Chronic rhinosinusitis: is the nose really involved? *Am J Rhinol* 2001;15:169-73.
- Van Crombruggen K, Van Bruaene N, Holtappels G, Bachert C. Chronic sinusitis and rhinitis: clinical terminology "Chronic Rhinosinusitis" further supported. *Rhinology* 2010;48:54-8.
- Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinol Suppl* 2012;23:3 p preceding table of contents, 1-298.
- Hsueh WD, Conley DB, Kim H, et al. Identifying clinical symptoms for improving the symptomatic diagnosis of chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2013;3:307-14.
- Hamizan AW, Azer M, Alvarado R, et al. The Distinguishing Clinical Features of Nonallergic Rhinitis Patients. *Am J Rhinol Allergy* 2019;33:524-30.
- Brandt D, Bernstein JA. Questionnaire evaluation and risk factor identification for nonallergic vasomotor rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96:526-32.
- Habib A-R, Campbell R, Kalish L, et al. The burden of chronic upper airway disorders in Australia: a population-based cross-sectional study. *Aus J Otolaryngol*; 2019, 2 28.
- Barham HP, Zhang AS, Christensen JM, Sacks R, Harvey RJ. Acute radiology rarely confirms sinus disease in suspected recurrent acute rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2017;7:726-33.
- Dietz de Loos D, Lourijen ES, Wildeman MAM, et al. Prevalence of chronic rhinosinusitis in the general population based on sinus radiology and symptomatology. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:1207-14.
- Rachelefsky GS, Goldberg M, Katz RM, et al. Sinus disease in children with respiratory allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1978;61:310-4.
- Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS, et al. Clinical practice guideline (update): Adult sinusitis. *Otolaryngol - Head Neck Surg* 2015;152:S1-S39.
- Seresirikachorn K, Snidvongs K, Chitsuthipakorn W, et al. EPOS2012 has better specificity compared to IDSA2012 for diagnosing acute bacterial rhinosinusitis. *Rhinology* 2018;56:241-4.
- Lim M, Lew-Gor S, Darby Y, Brookes N, Scadding G, Lund VJ. The relationship between subjective assessment instruments in chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 2007;45:144-7.
- Remenschneider AK, D'Amico L, Gray ST, Holbrook EH, Gliklich RE, Metson R. The EQ-5D: A new tool for studying clinical outcomes in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2015;125:7-15.
- van Oene CM, van Reij EJ, Sprangers MA, Fokkens WJ. Quality-assessment of disease-specific quality of life questionnaires for rhinitis and rhinosinusitis: a systematic review. *Allergy* 2007;62:1359-71.
- Bousquet J, Bachert C, Canonica GW, et al. Unmet needs in severe chronic upper airway disease (SCUAD). *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:428-33.
- Wise SK, Lin SY, Toskala E, et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2018;8:108-352.
- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2018 update). 2018. [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).
- Hens G, Hellings PW. The nose: gatekeeper and trigger of bronchial disease. *Rhinology* 2006;44:179-87.
- Global Atlas of Allergic Rhinitis and Chronic Rhinosinusitis. 2015. [http://www.eaaci.org/globalatlas/ENT\\_Atlas\\_web.pdf](http://www.eaaci.org/globalatlas/ENT_Atlas_web.pdf).
- Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N, Group AW, Organization WH. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2001;108:S147-334.
- Powe DG, Jagger C, Kleinjan A, Carney AS, Jenkins D, Jones NS. 'Entopy': localized mucosal allergic disease in the absence of systemic responses for atopy. *Clin Exp Allergy*; 2003;33:1374-9.
- Rondon C, Campo P, Togias A, et al. Local allergic rhinitis: concept, pathophysiology, and management. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1460-7.
- Hellings PW, Klimek L, Cingi C, et al. Nonallergic rhinitis: Position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2017;72:1657-65.
- Spergel JM, Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:S118-27.
- Ho J, Hamizan AW, Alvarado R, Rimmer J, Sewell WA, Harvey RJ. Systemic Predictors of Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2018;32:252-7.
- Nakayama T, Sugimoto N, Okada N, et al. JESREC score and mucosal eosinophilia can predict endotypes of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Auris Nasus Larynx* 2019;46:374-83.
- DelGaudio JM, Loftus PA, Hamizan AW, Harvey RJ, Wise SK. Central Compartment Atopic Disease. *Am J Rhinol Allergy* 2017;31:228-34.
- Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology* 2012;50:1-12.

36. Hellings PW, Fokkens WJ, Akdis C, et al. Uncontrolled allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: where do we stand today? *Allergy* 2013;68:1-7.
37. van der Veen J, Seys SF, Timmermans M, et al. Real-life study showing uncontrolled rhinosinusitis after sinus surgery in a tertiary referral centre. *Allergy* 2017;72:282-90.
38. Calus L, Van Bruaene N, Bosteels C, et al. Twelve-year follow-up study after endoscopic sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Clin Transl Allergy* 2019;9:30.
39. Vlamincx S, Vauterin T, Hellings PW, et al. The importance of local eosinophilia in the surgical outcome of chronic rhinosinusitis: a 3-year prospective observational study. *Am J Rhinol Allergy* 2014;28:260-4.
40. Doulaptsi M, Prokopakis E, Seys S, Pugin B, Steelant B, Hellings P. Visual analogue scale for sino-nasal symptoms severity correlates with sino-nasal outcome test 22: paving the way for a simple outcome tool of CRS burden. *Clin Transl Allergy* 2018;8:32.
41. Snidvongs K, Heller GZ, Sacks R, Harvey RJ. Validity of European position paper on rhinosinusitis disease control assessment and modifications in chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;150:479-86.
42. Seys SF, Bousquet J, Bachert C, et al. mySinusitisCoach: patient empowerment in chronic rhinosinusitis using mobile technology. *Rhinology* 2018;56:209-15.
43. Bousquet J, Clark TJH, Hurd S, et al. GINA guidelines on asthma and beyond. *Allergy: Eur J Allergy Clin Immunol* 2007;62:102-12.
44. Hopkins C, Hettige R, Soni-Jaiswal A, et al. Chronic Rhinosinusitis Outcome MEasures (CHROME), developing a core outcome set for trials of interventions in chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 2018;56:22-32.
45. Hopkins C, Gillett S, Slack R, Lund VJ, Browne JP. Psychometric validity of the 22-item Sinonasal Outcome Test. *Clin Otolaryngol* 2009;34:447-54.
46. Klimek L, Bergmann K-C, Biedermann T, et al. Visual analogue scales (VAS): Measuring instruments for the documentation of symptoms and therapy monitoring in cases of allergic rhinitis in everyday health care. *Allergo J Int* 2017;26:16-24.
47. Sedaghat AR, Hoehle LP, Gray ST. Chronic rhinosinusitis control from the patient and physician perspectives. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2018;3:419-33.
48. Toma S, Hopkins C. Stratification of SNOT-22 scores into mild, moderate or severe and relationship with other subjective instruments. *Rhinology* 2016;54:129-33.
49. Fokkens WJJ, Lund VJJ, Mullol J, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology* 2012;50:1-12.
50. Caimmi D, Baiz N, Tanno LK, et al. Validation of the MASK-rhinitis visual analogue scale on smartphone screens to assess allergic rhinitis control. *Clin Exp Allergy* 2017;47:1526-33.
51. Brozek JL, Bousquet J, Agache I, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:950-8.
52. Grayson JW, Hopkins C, Mori ES, B. Contemporary Classification of Chronic Rhinosinusitis: Moving beyond CRSwNP and CRSsNP. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2020; in press.



## 3. Akut ve kronik rinosinüzitin külfeti

### 3.1. Yaşam Kalitesi (YK)

#### 3.1.1 ARS'nin külfeti

Doğrudan ve dolaylı maliyetler üzerine rapor edilen sayısız çalışmalar olmasına rağmen, ARS'nin yaşam kalitesi üzerindeki etkisi az sayıda çalışmada ölçülmüştür. Bu durum, hastalık süresinin kısa olması ve hastaların genellikle hastalık öncesi sağlık durumlarına geri dönmeye bağlı olabilir. Semptomlar hakkında bilgi veren çalışmaların çoğu, ARS ve ABRS arasındaki ayrımı yapmakta başarısız olmuştur.

Eq-5D kullanılan, 150 ARS hastasının katıldığı prospektif bir çalışmada, hastaların %88'i ağrı ve rahatsızlık hissi bildirmiş, hastaların %43'ü ARS sürecinin başlangıcında günlük aktiviteleri gerçekleştirmede zorluk çekmiştir.<sup>1</sup> On beşinci günde hastaların sadece %31,5'i ağrı ve rahatsızlık bildirmiş ve %1,4'ü hariç tümü normal günlük aktivitelerine tamamen geri dönmüştür. Akut rinosinüzit tanısı konulan 1.585 yetişkin üzerinde yapılan bir çalışmada, en sık semptomların orta-ağır burun tıkanıklığı (%80,4), yüz ağrısı (%74,5), burun akıntısı (%70,4) ve baş ağrısı (%63,6) olduğu bulunmuştur.<sup>2</sup> Bu semptomların günlük yaşam (hastaların %71,6'sı), dinlenme (%63,1) ve mesleki/okul aktiviteleri (%59,2) üzerinde orta dereceden, çok anlamlı derecede etkisi olduğu belirtilmiştir. Buna karşılık hem ÜSYE hem de ARS'de çocuklardaki en yaygın semptom öksürüktü.<sup>3</sup>

EPOS 2012.<sup>4</sup> kriterlerine göre ARS tanısı konulan 2.610 hastanın olduğu prospektif bir çalışma, hastaları viral ARS (%36) ve postviral ARS (%63) olarak ikiye ayırmıştır. GAÖ kullanılarak başvurudaki semptomların şiddeti değerlendirildiğinde, hafif semptomlar %2, orta semptomlar %51 ve ağır semptomlar %44 olarak bildirilmiştir. Viral ve postviral gruplar arasında burun tıkanıklığı (%98 ve %97), burun akıntısı (%95 ve %94), yüz ağrısı ve yüzde basınç hissi (%76 ve %77) veya koku kaybı (%59 ve %63) arasında anlamlı fark bulunmamıştır. GAÖ kullanılarak başlangıç hastalık şiddeti gruplar arasında karşılaştırıldığında, farklılık izlenmemiştir (viral için 6,98, postviral için 7,13). SNOT-16 ile ölçülen hastalığa özgü başlangıç YK skoru, postviral grupta viral ARS grubuna göre (38,7 ve 36,0) istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuşsa da bu fark klinik olarak anlamlı değildir. SF-36 kullanılarak yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada, akut rinosinüziti olan hastaların (açıkça tanımlanmamış) kontrol grubuna kıyasla yaşam kalitelerinin bozulduğu, fakat kronik rinosinüzitli hastalar kadar ciddi şekilde etkilenmedikleri bulunmuştur.<sup>5</sup>

ARS'de kullanmak için hastalığa özgü, geçerli iki yaşam kalitesi aracı vardır. Akut Rinosinüzit Enstrüman Ölçeği (AREÖ), ARS'li hastalarda sağlıklı kontrollere göre önemli ölçüde daha yüksek skorlar gösterir. Başlangıçta bir kronik rinosinüzit kohortunda geliştirilmiş, RSSI-31 aracının bir türevi olan SNOT-16 da ARS'de kullanım için onaylanmıştır.<sup>6</sup>

#### 3.1.2. KRS'nin külfeti

KRS; sinonazal, otolojik, uykuya ilgili ve genel alanlarda çok çeşitli semptomlarla ilişkilidir. 'Kardinal' semptomlar burun tıkanıklığı ve

konjesyon, burun akıntısı (ön veya arka olabilir), koku duyusunda değişiklik, yüz ağrısı ve yüzde basınç hissi olarak kabul edilir.

Popülasyon çalışmaları, burun tıkanıklığı ve akıntı semptomlarının yaygın olduğunu göstermektedir. Birinci basamakta, seçilmemiş hastalarla yapılan bir araştırmada (Şekil 3.1.1.),<sup>7</sup> örneklenen yetişkinlerin %11,9'u rinosinüzit için EPOS kriterlerini karşılamıştır. Altı ay sonra tekrarlanan incelemede, grubun %4,7'sinde semptomların devam ettiği görülmüş<sup>8</sup> ve bu durum da KRS'nin varlığını düşündürmüştür.

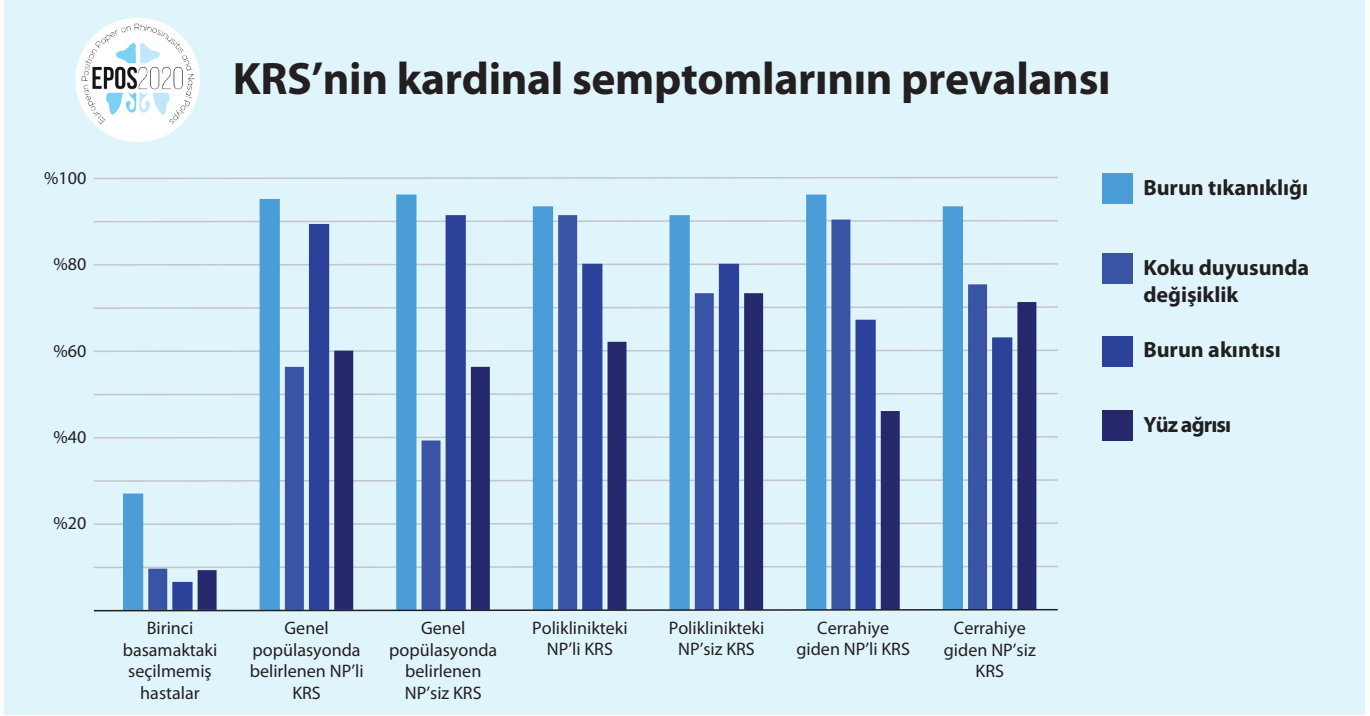
Genel popülasyonun rastgele bir örneğindeki KRS'yi tanımlamak için EPOS kriterlerini kullanmak ve böylece isteyerek burun tıkanıklığı ve/veya akıntısı olanları seçmek, kardinal semptomların yüksek prevalansı olduğunu gösterir; fakat birinci basamakta başarıyla tedavi edilen KRS hastalarının durumunun ciddiyeti hakkında sadece sınırlı bir fikir verir<sup>9</sup> çünkü seçim yanlılığı nedeniyle ikinci basamaktaki daha ciddi hastalar saptanacaktır.

Semptomların prevalansını ve şiddetini değerlendiren çalışmaların çoğu, ikinci basamağa yönlendirilen hastalarda veya sinüs cerrahisi geçiren hastalardaki sonuçları analiz etmekte, bu nedenle de birinci basamaktaki tedaviye daha dirençli semptomları olan hastaları seçmektedir. KBB polikliniklerinde görülen<sup>10</sup> ve sinüs cerrahisi planlanan<sup>11</sup> hastalara yapılan anketler, kardinal semptomların en şiddetli ve en yaygın belirtiler olarak raporlandığını göstermektedir. Burun tıkanıklığı ve koku/tat duyusunda değişiklik NP'li KRS'de hem en şiddetli hem de en belirgin semptomlarken, NP'siz KRS'de yüz ağrısı ve burun akıntısı, koku/tat duyusunda değişiklik kadar şiddetlidir ve burun tıkanıklığı yine en şiddetli semptom olarak belirtilmektedir (Şekil 3.1.1. ve 3.1.2.). Yorgunluk ve yorgun uyanma da oldukça yaygın ve rahatsız edicidir. Bir grup KRS hastasına (polip durumuna göre ayırt edilmemiş) ameliyat sonrası iyileşme için en önemli olduğunu düşündükleri semptomlar sorulduğunda, burun tıkanıklığı hastaların %93'ü tarafından "aşırı" veya "çok" önemli olarak derecelendirilmiş, bunu koku/tat semptomları, koyu burun akıntısı, burun sümürme ihtiyacı, postnazal akıntı ve uyku semptomları (%61-72 aralığında) takip etmiştir.<sup>12</sup>

KBB kliniklerine başvuran hastalarda kardinal semptomların varlığının pozitif prediktif değeri 39,9'dur; KRS tanısı için yüksek duyarlılığa sahiptir, ancak özgüllüğü düşüktür.<sup>13</sup> Benzer şekilde, sinojenik olmayan durumlar için BT görüntüleme uygulanan hastalar incelendiğinde, KRS semptomları bildirenlerin %50'sinde BT taramalarının normal olduğu bulunmuştur (Lund-Mackay=0).<sup>14</sup> BT görüntülemede asemptomatik değişiklikler sık görülür.<sup>14</sup> Hiposmi varlığı KRS için prediktif/öngören bir durumken,<sup>15</sup> yüz ağrısı negatif prediktif bir durumdur;<sup>16</sup> buna rağmen tek tek semptomlar KRS ve diğer durumları güvenilir bir şekilde ayırt etmek için kullanılamaz.

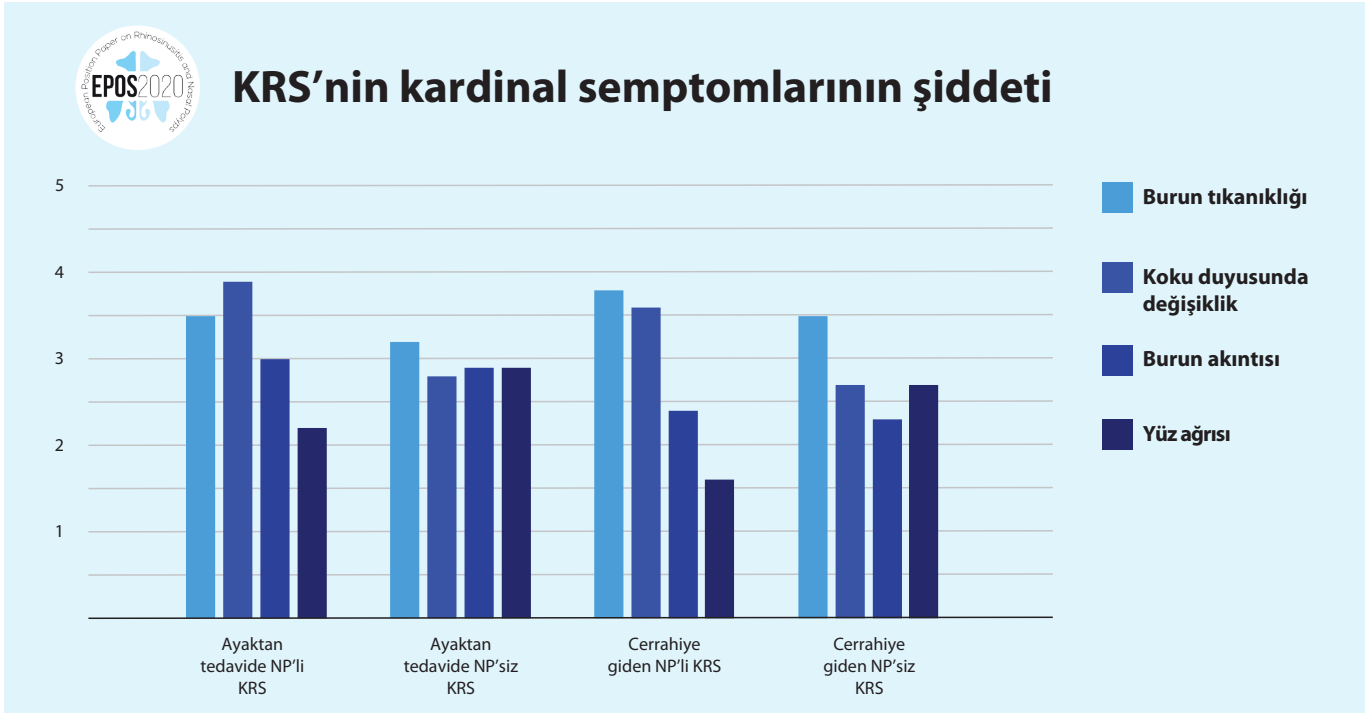
Gerçekte semptomların şiddet derecelendirmesi, üstünde çalışılan popülasyona yüksek oranda bağlıdır. Semptomların genel olarak ne kadar rahatsız edici olduğu sorulduğunda, genel popülasyon çalışmasında tanımlanan KRS hastaları, 0-10 aralığında bir GAÖ ölçeğinde NP'li KRS için ortalama 8,2 ve NP'siz KRS için ortalama

Şekil 3.1.1. Birinci basamakta seçilmemiş hastalarda, genel popülasyonda, ayakta tedavi gören ve ameliyat edilen KRS hastalarının kardinal semptomlarının prevalansı.



KRS, kronik rinosinüzit; NP'siz KRS, nazal polipsiz kronik rinosinüzit; NP'li KRS, nazal polipli kronik rinosinüzit.

Şekil 3.1.2. Ayakta tedaviye başvuran ve ameliyat olan hasta gruplarında KRS'nin kardinal semptomlarının şiddeti.



KRS, kronik rinosinüzit; NP'siz KRS, nazal polipsiz kronik rinosinüzit; NP'li KRS, nazal polipli kronik rinosinüzit.

7,8 puan vermişlerdir. İkinci basamakta cerrahi bekleyen hastaların ortalama semptom şiddeti skorları orta-şiddetli aralıkta rapor edilirken, ortalama SNOT-22 skoru 42,0 olup,<sup>17</sup> karşılaştırılan kontrol grubunun ortalama puanı 9,3'tür. Normal puanlar için bir eşik olarak ortanca olan 7,0 önerilmiştir; NP'siz KRS (44,2) hastalarının ameliyat öncesi başlangıç puanı NP'li KRS (41,0) ile karşılaştırıldığında daha yüksektir.

KRS'nin hastaların sağlıklı ilişkili yaşam kalitesini etkilediği gösterilmiştir. Sağlıklı kontrollerle KRS hastaları kıyaslandığında SF-36'nın tüm alanlarında önemli farklılıklar bulunur.<sup>19</sup> Bir dönem noktası olan makalelerinde, Gliklich ve Metson ilk önce KRS'nin küresel yaşam kalitesi üzerindeki etkisini göstermiş ve KRS'nin sosyal işlevsellik üzerinde anjina veya kronik kalp yetmezliğinden daha fazla etkisi olduğunu bulmuştur.<sup>20</sup> Daha yakın bir geçmişte, EQ-5D kullanılarak ölçülen sağlık yarar değerlerinin genel popülasyondan daha düşük olduğu ve astım gibi kronik hastalıklarla karşılaştırılabilir olduğunu göstermişlerdir.<sup>21</sup> Bu konu HBSÖ bölümünde daha ayrıntılı olarak tartışılmıştır (bkz. Bölüm 5.3.1.4.). Semptom şiddetinin cinsiyetten etkilendiği; kadınlarda, hastalığa özgü araçlarla veya SF-36 ya da Eq-5D gibi global ölçütlerde semptom şiddetinin daha yüksek olduğu ve yaşam kalitesinin daha fazla etkilendiği gösterilmiştir.<sup>19,21</sup> Komorbid depresif hastalık, KRS'ye özgü daha kötü hayat kalitesi ile ilişkilidir.<sup>22</sup> Semptom şiddeti kısmen hastalığın şiddeti ile belirlenebilir, fakat hastanın kendi özellikleri (cinsiyet, etnik köken, dini ve kültürel inançlar), beraberinde eşlik eden hastalıklar, sosyoekonomik faktörler ve aldığı yardımlar gibi dış faktörler ile de değişir. Bu, radyolojik evreleme ve semptom skorlarıyla tespit edilen durumlar gibi objektif veriler ile hasta puanlı hastalık şiddeti ölçekleri arasında sıkça görülen uyumsuzluğu açıklayabilir.<sup>23</sup>

### 3.2. Rinosinüzitin maliyeti

Rinosinüzitin sosyoekonomik etkisi ile ilgili araştırmalar yeni gelişen bir alandır. Özellikle NP'li/siz KRS, hem tıbbi hem de cerrahi tedavilerle ilgili uzun vadeli sonuçları olan, toplam maliyet, hasta üretkenliği ve kaliteli yaşam zamanı üzerindeki etkileri olan, sık görülen bir hastalıktır.<sup>24</sup> Toplam maliyetler genellikle direkt ve dolaylı maliyetler olarak ayrılır; direkt maliyetler öncelikle doktor ziyaretleri, ilaç reçeteleri ve cerrahi operasyon gibi geleneksel sağlık maliyetlerini ifade ederken, dolaylı maliyetler öncelikle işgücü kaybını ifade eder.<sup>25</sup> Konservatif tahminlere göre, KRS için ABD'de toplam maliyet yılda 30 milyar doları aşmakta ve bunun 20 milyar dolarını dolaylı maliyetler oluşturmaktadır.<sup>26</sup>

#### 3.2.1. Direkt maliyetler

##### 3.2.1.1. Kronik rinosinüzitin direkt maliyeti

2009 yılında Bhattacharyya, rinosinüzitin ekonomik yükü hakkında bir çalışma yayınladı.<sup>27</sup> Veriler 1997-2006 yılları arasında ABD'de Ulusal Sağlık Anket Araştırması'ndan elde edildi. Bir yıllık hastalık prevalansı, KRS'li hastaların dörtte birinin (%23) bir acil servise gittiğini, üçte birinin (%34) bir tıp uzmanına görüldüğünü, yarısından fazlasının (%56) sağlık hizmeti için yılda 500 dolar veya daha fazla harcama yaptığını gösterdi. Sağlık hizmeti harcamaları, rinosinüzitte diğer kronik hastalıklar olan peptik ülser, akut astım ve saman nezlesine göre daha yüksekti. Avrupa'da KRS'nin direkt

maliyetleri hakkında iki çalışma vardır; Wahid ve ark. bir yıllık süre için öngörülen birinci ve ikinci basamak masrafları için 2974 £ harcamayı, kontrol grubundaki 555 £ harcama ile karşılaştırmıştır, cepten harcanan miktar 304 £'e karşı 51 £ olarak rapor edilmiştir.<sup>28</sup> Lourijen ve arkadaşları NP'li KRS'li bir grup hasta için yıllık 1501 € doğrudan maliyet saptamışlardır.<sup>29</sup>

#### *Sağlık hizmeti harcamaları rinosinüzitte; diğer kronik hastalıklar olan peptik ülser, akut astım ve saman nezlesine göre daha yüksekti.*

KRS'nin direkt maliyeti enflasyonun oldukça üzerinde ve hesaplamaların çoğunun yapıldığı ABD'de daha da artıyor gibi görünüyor. Ray ve ark. 1999'da ABD'deki toplam direkt maliyetin yılda yaklaşık 6 milyar dolar olduğunu tahmin etmişlerdi.<sup>30</sup> Bhattacharyya 2011'de direkt maliyetlerin 8,6 milyar dolar olacağını tahmin etmişti.<sup>31</sup> Rudmik 2017'de, KRS'nin tüm direkt maliyetlerinin 10 ila 13 milyar dolara yükseldiğini tespit etti.<sup>26</sup>

#### *ABD'de KRS tedavisi için direkt maliyetler son yıllarda artmıştır ve şu anda yılda 10 ile 13 milyar dolar arasında veya hasta başına yılda 2.609 dolar kadardır.*

Toplam direkt maliyetler önemli olmakla birlikte, 2002 yılında Murphy ve ark. ABD'de KRS'li bir hastanın yıllık bireysel direkt maliyetini inceledi.<sup>32</sup> Bu hastalar, KRS olmayan hastalara göre polikliniğe %43, acil servise %25 oranında daha fazla başvurmuşlardı. KRS'li hastalara %43 oranında daha fazla reçete yazılmış, fakat bu hastalar daha az hastanede yatmışlardı. KRS'si olan bir hastayı tedavi etmenin direkt maliyeti yılda 2.609 dolardı ve bir yetişkinin ortalamasından %6 daha fazlaydı. Avrupa'da van Agthoven tarafından yapılan bir araştırmada, bir üniversite hastanesinde şiddetli kronik rinosinüzit nedeniyle tedavi edilen bir hastanın direkt maliyetlerinin yılda 1861 € olduğu tespit edildi.<sup>33</sup>

Nazal poliplerin direkt maliyetler üzerindeki etkisi de ilgi konusu olmuştur. İsveç'te Berggren, NP'li KRS'yi budesonid ve sonrasında endike ise sinüs cerrahisi ile tedavi eden bir senaryonun maliyetlerini, direkt cerrahi ve ardından verilen budesonid tedavisi ile karşılaştırdı.<sup>34</sup> Cerrahi müdahale için hasta hastaneye yatırılarak yapılan FESC, muayenehane ortamında sedasyon altında polipektomi veya muayenehane ortamında lokal anestezi altında polipektomi durumları karşılaştırıldı. NP'li KRS'nin budesonid ve ardından yapılan sinüs cerrahisi tedavisi senaryosu, tek başına nazal kortikosteroid tedavisinin yüksek başarısına bağlı (yıllık maliyetler 409-602 €), ameliyatla başlayan senaryolara göre anlamlı derecede ucuzdu: Lokal tedavide polipektomi için 67 €'dan, hastanede FESC yapılan hastalar için 976 €'ya kadar. ABD'de Bhattacharyya'nın 2009 yılındaki araştırması, KRS'deki nazal poliplerin ek hastalık külfeti hakkında değerlendirme sağlamıştır.<sup>35</sup> Hastalar Rinosinüzit Semptom Envanteri (Rinosinüzit kriterleri üzerine çalışma grubu), nazal endoskopi ve BT bulguları (Lund Mackay skoru) kullanılarak çalışmaya dahil edilmiştir. Üç grup oluşturulmuştur: Nazal polipsiz KRS (NP'siz KRS), ikinci olarak nazal polipli KRS (NP'li KRS) ve üçüncü olarak cerrahiden sonra

rekürren nazal polipleri olan KRS. Nazal polipli ve polipsiz gruplar fenotip olarak belirgin farklılık göstermesine rağmen, bu durum doktor vizitleri, harcamalar ve ilaç giderleri için ilk iki grup arasında anlamlı bir fark yaratmamıştır. Bununla birlikte, cerrahiden sonra rekürren polipleri olan son grupta toplam ilaç harcamaları için anlamlı bir farklılık vardır; bu grupta 866 dolarlık daha yüksek bir gider vardır, bu gider grup 1'de 570 dolar, grup 2'de ise 565 dolardır. Polipli hastalarda maliyet farklılıkları hakkındaki daha ileri çalışmalar 2019 yılında Bhattacharyya ve ark. tarafından 'Truven Health MarketScan US' veri tabanı kullanılarak yapılmıştır.<sup>36</sup> Yıllık artırımlı maliyetler NP'li KRS'li hastalar için KRS olmayanlara göre 11.507 dolar daha yüksekti. Fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi (FESC) geçiren, komorbid hastalıklardan astımı olan, oral kortikosteroid veya makrolid kullanan hastaların maliyeti, tüm NP'li KRS grubuna göre daha yüksekti. Bu çalışmaya genel olarak, biyolojik ilaçlarla tedavi edilen hastalar dahil edilmemiştir. Yazarlar klinik külfeti yüksek olan NP'li KRS'li hastaların maliyetinin NP'li KRS olmayan hastalarından daha yüksek olduğu sonucuna varmışlardır.

### *En yüksek direkt maliyetler ameliyat sonrası tekrarlayan polipozisli hastalar ile ilişkilidir.*

Artan direkt maliyetlerin değerlendirilmesi, KRS tedavisine doğrudan atfedilebilen maliyeti belirlemek için önemlidir. 2011 yılında bir değerlendirme, ABD'de KRS için artan sağlık hizmeti kullanımını ve harcamaları hesaplamıştır.<sup>31</sup> Hastaların verileri Tıbbi Harcamalar Panel Araştırması'ndan alınmıştır. Veriler, sağlık hizmetinden faydalanmak için KRS hastalarının KRS'si olmayanlara göre 3,5 ek muayenehaneye viziti yaptıklarını ve 5,5 ek reçete aldıklarını ortaya koymuştur. Sağlık hizmetlerinin bu ekstra kullanımı daha yüksek giderlere neden olmaktadır; bir KRS hastası toplam sağlık hizmeti harcamalarında 800 \$ artışa neden olmaktadır, bunun 346 \$'ı ( $\pm 130$  \$) muayenehanede yapılan sağlık hizmeti harcamaları, 397 \$'ı ( $\pm 88$  \$) ilaç harcamaları ve 90 \$'ı ( $\pm 24$  \$) kişinin kendi yaptığı harcamalardır.

### *KRS, hasta başına yıllık 2500 avroluk artan direkt sağlık harcamalarına yol açar.*

Sonunda ameliyat gerektiren ciddi KRS ile ilişkili direkt maliyetler ekstra ilgi görmüştür. Bhattacharyya ve ark. endoskopik sinüs cerrahisinden (ESC) bir önceki ve sonraki yılda KRS tedavi maliyetlerini bildirmişlerdir.<sup>37</sup> Veriler, 2003-2008 yılları arasındaki "Pazar İnceleme Ticari Talepler ve Karşılaşmalar Veri Tabanından elde edilmiştir. Nazal polipli hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmada sinüs ilişkili tüm sağlık hizmeti harcamaları toparlanmıştır (ilaç, operasyon giderleri, muayene ücretleri, radyoloji ve endoskopi ile tanısal değerlendirme). Sonuçlar, ESS'den önceki yılda giderlerin 2.499 dolara (2.341 \$ - 2.556 \$) tırmandığı ve cerrahiden 6 ay önce açık bir artış olduğunu göstermektedir; ilk üç ay 361 dolar ve son üç ay 1.965 dolar tutmaktadır. Bu durum, muayene ücretleri, tanısal araştırmalar ve ilaç kullanımındaki artış nedeniyle. Reçetelenen ilaçlardaki artışın en büyük nedeni daha fazla antibiyotik kullanımınıdır; ilk üç ayda 75 dolar olan maliyet, ikinci üç ayda 225 dolara çıkmaktadır. ESS prosedürü ve operasyondan sonraki 45 günlük periyodun

maliyeti 7.726 dolardır (7.554 \$ - 7.898 \$). ESS'den sonraki bir yılda giderler 885 dolar azalarak, yılda ortalama 1.564 dolara düşmektedir. Operasyondan sonraki ikinci yıl 446 dolar daha azalarak, yılda 1.118 dolara düşmektedir. Bu azalma çoğunlukla daha az doktor ziyareti yapılmasına bağlıdır, antiinflamatuvar ilaçların giderlerinde sadece minör bir azalma mevcuttur.

### *Endoskopik sinüs cerrahisi pahalıdır, ancak ameliyattan sonraki iki yılda, giderlerde bir düşmeye neden olur.*

KRS cerrahisi, yaşanan yere bağlı olarak, önemli bir direkt maliyet göstergesidir.<sup>37-39</sup> Literatür bilgilerine göre ABD'de ESS'nin direkt maliyetleri 8.500 ila 11.000 dolar arasında değişmektedir. Bununla birlikte, Kanada (3.700 \$), Tayvan (1.900 \$) ve Hindistan'da (1.100 \$) direkt maliyetler daha düşüktür; bu direkt maliyetlerin tümü 2016 yılındaki ABD dolarına göre hesaplanmıştır.

### *Tekrarlayan akut rinosinüziti olan hastaların ortalama direkt sağlık bakım maliyeti yılda 1.091 dolardır (ABD 2012).*

#### **3.2.1.2. Akut rinosinüzitin direkt maliyeti**

KBB uzmanları klinikteki zamanlarının çoğunu KRS'yi tedavi etmekle geçirirken, akut rinosinüzit hem non-rekürren (akut bakteriyel rinosinüzit, ABRS) hem de rekürren formlarda (rekürren akut sinüzit, RARS) ortaya çıkar.<sup>40</sup> RARS ile ilgili maliyetler hakkında çok daha az şey bilinmektedir. Anand, 2004'te ABD'de her yıl 20 milyon akut bakteriyel rinosinüzit vakası olduğunu tahmin etmiştir.<sup>41</sup> Bununla birlikte, RARS rinologlar tarafından daha sık tedavi edilir ve 3.000 yetişkinden 1'inin RARS'den muzdarip olduğu tahmin edilmektedir. Bhattacharyya'nın 2012 çalışmasına göre, bu hasta grubunun her yıl ortalama 5,6 sağlık ziyareti, 9,4 reçetesi (%40'ı antibiyotiktir) vardır. Hastaların sadece %20'sinde her yıl ya nazal endoskopi ya da BT taraması yapılmıştır, bu da muhtemelen hastaların sadece küçük bir kısmının şikayetleri için KBB uzmanlarını gördükleri anlamına gelmektedir. Rekürren ARS'li bir hastanın direkt sağlık harcamaları yılda ortalama 1.091 dolardır; 210 \$ antibiyotiklere, 452 \$ diğer sinüs ilişkili ilaçlara, 47 \$ görüntülemeye ve 382 \$ diğer ziyaret giderlerine harcanmıştır.

#### **3.2.2 ARS ve KRS'nin dolaylı maliyeti**

Direkt medikal giderlere ait çalışmalar, rinosinüzitin çok büyük bir sosyal ekonomik yükü olduğunu göstermektedir. İlgincidir ki rinosinüzitin dolaylı maliyetleri, direkt maliyetlerinden çok daha fazladır. Rinosinüzit hastalarının %85'inin çalışma yaşında olmasıyla (18-65 yaşları arasında), çalışılmayan günler (absenteizm) ve işte azalan üretkenlik (prezenteizm) gibi dolaylı giderler, hastalığın ekonomik yüküne anlamlı derecede katkıda bulunur.<sup>43</sup>

### *Rinosinüzit, ABD çalışanları içerisinde en çok maliyeti olan 10 sağlık durumundan birisidir.*

Goetzel ve ark. rinosinüzitin dolaylı giderlerini ölçmeye çalışmıştır.<sup>44</sup> 2003 yılında yapılan çalışmaları rinosinüzitin, ABD çalışanları içerisinde en çok maliyeti olan 10 sağlık durumundan birisi olduğunu göstermiştir. İşçinin sağlık sigortası, çalışmadığı günler ve kısa süreli özür lülük talepleri gibi sigorta taleplerini takip etmek için çok işverenli geniş bir veri tabanı kullanılmıştır. Hastalık epizodları çalışılmayan günler ve özür lülük talepleri ile ilişkilendirilmiş, bu şekilde absenteizm hastalıkla doğru bir şekilde korele edilmiştir. Büyük bir örnekleme (yaklaşık 375.000) işçi başına sinüzit için (akut ve kronik) yılda toplam sağlık hizmeti ödemesi 60,17 dolar olarak saptanmış, bunun %46'sı absenteizm ve özür lülüğün giderleri olarak bulunmuştur. Bu rakamlar işverenlere gelen maliyete yakındır, üçüncü kişiler için ortaya çıkan giderleri göz ardı etmektedir ve bu nedenle hastalığın toplam ekonomik yükünü aşırı derecede hafife almaktadır.

### *Dolaylı maliyetler, rinosinüzitin toplam maliyetlerinin çoğunluğunu oluşturur.*

Ray ve ark., 1994 Ulusal Sağlık Görüşme Anketi verileri ile sinüzit nedeniyle çalışılmayan iş günlerinin 12,5 milyon gün ve kısıtlanmış aktivite günlerinin 58,7 milyon gün olduğunu tahmin etmişlerdir.<sup>45</sup> 2003 yılında yaptıkları çalışmada, Bhattacharyya, 322 hastanın doldurduğu anketleri kullanarak KRS'nin direkt ve dolaylı giderlerini hesaplamıştır.<sup>46</sup> Olgular, hastalığın semptomlarını değerlendiren, ilaç kullanımını detaylandıran ve KRS'ye bağlanabilir çalışılmayan iş günlerinin miktarını belirten bir anket doldurmuşlardır. Raporun sonuçları KRS'yi tedavi etmenin hasta başına yılda toplam 1.539 dolar olduğunu, bunun %40'ünün çalışılmayan iş günlerine ait dolaylı giderlerden ortaya çıktığını, çalışılmayan iş günlerinin 322 hastalık bu örnekleme ortalama 4,8 gün (%95 GA, 3,4-6,1) olduğunu ortaya koymuştur. Bu çalışmayı 2009 ve 2012 yıllarında yapılan, yaklaşık 315.000 kişiyi içeren ve 1997 ve 2006 yılları arasındaki Ulusal Sağlık Görüşme Anketi verilerini kullanan bir çalışma takip etmiş ve sinüzitli hastaların yılda 5,7 iş gününde işe gitmediğini rapor etmiştir.<sup>27</sup> Bu kohort çalışmaları tüm KRS hastaları hakkında bilgi vermektedir ve bu

nedenle KBB uzmanlarına konsülte edilmeyen, daha az şiddetli hastalık formlarını da kapsar. Stankiewicz ve ark. KRS için cerrahi girişim uygulanan 56 hastalık bir popülasyonda absenteizm (yokluk) ve prezenteizm (verimsizlik) oranlarını rapor etmişlerdir. Cerrahiden önce, %6,5'lik bir absenteizm oranı (yani iş zamanının %6,5'inin kaçırılması) ve %36'lık bir prezenteizm (işteki etkinliğin düşmesi) bildirmişlerdir. Absenteizm ve prezenteizm rakamları birleştirildiğinde, çalışma grubunda %38'lik bir üretkenlik kaybı ortaya çıkmaktadır, ancak bu rakamın dolar olarak değeri konulmamıştır.<sup>47</sup> Bunu destekler şekilde Stull ve ark., sadece burun tıkanıklığının uyku bozukluğu, yorgunluk ve gündüz uykululukta artışa neden olarak, azalmış iş üretkenliğine katkıda bulunduğunu bildirmişlerdir.<sup>48</sup> Rubmik ve ark. 2014'te 55 hastada inatçı KRS'yi özel olarak değerlendirmiş ve bu daha şiddetli KRS formuna sahip hastaların yıllık ortalama absenteizm ve prezenteizmlerinin 25-39 gün olduğunu ve bunun da yılda hasta başına ortalama 10.000 doların üzerinde dolaylı maliyete neden olduğunu bulmuştur.<sup>49</sup> Genel olarak, ABD'de toplam dolaylı KRS maliyetinin yılda 20 milyar doları aşığı tahmin edilmektedir.<sup>26</sup>

Yıp, Kanada'da üçüncü basamak sağlık merkezindeki hastaların 12 aylık bir sürede ortalama 20,6 işgünü kaçırdığını bildirdi.<sup>50</sup> Avrupa'da Wahid yılda hasta başına kaçırılan iş günü sayısını yılda 18,7 olarak bildirdi.<sup>28</sup> Lourijsen toplam kaçırılan iş günü sayısını 10,6 gün, işle ilgili verimlilik kaybını 30,4 gün ve günlük ücret ödenmeyen iş üretkenliği kaybını 23,7 gün olarak bulmuştur; bunun da yılda hasta başına toplam dolaylı maliyeti 5.659 €'dur.<sup>29</sup>

### *Direkt maliyetlerin önemli bir bileşeni absenteizm ve prezenteizmden oluşmaktadır ve bu maliyetler ABD'de yılda 20 milyar doları aşmaktadır.*

Daha yeni veriler, kronik rinosinüzit tedavisinden sonra, üretkenlik maliyetlerinde semptom alanı ve ciddiyetine göre farklılıklar gösteren değişiklikler olduğunu ortaya koymuştur.<sup>51-56</sup> ESC adayı olarak kabul edilen, ancak medikal tedaviye devam etmeyi seçen hastalar ortalama üretkenlik ölçümlerinde iyileşme göstermezken, ESC'yi seçen hastalar üretkenlikte önemli iyileşme göstermiştir.

### **Kaynaklar**

1. Stjärne P, Odebäck P, Ställberg B, Lundberg J, Olsson P. High costs and burden of illness in acute rhinosinusitis: real-life treatment patterns and outcomes in Swedish primary care. *Primary Care Respiratory Journal* 2012;21:174-9.
2. Klossek JM, Mesbah K. Presentation and treatment of acute maxillary sinusitis in general practice: a French observational study. *Rhinology* 2011;49:84-9.
3. Shaikh N, Hoberman A, Kearney DH, et al. Signs and symptoms that differentiate acute sinusitis from viral upper respiratory tract infection. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:1061-5.
4. Jaume F, Quintó L, Albid I, Mullol J. Overuse of diagnostic tools and medications in acute rhinosinusitis in Spain: a population-based study (the PROSINUS study). *BMJ open* 2018;8:e018788.
5. Teul I, Zbislawski W, Baran S, Czerwinski F, Lorkowski J. Quality of life of patients with diseases of sinuses. *J Physiol Pharmacol* 2007;58 Suppl 5:691-7.
6. Garbutt J, Spitznagel E, Piccirillo J. Use of the modified SNOT-16 in primary care patients with clinically diagnosed acute rhinosinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;137:792-7.
7. Hirsch AG, Stewart WF, Sundaresan AS, et al. Nasal and sinus symptoms and chronic rhinosinusitis in a population-based sample. *Allergy* 2017;72:274-81.
8. Sundaresan AS, Hirsch AG, Young AJ, et al. Longitudinal Evaluation of Chronic Rhinosinusitis Symptoms in a Population-Based Sample. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:1327-35.e3.
9. Palmer JN, Messina JC, Bilech R, Grosel K, Mahmoud RA. A cross-sectional, population-based survey of U.S. adults with symptoms of chronic rhinosinusitis. *Allergy Asthma Proc* 2019;40:48-56.
10. Dietz de Loos DA, Hopkins C, Fokkens WJ. Symptoms in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. *Laryngoscope* 2013;123:57-63.
11. Abdalla S, Alreefy H, Hopkins C. Prevalence of sinonasal outcome test (SNOT-22) symptoms in patients undergoing surgery for chronic rhinosinusitis in the England and Wales National prospective audit. *Clin Otolaryngol* 2012;37:276-82.
12. Mattos JL, Rudmik L, Schlosser RJ, et al. Symptom importance, patient expectations, and satisfaction in chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2019;9:593-600.

13. Bhattacharyya N, Lee LN. Evaluating the diagnosis of chronic rhinosinusitis based on clinical guidelines and endoscopy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;143:147-51.
14. Dietz de Loos D, Lourijsen ES, Wildeman MAM, et al. Prevalence of chronic rhinosinusitis in the general population based on sinus radiology and symptomatology. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:1207-14.
15. Bhattacharyya N. Clinical and symptom criteria for the accurate diagnosis of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2006;116:1-22.
16. Hsueh WD, Conley DB, Kim H, et al. Identifying clinical symptoms for improving the symptomatic diagnosis of chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2013;3:307-14.
17. Hopkins C, Browne JP, Slack R, et al. The national comparative audit of surgery for nasal polyposis and chronic rhinosinusitis. *Clin Otolaryngol* 2006;31:390-8.
18. Gillett S, Hopkins C, Slack R, Browne JP. A pilot study of the SNOT 22 score in adults with no sinonasal disease. *Clin Otolaryngol* 2009;34:467-9.
19. Fu C-H, Huang C-C, Chen Y-W, Chang P-H, Lee T-J. Nasal Nitric Oxide in Relation to Quality-of-life Improvements after Endoscopic Sinus Surgery. *Am J Rhinol Allergy* 2015;29:e187-e91.
20. Gliklich RE, Metson R. The health impact of chronic sinusitis in patients seeking otolaryngologic care. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;113:104-9.
21. Remenschneider AK, Scangas G, Meier JC, et al. EQ-5D-derived health utility values in patients undergoing surgery for chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2015;125:1056-61.
22. Schlosser RJ, Gage SE, Kohli P, Soler ZM. Burden of illness: A systematic review of depression in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2016;30:250-6.
23. Hopkins C, Browne JP, Slack R, Lund V, Brown P. The Lund-Mackay staging system for chronic rhinosinusitis: How is it used and what does it predict? *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;137:555-61.
24. Rudmik L, Smith TL. Economic Evaluation of a Steroid-Eluting Sinus Implant following Endoscopic Sinus Surgery for Chronic Rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;151:359-66.
25. Caulley L, Thavorn K, Rudmik L, Cameron C, Kilty SJ. Direct costs of adult chronic rhinosinusitis by using 4 methods of estimation: Results of the US Medical Expenditure Panel Survey. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1517-22.
26. Rudmik L. Economic costs of Chronic Rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2017;17:20.
27. Bhattacharyya N. Contemporary assessment of the disease burden of sinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2009;23:392-5.
28. Wahid NW, Smith R, Clark A, Salam M, Philpott CM. The socioeconomic cost of chronic rhinosinusitis study. *Rhinology* 2020, 58, (in press).
29. Lourijsen ES, Fokkens WJ, Reitsma S. Direct and indirect costs of adult patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Rhinology* 2020, 58, (in press).
30. Ray NF, Baraniuk JN, Thamer M, et al. Healthcare expenditures for sinusitis in 1996: contributions of asthma, rhinitis, and other airway disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:408-14.
31. Bhattacharyya N. Incremental health care utilization and expenditures for chronic rhinosinusitis in the United States. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2011;120:423-7.
32. Murphy MP, Fishman P, Short SO, et al. Health care utilization and cost among adults with chronic rhinosinusitis enrolled in a health maintenance organization. Healthcare expenditures for sinusitis in 1996: contributions of asthma, rhinitis, and other airway disorders. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;127:367-76.
33. van Agthoven M, Uyl-de Groot CA, Fokkens WJ, van de Merwe JP, Busschbach JJV, Agthoven V. Cost analysis of regular and fluticasone treatment in patients with refractory chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 2002;40:69-74.
34. Berggren F, Johansson L. Cost effectiveness of nasal budesonide versus surgical treatment for nasal polyps. *Pharmacoeconomics* 2003;21:351-6.
35. Bhattacharyya N. Assessing the additional disease burden of polyps in chronic rhinosinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2009;118:185-9.
36. Bhattacharyya N, Villeneuve S, Joish VN, et al. Cost burden and resource utilization in patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyps. *Laryngoscope* 2019, 10.1002/lary.27852;lary.27852.
37. Bhattacharyya N, Orlandi RR, Grebner J, Martinson M. Cost burden of chronic rhinosinusitis: a claims-based study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;144:440-5.
38. Gross RD, Sheridan MF, Burgess LP. Endoscopic Sinus Surgery Complications in Residency. *Laryngoscope* 1997;107:1080-5.
39. Gliklich RE, Metson R. Economic implications of chronic sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;118:344-9.
40. Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH, et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016;6:S22-S209.
41. Anand VK. Epidemiology and economic impact of rhinosinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2004;113:3-5.
42. Bhattacharyya N, Grebner J, Martinson NG. Recurrent Acute Rhinosinusitis: Epidemiology and Health Care Cost Burden. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2012;146:307-12.
43. Blackwell DL, Collins JG, Coles R. Summary health statistics for U.S. adults: National Health Interview Survey, 1997. *Vital Health Stat* 10 2002;1-109.
44. Goetzel RZ, Hawkins K, Ozminkowski RJ, Wang S. The health and productivity cost burden of the "top 10" physical and mental health conditions affecting six large U.S. employers in 1999. *J Occup Environ Med* 2003;45:5-14.
45. Ray NF. Healthcare expenditures for sinusitis in 1996: contributions of asthma, rhinitis, and other airway disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:408-14.
46. Bhattacharyya N. The economic burden and symptom manifestations of chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol* 2003;17:27-32.
47. Stankiewicz JA, Lal D, Connor M, Welch K. Complications in endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis: a 25-year experience. *Laryngoscope* 2011;121:2684-701.
48. Stull DE, Roberts L, Frank L, Heithoff K. Relationship of nasal congestion with sleep, mood, and productivity. *Curr Med Res Opin* 2007;23:811-9.
49. Rudmik L, Smith TL, Schlosser RJ, Hwang PH, Mace JC, Soler ZM. Productivity costs in patients with refractory chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2014;124:2007-12.
50. Yip J, Vescan AD, Witterick IJ, Monteiro E. The personal financial burden of chronic rhinosinusitis: A Canadian perspective. *Am J Rhinol Allergy* 2017;31:216-21.
51. Rudmik L, Soler ZM, Smith TL, Mace JC, Schlosser RJ, DeConde AS. Effect of Continued Medical Therapy on Productivity Costs for Refractory Chronic Rhinosinusitis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;141:969-73.
52. Rudmik L, Smith TL, Mace JC, Schlosser RJ, Hwang PH, Soler ZM. Productivity costs decrease after endoscopic sinus surgery for refractory chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2016;126:570-4.
53. Luk L, Mace JC, Bhandarkar ND, Sautter NB. Comparison of electro-surgical plasma coagulation and potassium-titanyl-phosphate laser photocoagulation for treatment of hereditary hemorrhagic telangiectasia-related epistaxis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2014;4:640-5.
54. Beswick DM, Mace JC, Rudmik L, Soler ZM, DeConde AS, Smith TL. Productivity changes following medical and surgical treatment of chronic rhinosinusitis by symptom domain. *Int Forum Allergy Rhinol* 2018;8:1395-405.
55. Chowdhury NI, Mace JC, Smith TL, Rudmik L. What drives productivity loss in chronic rhinosinusitis? A SNOT-22 subdomain analysis. *Laryngoscope* 2018;128:23-30.
56. Smith KA, Rudmik L. Medical therapy, refractory chronic rhinosinusitis, and productivity costs. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2017;17:5-11.

## 4. Yetişkinlerde ve çocuklarda soğuk algınlığı ve rekürren ARS'nin de dahil olduğu akut rinosinüzitler

### 4.1. Akut rinosinüzitin (ARS) epidemiyolojisi

#### 4.1.1. Soğuk algınlığı, postviral rinosinüzit ve akut bakteriyel rinosinüzit

Birçok hasta, üst solunum yolu enfeksiyonları ile ilgili problemler için birinci basamak hekimlerine veya eczacılara başvurur. Bu hastalıkların çoğu kendi kendini sınırlar ve soğuk algınlığı olarak sınıflandırılabilir. Soğuk algınlığı, semptomları 10 günden az süren akut viral rinosinüzit (ancak 12 haftadan az) olarak tanımlanır (Şekil 4.1.1).

Semptomlar beş gün sonra artarsa veya semptomlar 12 haftadan az, 10 günden fazla sürerse, EPOS bunu akut postviral rinosinüzit olarak sınıflandırır. Akut rinosinüzitlerin sadece küçük bir kısmı bakteriyel kökenlidir. Aşağıdaki semptom/bulguların beş tanesinden en az üçünün bulunması, EPOS tarafından akut bakteriyel rinosinüzit olarak tanımlanır:

- Rengi değişmiş mukus
- Şiddetli lokal ağrı (çoğunlukla unilateral)
- Ateş > 38°C
- Yüksek CRP / ESR
- \*Çift hastalanma

Bu bölüm, farklı akut rinosinüzit (ARS) formları için epidemiyoloji ve predispozan faktörleri anlatmaktadır.

#### 4.1.2. Toplumda ARS insidansı

ARS, kesin insidansını tahmin etmek zor olan, sık görülen bir sorundur. Akut viral rinosinüzit (soğuk algınlığı) insidansı, daha önce açıklandığı gibi oldukça yüksektir<sup>1</sup>, Tablo 4.1.1 bu durumu özetlemektedir. Yetişkinlerin yılda iki ila beş kere viral ARS (veya soğuk algınlığı) atağı geçirdiği ve okul çağındaki çocukların yılda yedi ila on kere soğuk algınlığı geçirebileceği tahmin

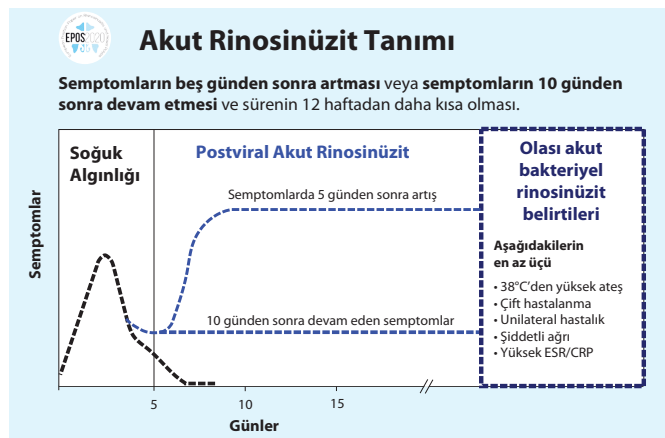
edilmektedir.<sup>1,2</sup> GA2LEN anketini kullanan güncel bir Hollanda merkezli makalede, Hollanda'daki üç farklı şehirde postviral ABRs ARS'ye işaret eden semptomların sıklığı %18 (%17-21) olarak tespit edilmiştir.<sup>3</sup> Viral üst solunum yolu enfeksiyonlarının yaklaşık %0,5-2'sine bakteriyel enfeksiyon eklenir (Şekil 4.1.2).<sup>1,4</sup>

#### 4.1.2.1. Akut bakteriyel rinosinüzit (ABRS) insidansı

ABRS'nin kesin insidansı bilinmemektedir. Tüm viral enfeksiyonlarının %0,5-2'sinden sorumludur.<sup>5</sup> Akut bakteriyel rinosinüzit gelişmesinin (post)viral ARS'nin bir komplikasyonu olduğunu varsaymak mantıklıdır; yakın tarihli bir çalışma, bu sonucu daha olası kılan faktörlerin bir derlemesini yapmıştır (Tablo 4.1.2).<sup>6</sup> ARS'nin süresini ve eşlik eden semptomların spektrumunu anlamak da önemlidir (Şekil 4.1.3). Semptomların çoğunun 7. güne kadar iyileştiği görülebilir, ancak burun akıntısı ve öksürük üç veya dört gün daha sürebilir (Şekil 4.1.3). Bununla birlikte, çoğu semptomun 5. güne kadar geçtiği ve genel olarak bu zamandan önce bakteriyel ve bakteriyel olmayanları ayırt etmenin imkansız olduğu açıktır, ancak 5. günden sonra semptomlarda ilerleme olması durumunda bakteriyel enfeksiyon olasılığı artar.<sup>6</sup> Ama yine de bazı rehberler, bakteriler eklenmeden önce semptomların daha uzun süre devam etmesi gerektiğini belirtmektedir.<sup>7</sup>

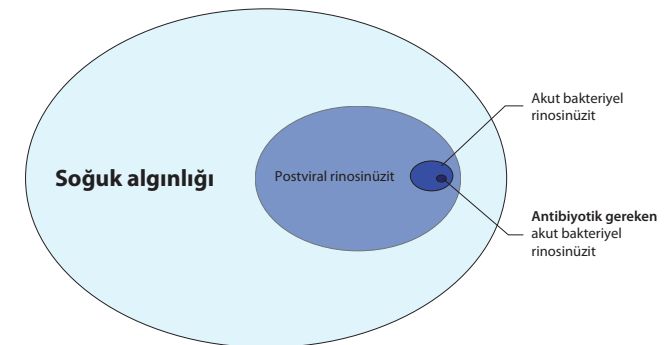
Yakın zamanda yapılan bir derleme ve meta analiz, bakteriyel enfeksiyon yüzdesinin daha önce düşünülenlerden biraz daha yüksek olduğunu öne sürmektedir, fakat derlemede radyolojik teşhis, patojen olmayan bakterilerle ilişkili anormal bulgular ve farklı düzeylerde enfeksiyon ya da kontaminasyona işaret edebilecek bakteriyel örnekleme tekniklerinin bu durumu karmaşık hale getirdiği kabul edilmektedir. Yazarlar, en katı klinik ve radyoloji kriterler uygulandığında bile, kültürlerin sadece %53'ünün patojen bakteriler için pozitif olduğunu bulmuştur. Yazarlar daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu belirtmiştir.<sup>8</sup>

Şekil 4.1.1. Akut rinosinüzit tanımı.



CRP, C-reaktif protein; ESR, Eritrosit sedimantasyon hızı.

Şekil 4.1.2. Farklı ARS çeşitlerinin insidansı: Soğuk algınlığı, postviral rinosinüzit ve akut bakteriyel rinosinüzit (ABRS). Antibiyotikler ABRS'li hastaların sadece küçük bir kısmında endikedir.



Tablo 4.1.1. Birinci basamak çalışmalarında akut rinosinüzitin (ARS) insidans ve prevalansı.

Çalışmanın yazarı, yıl	Kanıt	Çalışma tipi
Hoffmans 2018 <sup>3</sup>	EPOS kriterlerine göre (postviral ve ABRs) ARS prevalansı %18 (% 17-21)	Prospektif popülasyon çalışması
Hoffmans 2015 <sup>17</sup>	Hollanda'da birinci basamakta (akut) rinosinüzit insidansı yılda 18,8/1000 hasta	Retrospektif birinci basamak morbidite kaydı
Uijen 2011 <sup>374</sup>	2002-2008 yılları arasında akut rinosinüzit insidansı: 0-4 yaş: Tüm yıllarda yılda 2/1.000 5-14 yaş: 2002'de 7/1000, 2008'de 4/1.000'e düşüyor (p<0,001) 12-17 yıl: Tüm yıllarda yılda 18/1.000	Retrospektif popülasyon çalışması
Oskarsson 2011 <sup>375</sup>	ARS insidansı yılda 100 kişi başına 3,4 vaka veya akut rinosinüzit nedeniyle AH'yi ziyaret eden 29,4 hastanın 1'i	Retrospektif popülasyon çalışması
Wang 2011 <sup>176</sup>	ARS'li hastaların %6-10'u AH, kulak burun boğaz uzmanı veya pediatri polikliniklerine başvuruyor	Çok uluslu anket araştırması
Bhattacharyya 2011 <sup>31</sup>	2003-2008 döneminde rekürren akut rinosinüzit için nokta prevalansı % 0,035.	Retrospektif kohort çalışması
Meltzer, Kaliner, Kaliner 2011, 1997, 1997 <sup>168, 376</sup>	Amerika Birleşik Devletleri'nde rinosinüzitten etkilenen her yedi erişkinden biri	Rehber
Neumark 2009 <sup>45</sup>	Solunum yolu enfeksiyonu konsültasyonlarının %7,5'i (veya her 13,3'te 1) sinüzite bağlandı. Tüm birinci basamak konsültasyonlarına yayıldığında, her 1.000 hastada 19,3 konsültasyon sinüzit ile ilişkilendirildi	Prospektif popülasyon çalışması
Bhattacharyya 2009 <sup>50, 377</sup>	1997-2006 yılları için sinüzitin (tüm formlar) 1 yıllık prevalansı %15,2 idi	Retrospektif kohort çalışması
Fokkens 2007 <sup>378</sup>	1999 yılı için Hollanda popülasyonunun %8,4'ü en az bir kez akut rinosinüzit atağı bildirdi	Rehber
van Gageldonk-Lafeber 2005 <sup>15</sup>	2000-2003 yıllarında akut solunum yolu enfeksiyonları (ARS dâhil) yılda 1.000 hasta için 54,5 vaka veya her 18,3 konsültasyonda 1 idi	Prospektif vaka-kontrol çalışması
Cherry 2005 <sup>379</sup>	Amerika Birleşik Devletleri'nde üst solunum yolu enfeksiyonları üçüncü en sık birinci basamak konsültasyon nedenidir, bunun üçte biri ARS'ye bağlanabilir	Ulusal Anket
Louie 2005 <sup>380</sup>	Ocak -Mart 2002'de Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmada, daha önce sağlıklı olan hastaların %9'u ARS ile başvurdu	Prospektif çalışma
Varonen, Rautakorpi 2004, 2001 <sup>381, 382</sup>	1998-1999 yıllarında, hastaların %12'si ARS tanısı aldı. Bu periyotta enfeksiyon nedeniyle yapılan konsültasyonların (tüm sebeplerle) %12'si ARS ile ilişkilendirildi	Kesitsel çok merkezli epidemiyolojik anket
Bachert 2003 <sup>2</sup>	Almanya'da Temmuz 2000 - Haziran 2001 tarihleri arasında tanımlanan 6,3 milyon münferit ARS tanısı, 8,3 milyon reçete ile sonuçlandı	Derleme

ABRS, akut bakteriyel rinosinüzit; ARS, akut rinosinüzit; AH, Aile hekimi.

Şu çok açıktır ki bakteriyel rinosinüzite, hem teşhis araçlarının fazla kullanılması hem de 1. günde başlayan ve %60'a varan antibiyotik kullanımı ile büyük ölçüde gereğinden fazla ve sık tanı konulur.<sup>9-11</sup> Ayrıca antibiyotiklerin erken kullanımının ARS komplikasyonlarının gelişimi üzerinde çok az etkisi vardır veya hiç etkisi yoktur.<sup>12-14</sup>

### 4.1.3. ARS'de sağlık talebi

Soğuk algınlığı ve postviral rinosinüziti olan hastalar genellikle kendi aile hekimlerine (AH) başvururlar.

Üç yıllık bir vaka kontrol çalışmasında, Hollanda popülasyonunda, van Gageldonk-Lafeber yılda 900.000 hastanın (545/10.000) akut solunum yolu enfeksiyonu için birinci basamaktaki hekimlerine başvurduğunu ve en yaygın etiyolojinin viral enfeksiyon olduğunu bildirmiştir.<sup>15</sup>

ABD'de 2000-2009 yılları arasında, yetişkinler arasında yapılan tüm poliklinik ziyaretlerinin %0,5'inde (%95 güven aralığı (GA), %0,4- %0,5) akut rinosinüzit teşhis edilmiştir ve ortalama 1.000 hasta başına 19,4 ziyaret (%95 GA, 16,5-22,3) bulunmuştur; bu durum çalışma süresi boyunca değişmemiştir.<sup>16</sup> Hollanda'da yapılan yakın tarihli bir çalışmada iki farklı pratisyen hekimlik arşivi kullanılarak

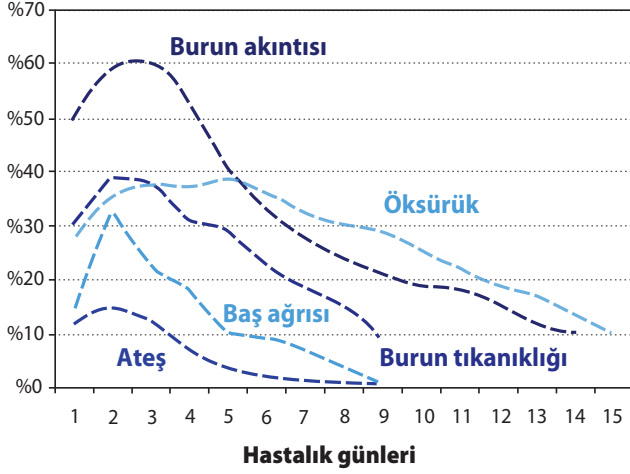
benzer bir veri bulunmuştur; yılda her 1.000 hasta başına akut rinosinüzit için konsültasyon insidansı 18,8-28,7'dir. Bu kayıtlar ARS ve KRS arasında net bir ayrım yapmadığı için bu konsültasyonların bir kısmı KRS için olabilir. Vakaların %90'ından fazlasına reçete yazılmıştır.<sup>17</sup>

Küresel bir analiz, gelişmekte olan ülkelerde tanımlanmamış Üst Solunum Yolu Enfeksiyonunun (ÜSYE) en sık konsültasyona sebep olan hastalık olduğunu ve konsültasyon için ikinci en sık neden olduğunu ortaya koymaktadır. Aksine, hastalar akut rinosinüziti tıbbi yardım aramanın en yaygın on üçüncü nedeni olarak değerlendirirken, bu durum klinisyenler tarafından belirtilmemiştir.<sup>18</sup> Avustralya'da birinci basamak bakımı ile ilgili oldukça ayrıntılı bir çalışma akut/kronik rinosinüzitin toplam problemlerin %0,8'ini oluşturduğunu, ancak konsültasyonların %1,3'ünde karşılaşıldığını göstermiştir (birinci basamak hastaları sıklıkla birden fazla şikayetle başvurmaktadır).<sup>19</sup>

Bununla birlikte, prevalans konusunda kesin olmak zordur: Tanı kriterleri yerden yere ve çevreden çevreye göre değişir. Birinci basamak, doğası gereği akut solunum yolu enfeksiyonu olan hastaların büyük çoğunluğunu görür, ancak akut ve kronik sinüzit



Şekil 4.1.3. Soğuk algınlığı semptomları.



Tablo 4.1.2 Akut bakteriyel rinosinüzitte predispozan faktörler.

**Dental:** Enfeksiyonlar ve işlemler

**İyatrojenik nedenler:** Sinüs cerrahisi, nazogastrik tüpler, nazal tamponlar, mekanik ventilasyon

**İmmün yetmezlik:** HIV enfeksiyonu, immüno globülin eksiklikleri, siliya motilite bozuklukları: Sigara içimi, kistik fibrozis, Kartagener sendromu, immotil siliya sendromu

**Mekanik obstrüksiyon:** Nazal septum deviasyonu, nazal polipler, orta konka hipertrofileri, tümör, travma, yabancı cisim, granülomatöz polianjit

**Mukozal ödem:** Geçirilmiş viral üst solunum yolu enfeksiyonu, alerjik rinit, vazomotor rinit

arasında ayırım yapılmadığında tanı girilmesi ve sonraki kodlama her zaman doğru değildir.<sup>17</sup> Benzer şekilde, akademik merkezlere başvuran hastalarda muhtemelen daha titiz bir tanı yaklaşımından dolayı daha düşük tanı oranları olduğu görülmektedir.<sup>20</sup> Bu nedenle, herhangi bir insidans veya prevalans tahmini, rutin klinik bakım sağlarken retrospektif olarak toplanan veya prospektif olarak toplanan verilerin incelenmesi anlamına gelmektedir.

Yakın tarihli bir çalışma, hem virüs prevalansının, hem de iklim faktörlerinin influenza tipi hastalık ekspresyonunu etkilediğini ve hastalığın ortaya çıkış sayılarının değişkenliğindeki dalgalanmaların beklenebileceğini düşündürmektedir.<sup>21</sup> Reçete yazma alışkanlıkları üzerine yapılan çalışmalar da ARS'li hastaların tıbbi tedavi almasının genel popülasyondaki gerçek sıklığına ışık tutabilir. Üç milyon yedi yüz bin hastayı içeren retrospektif bir çalışma, 74.359 hastanın iki yıllık bir süre içinde ARS için konsülte edildiğini ve konsültasyon oranının yıllık nüfusun %1'i olduğunu ortaya koymuştur.<sup>22</sup> Avustralya'da 856 birinci basamak stajyerinin longitudinal çalışmasında (169.303 sorun/teşhis ile 108.759 bireysel konsültasyon) tüm problemlerin %0,9'unda veya bireysel konsültasyonların %1,39'unda akut rinosinüzit saptanmıştır.<sup>23</sup>

İki İskandinav ülkesi, iki Baltık ülkesi ve iki Latin Amerika ülkesinden aile hekimlerinin kesitsel bir çalışmasında, Ocak 2008'de üç hafta boyunca solunum yolu enfeksiyonu (SYE) olan hastalar çalışmaya alındı. Toplamda 618 pratisyen hekimin kayıtlı 33.273 SYE hastasının 1.150'si (%3,46) EPOS tarafından tanımlandığı şekliyle akut postviral veya akut bakteriyel rinosinüziti olduğu düşünülmüştür. Akut rinosinüzitli hastaların %50'sinden fazlasında semptomlar 5 günden daha kısa süredir vardı ve çoğu hastanın ateşi yoktu.<sup>24</sup> Teşhis oranlarındaki büyük değişkenlik; coğrafi faktörler, sağlık hizmetlerine erişim maliyeti ve kolaylığı, farklı ülkelerdeki tanılma normları, hastanın beklentileri, endişeleri, merakları veya inançları ve klinik deneyime de işaret edebilir.<sup>24</sup> Bu sorun, özellikle migren baş ağrılarıyla ilgili olarak yanlış tanı ile daha da karmaşıklaşır ve kafa karıştırır.<sup>25-27</sup>

#### 4.1.4. Sonuç

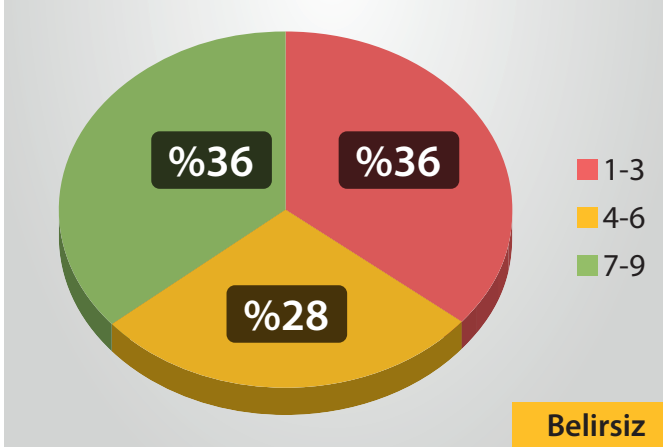
Özetle, ARS prevalansını kesin olarak değerlendirmek zordur. Viral ARS (soğuk algınlığı) çok yaygındır ve yetişkinlerin iki ila beş, okul çağındaki çocukların yılda yedi ila 10 atak geçirebileceği tahmin edilmektedir. Ulaşılabilen tek prospektif çalışmada EPOS tanımlı postviral ARS (ve ABRS) prevalansı %18'dir<sup>3</sup> ve ARS'nin (postviral ve ABRS) birinci basamaktaki konsültasyonların %1-2'sinden sorumlu olması muhtemeldir. Dikkatli bir şekilde kurgulanmış prospektif epidemiyolojik çalışmalar, doğru ARS tanısı ile ARS'nin gerçek yükünün tablosunu daha net verebilir.

#### 4.2. Rekürren ARS (RARS)

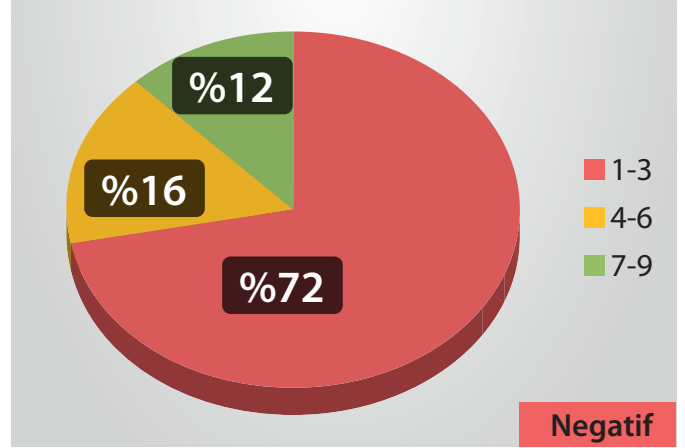
RARS, semptomsuz aralıklarla yılda  $\geq 4$  atak olarak tanımlanır.<sup>7,28-30</sup> Her atak akut postviral (veya bakteriyel) rinosinüzit kriterlerini karşılamalıdır. Rekürren ARS, ARS ve KRS'den farklı bir şekilde düşünülebilir. 2003-2008 yılları arasında 13,1 milyon hasta için tıbbi bir veri tabanından veriler kullanılarak, tekrarlayan ARS'nin nokta prevalansının %0,035 olduğu ve ARS'den oldukça düşük olduğu bildirilmiştir.<sup>31</sup> Bununla birlikte, Hoffmans ve ark.'nın bir çalışmasında, pratisyenlere başvuran 5.574 ARS hastasından sadece 4'ü bu sınıflandırmaya uygundur.<sup>17</sup> RARS'ın bir akut veya KRS formu olarak kabul edilip edilmeyeceği hakkında daha fazla tartışmaya gerek vardır.

Lee ve ark.<sup>32</sup>, RARS söz konusu olduğunda teşhis zorluğunun altını çizmiştir; bunun nedeni, farkındalığın görece eksikliği ve aynı zamanda farklı sağlık hizmeti sağlayıcılarının sporadik tanısından kaynaklanmaktadır. Çoğu zaman endoskopik muayene normaldir ve BT görüntülerinde sinüslerde belirgin mukozal kalınlaşma görülmez.<sup>33</sup> EPOS 2020 yönlendirme grubu, RARS tanısı düşünülmeden önce endoskopi ve/veya BT taraması ile en az bir viral ARS tanısının kanıtlanmış olmasını tavsiye eder (Şekil 4.2.1.-4.2.5.).

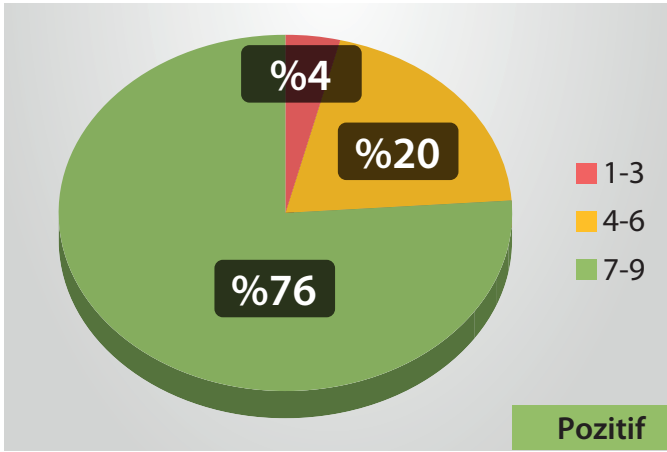
Şekil 4.2.1. Delphi: Rekürren akut rinosinüzit tanısında tek başına hikayeye güveniyor musunuz?



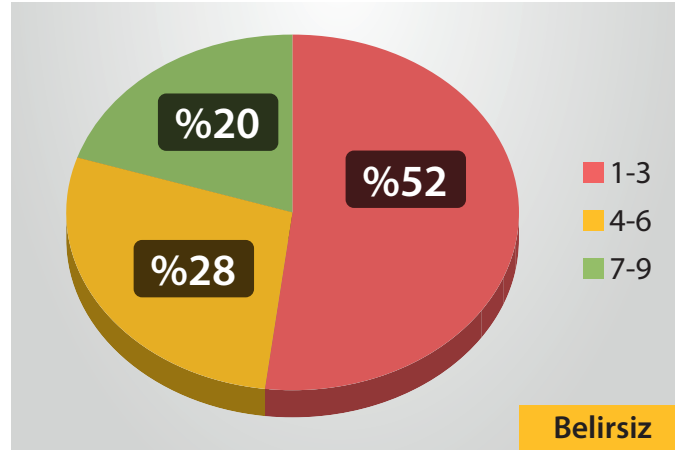
Şekil 4.2.3. Delphi: Rekürren akut rinosinüzit tanısında: Akut atak sırasında (veya kısa bir süre sonra) endoskopi yapılmadıysa hastayı sinüs BT ile değerlendirmek gerekli midir?



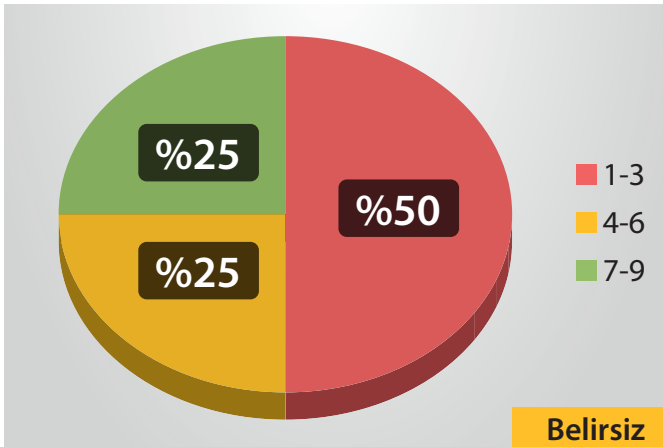
Şekil 4.2.2. Delphi: Rekürren akut rinosinüzit tanısında: Hikaye + pozitif objektif bulgular, yani endoskopi ve/veya BT'ye güveniyor musunuz?



Şekil 4.2.4. Delphi: Rekürren akut rinosinüzit tanısında: Akut atak sırasında (veya kısa bir süre sonra) endoskopi yapılmış ve normale hastayı sinüs BT ile değerlendirmek gerekli midir?



Şekil 4.2.5. Delphi: Rekürren akut rinosinüzit tanısında: Akut atak sırasında (veya kısa bir süre sonra) endoskopi yapılmış ve bulgular normal değilse, hastayı sinüs BT ile değerlendirmek gerekli midir?



### 4.3. ARS ve RARS ile ilişkili faktörler

ARS'yi etkileyen birçok faktör var gibi görünmektedir ve ARS'den muzdarip birçok insanda birden fazla faktör olması muhtemeldir. Hollanda'da yapılan yakın tarihli bir anket çalışmasında, ARS olasılığının artmasına neden olan faktörler şunlardı: Doktor tanılı KRS, alerjik rinit, kadın cinsiyet, egzama, kaşıntılı döküntüler ve sigara kullanımı. Yaşın artması, koruyucu bir faktördü.<sup>3</sup> Hollanda'da beyaz olmayan ırkın da koruyucu bir faktör olduğu bulunmuştu,<sup>3</sup> ancak bu durum diğer faktörlere de bağlıdır; örneğin ABD'de yapılan bir çalışmada beyaz ırkın koruyucu olduğu bildirilmiştir,<sup>34</sup> bu durum risk faktörlerinin farklı yerlerde farklı etkileri olduğunu düşündürmektedir. RARS'ın predispozan faktörleri hakkında sınırlı kanıt vardır,<sup>35</sup> ancak epizotların çoğunun viral ARS'yi takip ettiği ve bazı hastaların immün yetmezliğinin olduğu,<sup>36,37</sup> çoğu zaman IgA eksikliği ve yaygın değişken immün yetmezlik olduğu görülmektedir.<sup>38-40</sup>

### 4.3.1. Çevresel maruziyetler

Hollandalı nüfusta 2000 ile 2003 yılları arasında eşleştirilmiş vaka kontrolü kullanılarak yapılan bir çalışmada, van Gageldonk-Lafeber ve ark.<sup>41</sup> kişinin ev içi veya çevresinde solunum şikayetleri olan birey(ler)le temasının, pratisyen hekimlere akut solunum yolu enfeksiyonu ile başvurmaları açısından bağımsız bir risk faktörü olduğunu rapor etmişlerdir (sırasıyla düzeltilmiş OR=1,9 ve düzeltilmiş OR=3,7). Aksine, evlerinde nem ve küf bulunan veya pasif içici olarak sigara dumanı maruziyeti olan orta öğretimdeki çocukların aile hekimi ziyaretleri, evlerinde nem, küf ve pasif sigara dumanı maruziyeti olmayanlara göre daha az olma eğilimindedir. Evdeki artmış nem sinüzit ile ilişkilendirilmiş, küf ilişkilendirilmemiştir.<sup>42</sup> ARS görülmesinde mevsimsel değişiklikler bildirilmiştir. Bu elbette beklenen bir durumdur ve akut rinosinüzit de dahil olmak üzere üst solunum yolu enfeksiyonlarının en yaygın nedeni olduğu için aşırı detaylandırılması gerekmeyen yaygın bir bilgidir.<sup>43</sup> Açık olan şudur ki hava durumlarının gittikçe değişken hale gelmesi, şu anda tanımlanmış risk faktörlerinin çoğunu etkileyecektir.<sup>21,44</sup>

Bir solunum yolu enfeksiyonları çalışmasında Neumark ve ark., 1999'dan 2005 yılına kadar görülen sinüzit insidans hızında mevsimlere göre değişimler olduğunu raporlamış ve her yılın ilk çeyreğinde artış gözlendiğini bildirmişlerdir.<sup>45</sup> Akut solunum yolu hastalıkları için van Gageldonk-Lafeber ve ark., 2000'den 2003 yılına kadar olan dönem için Neumark'ın bulgularına benzer şekilde mevsimsel değişimler rapor etmişlerdir.<sup>15</sup> van Gageldonk-Lafeber ve ark., Temmuz'dan Eylül ayına kadar olan süreyle kıyasladıklarında göreceli olarak akut solunum yolu hastalığı gelişmesinin riskini, Ocak'tan Mart ayına 2,9 (%95 GA: 2,8-3,0), Ekim'den Aralık ayına 1,8 (%95 GA:1,7-1,9) ve Nisan'dan Haziran ayına 1,4 (%95 GA: 1,3-1,5) olarak bildirmişlerdir. ARS'nin komplikasyonlarını inceleyen çalışmada Babar-Craig ve ark., hastaların %69'unun Kasım ayından Nisan ayına kadar olan kış döneminde başvurduklarını belirtmişlerdir.<sup>12</sup> KRS akut alevlenmeleri<sup>46</sup> ve üst solunum yolu enfeksiyonları<sup>47</sup> için de benzer paternler rapor edilmiştir. İklim değişikliklerinin ARS gibi yüzde ağrıyı tetiklediği bildirilmiştir. Çinok (Chinook) veya Fön (Föhn) rüzgarları, hızlı hareket eden ılık, yüksek basınçlı rüzgarın özel bir alana girdiği bir hava olayıdır. Çinok sırasında oluşan basınç değişiklikleri, rinosinüzit ağrısında hissedilen gibi bir yüz ağrısını tetikleyebilir. Rudmik ve ark., kontrollere kıyasla, konka büllöza ve sfenoetmoid hücre (Onodi hücresi; p=0,004) ve daha büyük maksiller sinüs boyutu (sağ, p=0,015; sol, p=0,002) varlığının hepsinin Çinok baş ağrısı ile ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir.<sup>47,48</sup> Bununla birlikte, Lund-Mackay skoru kontrol grubunda daha yüksek olduğu için yazarlar, KRS'nin Çinok ile ortaya çıkan baş ağrısı ile ilişkili olmadığı sonucuna varmışlardır. Hava kirliliği maruziyeti,<sup>49-51</sup> farmakolojik ürünlerin hazırlanmasında kullanılan iritanlar,<sup>52</sup> fotokopi çekimi<sup>53</sup> ve orman yangını dumanının<sup>54</sup> tümünün ARS semptomları prevalansında artış ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. ARS'nin mevsimsellik açısından önemi, özellikle kış aylarında KRS'nin ARS'ye yakınlık yaratması, ancak bahar aylarında KRS'si olmayanlarda ARS'nin daha yaygın olmasıdır.<sup>55</sup> Bu çalışma ayrıca daha önce KRS öyküsü olmayanlarla geçmişte ve şimdi KRS öyküsü olanları karşılaştırmış, daha önce hiç görülmemiş bir insidans gradyanı göstermiştir; hiç sigara içmemişler ve eski

sigara içicileri (1,01), hala sigara içenler (1,53), astım semptomları, saman nezlesi olanlar (1,36), migren (1,55), anksiyete (0,96-1,29), sinüs cerrahisi (1,46-1,74), beyaz ırk (1,5) ve kadın cinsiyet (1,35). Hollanda'da yapılan bir çalışmada da genel olarak benzer sonuçlar bulunmuştur.<sup>3</sup> De Sario ve ark. literatür derlemelerinde değişen iklim, hava kirliliği, sıcaklık, yangınlar ve çöl fırtınalarının solunum hastalığı olanları sinerjik olarak nasıl zorlayabileceğini tarif etmişlerdir.<sup>44</sup>

### 4.3.2. Anatomik faktörler

Sağlıklı popülasyonda radyolojik anormallikler sıklıkla görülür. Biri Japonya'da, diğeri Hollanda'da olmak üzere son zamanlarda yapılan iki çalışmada, sağlıklı popülasyonlarda radyolojik görüntülere bakmışlar ve ciddi oranda yanlış yorumlanarak ARS veya KRS'yi işaret edebilecek anormallikler saptamışlardır. Hollanda'da yapılan çalışmada popülasyonun %43'ünde bir anormallik (LM >0) görülmüş ve %14'ünde ARS veya KRS'ye işaret eden  $\geq 4$  LM skoru tespit edilmiştir.<sup>56</sup> Japon çalışması yaşlı popülasyon üzerinde yapılmış ve LM >0 %17, LM  $\geq 4$  %7,4 olarak bulunmuştur.<sup>57</sup>

Anatomik varyasyonun, RARS hastalarında daha çok nedensel öneme sahip olduğu öne sürülmüş<sup>33,58-60</sup> ve en çok infraorbital hücreler ve konka büllözadan söz edilmiştir. RARS'si olan 36 hasta ve 42 kişilik kontrol grubunu içeren küçük bir retrospektif çalışmada, RARS grubunda LM skoru 2,25 iken kontrol grubunda 1,27 olarak bulunmuştur; bu durum dikkat çekici şekilde infraorbital hücrelerin varlığı ile ilişkilidir.<sup>58</sup> Bununla birlikte, küçük çaplı bir retrospektif çalışmada anatomik varyasyon varlığı, inflamasyon paterni ile korele bulunmamıştır.<sup>60</sup> Endoskopi ve BT'nin KRS'dekinden daha az sıklıkla, ilk üç yılda %9,2 ve ilk dört yılda %40 oranında kullanıldığı gösterilmiştir.<sup>31</sup>

Sonuç olarak, anatomik faktörleri (rekürren) ARS ile ilişkilendiren sınırlı veri bulunmaktadır. Radyolojide görülen anormallikler sağlıklı popülasyonda da yaygındır.

*Anatomik varyasyonun RARS hastalarında nedensel öneme sahip olma ihtimalinin daha yüksek olduğu öne sürülmüştür.*

### 4.3.3. Odontojenik enfeksiyonlar

Literatürde, odontojenik enfeksiyonlar veya dental kaynaklı enfeksiyonların akut maksiller sinüzite neden olduğu bildirilmiştir. Bomeli ve ark., oroantral fistül ve periodontal hastalık ile açıkta diş kökü veya periapikal apsenin akut maksiller sinüzit oluşumuna sebep olan kaynaklar olduğunu rapor etmişlerdir.<sup>61</sup> Ayrıca sıvı opasifikasyonunun ve mukozal kalınlık ne kadar fazlaysa, dental kaynaklı bir enfeksiyon bulunmasının daha muhtemel olduğunu belirtmişlerdir. Yaşlı, dişleri olan ve olmayan hastaların maksiller sinüslerinde BT ile yapılan bir radyolojik bir çalışmada Mathew ve ark., dişleri olan hastalarda olmayanlara göre mukozal kalınlaşmada (74,3'e karşı 25,6; p<0,05) ve muköz kistlerde (%2,1'e karşı 0) artmış prevalans bildirmişlerdir, ancak bu anormalliklerin çoğu kronik olarak kabul edilebilir.<sup>62</sup> Finlandiya'da yapılan yakın tarihli bir retrospektif analiz, ARS'nin yaklaşık %15'inin odontojenik kaynaklı olabileceğini düşündürmektedir.<sup>63</sup>

### *(Rekürren) ARS'si olan hastalarda, odontojenik enfeksiyon kaynakları akla gelmelidir.*

#### **4.3.4 Alerji**

Alerjinin ARS'deki rolü, alerjinin ARS için predispozan bir faktör olduğunu ve olmadığını gösteren farklı literatür örnekleri ile halen netlik kazanmamıştır.<sup>64</sup> Shatz ve ark., rinitli hastalarda ARS atağı gelişme olasılığının sağlıklı kontrollere göre 4,4 kat daha fazla olduğunu bildirmiştir.<sup>65</sup> En büyük zorluk, dünya nüfusunda alerjinin konuma bağlı olarak yaklaşık %30 kadar yüksek prevalans göstermesidir.<sup>66-70</sup> 1989'da Savolainen, akut maksiller sinüziti olan 224 hastanın %25'inin alerji anketi, cilt testi ve nazal sürüntüler ile ortaya konulan alerjileri olduğunu, ayrıca %6,5'inde de muhtemel alerji olduğunu belirtmiştir.<sup>71</sup> Ancak, alerjisi olan ve olmayanlar kıyaslandığında, daha önceki ARS atakları veya bakteriyolojik ve radyolojik bulgular açısından herhangi bir fark bulunamaması, alerji varlığının tesadüfi olabileceğini düşündürmektedir.

İsrail hava gücü pilotları arasında yapılan kıyaslamalı bir vaka-kontrol çalışmasında Ulanovski, AR hikayesi olan pilotların %33'ünde, kontrol grubunda ise %21 oranında bir veya daha fazla ARS atağı olduğunu belirtmiştir (p=0,09).<sup>72</sup> 2009'da Pant ve ark. rinosinüzitte alerji üzerine bir derleme yayımlamıştır. Yukarıdaki literatürle uyumlu olarak, yazarlar mevsimsel veya perennial AR'nin ARS için anlamlı bir predispozan faktör olduğuna dair kanıtların yetersiz olduğunu belirtmişlerdir.<sup>73</sup> Lin ve ark., atopisi olan çocuklarda ARS gelişme olasılığının daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir.<sup>74</sup> ARS'si olan atopik çocukların ARS'si atopik olmayan çocuklara göre anlamlı olarak daha fazla semptomları (baş dönmesi, hapşırma, horlama, gözde kaşıntı ve yanma, göz yaşarması ve akması) olduğunu, aynı zamanda anlamlı oranda daha yüksek anksiyete, dispne, göğüs sıkışması ve daha düşük nazal pik inspiratuar akımları bulunduğunu bildirmişlerdir. Çocuklarda yapılan daha yakın tarihli bir çalışma, ARS çalışılan popülasyonda yaygın olmamasına rağmen, çim polenine duyarlı olanlar ile duyarlı olmayanlar arasında insidans açısından bir fark olmadığını, ancak en sık risk faktörünün akut viral bir enfeksiyon olduğunu göstermiştir.<sup>75</sup> RARS'ta alerjinin rolünü değerlendiren çalışmalardan haberdar değiliz.

Özetle, alerjik rinit varlığının ARS gelişimi için bir risk faktörü olduğuna dair çok az destek vardır.

### *Alerjik rinit varlığının ARS gelişimi için bir risk faktörü olduğuna dair çok az destek vardır.*

#### **4.3.5. Siliyer bozukluk**

Siliyer bozukluğun hem viral hem de bakteriyel rinosinüzitin bir özelliği olduğu gösterilmiştir.<sup>1</sup> Bu, hem siliya ve siliyer hücre kaybını, hem de normal mukosiliyer akımın bozulmasını kapsar. Sigara içilmesi ve alerjinin, siliya fonksiyon bozulmasında etkili olduğu bildirilmiştir. Aslında AR hastalarındaki bozulmuş mukosiliyer klirens, hastaları ARS'ye yatkın hale getirmektedir.<sup>76</sup>

Siliyer bozukluk sigara içilmesi ile de ilgilidir. İn vitro çalışmalar, sigara dumanının yoğunlaştığını ve sigara dumanı ekstratının

doza bağımlı bir şekilde siliyogenezi bozduğunu göstermiştir.<sup>77</sup> Klinik çalışmalar pasif sigara dumanı maruziyetinin matriks metalloproteinaz 9 (MMP-9) seviyelerini artırdığını, doku modellemesiyle ilgili bir jelatinaz olan bu molekülün pasif sigara içicisi olan çocukların nazal sekresyonlarında anlamlı olarak yüksek bulunduğunu göstermiştir.<sup>78</sup> Akut alerjik yanıtlarda burun ve akciğerlerde de artmış MMP-9 bulunduğu için ARS'de MMP-9, siliyer fonksiyon, alerjik yanıt ve sigaranın etkileri için daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

#### **4.3.6 Sigara kullanımı**

Sigara kullanımının ARS üzerine etkisi ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bonham ve Wilson, 1970 yılı Ulusal Sağlık Görüşme Taraması verilerini kullanarak ve kronik solunum yolu hastalığı olan çocukları bulunan aileleri hariç tutarak yaptıkları çalışmada, sigara içen bir veya daha fazla erişkinin bulunduğu evlerdeki çocukların, sigara kullanımı olmayan ailelere kıyasla anlamlı olarak daha fazla kısıtlanmış aktivite ve daha fazla yatağa bağlı gün geçirdiklerini bildirmişlerdir.<sup>79</sup> Bu farkın aktif sigara içilen ailelerin çocuklarının daha fazla akut solunum yolu hastalığı (ARS dahil) geçirmesinden kaynaklandığı tespit edilmiştir. Günde 45 veya daha fazla sigara içilen aileler ile sigara içilmeyen aileler arasında bulunmuştur. Yazarlar, daha fazla sigara tüketiminin artmış akut solunum yolu enfeksiyonu yatkınlığına neden olduğu sonucuna varmışlardır. ARS'li 4-18 yaş arası 76 hastalık pediatrik tanımlama çalışmasında Eyigör ve Başak, hastaların %51,3'ünün (39 hasta) pasif içici olarak dumana maruz kaldığını, %2,6'sının (2 hasta) aktif sigara kullanıcısı olduğunu rapor etmişlerdir.<sup>80</sup> Araştırdıkları popülasyon için aktif veya pasif olarak sigara dumanı maruziyetinin ARS için predispozan bir faktör olduğunu belirtmişlerdir. Hırvatistan Zagreb'de, erişkin posta çalışanları arasında solunum yolu semptomları ile ilgili bir tanımlama çalışmasında, rinosinüzitin rekürren mi yoksa kronik mi olduğuna dair herhangi bir bilgi bulunmamasına rağmen, rinosinüzit prevalansı aktif sigara içicilerinde %53,1, sigara kullanmayanlarda ise %26,4 olarak bildirilmiştir.<sup>81</sup>

Aktif ve pasif sigara içiciliğinin nazofarinks boşluğundaki bakteriyel florayı değiştirerek, sigara içmeyenlere göre daha fazla potansiyel patojen kolonizasyonu ile sonuçlandığı gösterilmiştir.<sup>82</sup> Sigaranın bırakılmasını takiben, mikrobiyal popülasyon sigara içmeyenlerde görülen floraya geri dönmektedir.<sup>83</sup> Sigarayla bırakma programlarının ARS insidans ve prevalansı üzerine etkisi bilinmemektedir. İn vitro ve in vivo çalışmalar, yakın zamanda, pasif sigara maruziyeti olan çocuklarda artmış MMP-9 üretimi<sup>78</sup> ve sigara ekstrelerine maruz bırakılan insan solunum yolu epitel hücrelerinde ve farelerde artmış kompleman aktivasyonu olduğunu göstermiştir.<sup>84</sup> Sigara maruziyetine bağlı artmış MMP-9 üretiminin veya kompleman aktivasyonunun ARS'ye yatkınlığa neden olup olmadığı bilinmemekte ve ileri çalışmalar gerekmektedir. Daha yeni çalışmalar sigara içmenin olumsuz etkisini doğrulamaktadır.<sup>55</sup>

### *Aktif ve pasif sigara içimi (R)ARS'ye yatkınlık yaratır.*

### 4.3.7. Laringofaringeal reflü

ARS ve laringofaringeal reflü ilişkisi hakkında az miktarda bilgi mevcuttur. Pacheco-Galván ve ark.'nın derlemesinde, 1997 ve 2006 yılları arasında yapılan epidemiyolojik çalışmalar gastroözofageal reflü hastalığı (GERH) ve sinüzit arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir.<sup>85</sup> Ancak, yakın dönemde yapılan bir sistemik derlemede Flook ve Kumar, asit reflüsü, nazal semptomlar ve ARS arasında sadece zayıf bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur.<sup>86</sup> ARS'de reflünün rolü belirsizliğini korumaktadır.<sup>87</sup>

### 4.3.8 Anksiyete ve depresyon

Zayıf mental sağlık, anksiyete veya depresyon, ARS ile anlamlı şekilde ilişkilendirilmiştir. Adams ve ark., yaşları 18-24 arasında olan 47.202 kolej öğrencisinde yaptıkları bir çalışmada, bronşit, kulak enfeksiyonu, sinüzit ve streptokok farenjitini içeren akut enfeksiyöz hastalık prevalansının %8 ile %29 arasında değiştiğini, bu sırada anksiyete ve depresyon prevalanslarının sırasıyla %12 ile %20 olduğunu belirtmişlerdir.<sup>88</sup> Sigara içmek ARS'ye ve aynı zamanda kaygı/depresyona katkıda bulunduğu için sigaranın kafa karıştırıcı etkisini tanımak önemlidir. Sigarayı bırakanlar, azalmış anksiyete ve depresyon seviyeleri ile ruh hali ve yaşam kalitesinde bir iyileşme gösterirler.<sup>89</sup>

### 4.3.9 Eş zamanlı kronik hastalık varlığı

Çocuklardaki eş zamanlı kronik hastalık (bronşit, astım, kardiyovasküler hastalık, diabetes mellitus veya malign kanser), influenzaya ikincil artmış ARS gelişim riski ile ilişkilidir. Loughlin ve ark., 0-14 yaş arası çocuklarda influenza sonrası ARS gelişimi genel insidans hızını 0,9 ile 1,3 arasında bildirmişlerdir. 5-14 yaş arası sağlıklı çocuklarda influenza sonrası ARS gelişimi insidansı 1,2 (%95 GA:0,9-1,5) iken, kronik hastalığı olan çocuklarda bu 3,1'e (%95 GA: 1,5-5,8) yükselmektedir (vuku oranı: 2,7; %95 GA: 1,5-5,4). Kronik hastalığı olan ve influenza gelişen çocukların daha fazla izlemi gerekli olabilir.<sup>90</sup>

### 4.3.10. Sonuç

ARS için predispozan faktörler nadiren değerlendirilir. Anatomik anormalliklerin RARS için yatkınlık yaratabileceğine dair bazı göstergeler vardır. Aktif ve pasif sigara içimi ARS'ye yatkınlık yaratır ve eşlik eden kronik hastalığın influenza enfeksiyonundan sonra ARS gelişme şansını artırabileceğine dair bazı göstergeler vardır. Alerji ve GERH gibi diğer potansiyel faktörler ARS'ye yatkınlık yaratmıyor gibi görünmektedir.

## 4.4 ARS patofizyolojisi

ARS; akut viral rinosinüzit, postviral rinosinüzit ve akut bakteriyel rinosinüzite ayrılabilir. ABRs'den önce sıklıkla akut viral rinosinüzit veya soğuk algınlığı vardır.<sup>91</sup> ARS'nin şiddeti ve patogenezi her bir virüsün türü ve virülansına ek olarak, büyük ölçüde yaş, konak savunma parametreleri veya immün yetmezlik, geçirilmiş enfeksiyon veya aşılama, alerjen maruziyetine bağlı zaten var olan mukozal inflamasyon gibi konak faktörleri veya predispozan faktörlere; patojenler veya diğer çevresel risk faktörlerine ve burun ve sinüslerin anatomik deformitelerine bağlıdır.

ARS'nin patogenezi ve patofizyolojisi tam olarak anlaşılammıştır. Bunun başlıca nedeni, ARS'nin doğal seyri sırasında hastalarda prospektif klinik ve laboratuvar çalışmalarının yapılmamış olmasıdır. Literatürde bildirilen çalışmaların çoğu gönüllü kişilerde, in vitro insan doku veya hücrelerinde ve deney hayvanlarında gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmaların halen doğal olarak kazanılan viral enfeksiyon ve ARS geçiren insan hastalar üzerinde doğrulanmasına ihtiyaç vardır.

ARS teorik olarak viral (soğuk algınlığı) ve postviral rinosinüzit olarak ikiye ayrılabilir. Küçük bir ARS alt grubuna bakteriler (ABRS) neden olur. Viral ve postviral enfeksiyon ve ABRs'nin (varsa) patogenezi ve inflamatuvar mekanizmaları, klinik sunumlarında olduğu gibi önemli ölçüde çakışabilir.

*ARS teorik olarak viral (soğuk algınlığı), postviral rinosinüzit ve küçük bir akut bakteriyel rinosinüzit alt grubu olarak ayrılabilir.*

### 4.4.1. Viral rinosinüzit

Viral rinosinüzit (veya soğuk algınlığı) tanımı gereği; rinovirüs (RV), respiratuar sinsityal virüs (RSV), influenza virüs (IFV), koronavirüs (CorV), parainfluenza virüs (PIV), adenovirüs (AdeV) ve enterovirüs (EV) gibi solunum yolu virüsleri ile oluşan bir akut rinitir.<sup>35,91,92</sup> RV ve CorV, yetişkin ARS hastalarından izole edilen en yaygın virüs türleridir ve viral ARS teşhisinin yaklaşık %50'sini oluşturur.<sup>93</sup> Çocuklarda sorumlu virüsler daha çeşitlidir, örneğin rinovirüsler ve koronavirüslerin yanı sıra RSV, parainfluenza virüsleri ve adenovirüsler de bulunabilir. Coğrafi olarak ARS hastalarından izole edilen başka virüsler de vardır, örneğin insan bokavirüsü ARS vakalarından sıklıkla izole edilir.<sup>94</sup> Daha hassas ve verimliliği yüksek viral tarama ve tespit tekniklerinin gelişmesiyle birden fazla virüs tespit edilebilir. Bununla birlikte, klinik uygulamada ARS'ye neden olan veya alevlendiren kilit virüsleri tanımlamak nispeten zordur.

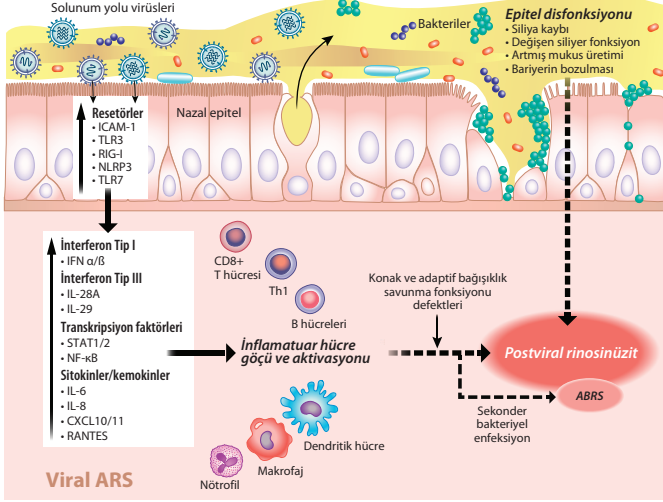
*Postviral ARS ve ABRs'den önce sıklıkla bir akut viral rinosinüzit veya soğuk algınlığı vardır.*

#### 4.4.1.1. Nazal epitel

##### Reseptörler

Nazal epitel, solunum yolu virüsleri için birincil giriş kapısıdır ve hava yolunda viral replikasyon için ilk hedefidir.<sup>95-98</sup> Aynı zamanda viral enfeksiyona karşı konakçı yanıtlarının aktif bir bileşenidir. Nazal epitel hücreleri, hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1),<sup>99,100</sup> toll-like reseptör 3 (TLR3),<sup>101</sup> α-2,3-bağlı salisilik asit (α-2,3-SA)/ α-2,6-SA içeren reseptör,<sup>102</sup> retinoik asit indusable gen 1 (RIG-1, aynı zamanda DDX58 olarak da bilinir)<sup>101,103</sup> ve MDA4 (ayrıca IFIH1 olarak da bilinir)<sup>103</sup> gibi spesifik virüsleri tanıyan reseptörleri eksprese eder. Enfeksiyonda virüs, reseptör aracılı endositoz ile hücreye girer, ardından enfeksiyondan sonraki saatler içinde viral genomun ekspresyonu ve replikasyonu olur (Şekil 4.4.1.).<sup>99,104,105</sup>

Şekil 4.4.1. Nazal epitel, solunum yolu virüsleri için birincil giriş kapısı ve aynı zamanda viral enfeksiyona karşı başlangıçtaki konakçı yanıtının aktif bir bileşenidir. Nazal epitel hücreleri tarafından başlatılan inflamasyon kaskadı, infiltre eden hücreler tarafından yapılan hasara bağlı ödem, konjesyon, sıvı ekstrasvazyonu, mukus üretimi ve sinüs obstrüksiyonuna neden olur ve sonunda postviral ARS, hatta ABRs'ye yol açar.



*Nazal epitel, solunum yolu virüsleri için birincil giriş kapısıdır ve hava yolunda viral replikasyon için ilk hedefdir. Çevresel faktörler, mikroorganizmalar ve toksinlerden korunmak için mekanik bir bariyer görevi görür, ancak aynı zamanda hem doğal hem de adaptif bağışıklık yanıtına katılır.*

RV enfeksiyonu, ICAM-1 ekspresyonunu IL-1 beta ve nükleer faktör (NF)-KB-bağımlı mekanizmalar ile artırarak virüs enfektivitesini ve inflamatuvar hücre infiltrasyonunu artırabilir.<sup>100,106,107</sup> Nazal polip epitelinde,  $\alpha$ -2,3-SA ve  $\alpha$ -2,6-SA'nın daha yüksek ekspresyonu, normal nazal mukozadan daha fazla kuş ve mevsimsel grip virüsünün hücre içine girmesine neden olur.<sup>108</sup> Diferansiye nazal, trakeal ve bronşial hücrelerin in vitro kültüründe,  $\alpha$ -2,3-SA siliyalı hücrelerde,  $\alpha$ -2,6-SA siliyasız hücrelerde bulunmuştur.<sup>109</sup> Bu nedenle  $\alpha$ -2,6-SA reseptörü hem burun hem de trakeada eksprese edildiğinden, influenza virüsü muhtemelen burundaki siliyasız hücreleri hedef alır.<sup>110</sup>

### İmmün yanıtlar

Nazal epitel sadece çevresel faktörler, mikroorganizmalar ve toksinlerden korunmak için mekanik bir bariyer olarak hizmet etmekle kalmaz, aynı zamanda hem doğal (spesifik olmayan) hem de adaptif bağışıklık yanıtına katılır. Yalancı çok katlı solunum epiteli, virüs tipine bağlı olarak farklı derecelerde hasar görebilir ve savunma fonksiyonlarının tekrarı için yenilenebilir. Bu nedenle, nazal epitel ve istilacı patojenler arasındaki etkileşimler, hastalığın ilerlemesinde ve daha sonra virüse karşı bağışıklık yanıtlarında önemli rol oynar, böylece hem hastalık yüküne hem de nazal epitel enfeksiyonuyla mücadelede katkıda bulunur.

Birçok çalışma, nazal epitelin doğal bağışıklık yanıtını aktif olarak tetiklediğini ve ayrıca bu virüslere karşı adaptif bağışıklığı modüle

ettiğini göstermektedir.<sup>95,96,111</sup> Nazal epitele spesifik transkriptomik imzalar, solunum yolu enfeksiyonu ve komplikasyonlarının patolojisini tanımlayan aşağı yöndeki bağışıklık yanıtını ve homeostazı önemli ölçüde etkileyebilir.<sup>97,112-114</sup> Ayrıca solunum yolu virüsleri, hava yolu epitel bariyerindeki ZO-1, claudin-1 ve okludin modülasyonu yoluyla hava yolu epitel hücrelerinde siliyaları ve sıkı bağlantı bütünlüğünü bozmakla da ilişkilidir.<sup>115-117</sup>

Nazal epitel hücreleri kendi bağışıklık yanıtı repertuarlarıyla patojenlerin hava yoluna zarar vermesini aktif olarak önler.<sup>111,118</sup> Enfeksiyon olduğunda sadece hava yolundaki patojen iletimini geciktirmek için antimikrobiyal yüzey aktif cisimleri ve mukus salgılamakla kalmaz,<sup>114,119</sup> aynı zamanda solunum yollarındaki istilacı patojenlere karşı bağışıklık yanıtını sürdürmek için çeşitli sitokin ve kemokinleri eksprese eder ve salgırlar.<sup>120,121</sup> Bir in vitro çalışmada, insan nazal epitel hücrelerinin H3N2 (Aichi/7) enfeksiyonu şunları göstermiştir: 1) Yüksek verimli viral replikasyon dinamikleri dördüncü enfeksiyon sonrası saatte (hpi) başlar, 2) Dört ana patojen tanıma reseptörü (PRR), RIG-I, NLRP3, TLR3 ve TLR7 upregüle olur, 3) IFN- $\alpha$ 2, IFN- $\beta$ , IL-28A ve IL-29'un hem hücre içi mRNA hem de salgılanan protein seviyeleri katlanarak yükselir (8-72 hpi), 4) 24-72 hpi'de IL-1 $\alpha$ , IL1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF $\alpha$  ve TGF $\beta$  gibi inflamatuvar belirteçler ve IP-10, CXCL11 ve RANTES gibi kemokinler hızlı bir şekilde yükselir, 5) Hücre hasarı ve ölümü belirteçleri 16-72 hpi'de canlılık, bütünlük ve hayatta kalma oranında sabit bir düşüşü gösterir. Bu bulgular, üst solunum yolunda virüs-konak ilişkisi, bulaşma kapasitesi ve solunum virüslerinin virülansını kantitatif olarak göstermiştir.<sup>111</sup>

### Transkriptomik imzalar

Enfekte nazal epitel hücrelerinin transkriptomik değişiklikleri, influenzaya özgü imzalar oluşturan 11 hedefin (CD38, HERC5, HERC6, IFI6, IFIH1, LGALS3BP, LY6E, MX1, PARP12, RTP4, ZBP1) diferansiyel regülasyonunu göstermiştir.<sup>122</sup> Dolayısıyla, influenza sırasındaki bu anahtar transkriptomik imzalar burunda başlatılır ve influenza tespitini geliştirmek için hızlı ve hassas moleküler tabanlı tanı metotlarında nazal epitel yanıtlarının kullanılması potansiyelinin altını çizer.<sup>98</sup> Ek olarak, son çalışmalar, influenza ve muhtemelen diğer virüslerin yayılmasını sınırlamak için önemli bir faktör olarak interferon lambda'nın (IFN- $\lambda$ ), IL-28A ve IL29'u içerecek şekilde) güçlü ekspresyonunu vurgulamıştır.<sup>97,98,111,123</sup> Diğer taraftan, diğer virüsler antiviral etkiler uygulayan oldukça benzer transkriptomik imzalar ifade ederken, imzaların büyüklüğü ve tepki süresi viral enfeksiyonlar arasında farklılık gösterebilir. Örneğin, rinovirüsler influenza enfeksiyonuna kıyasla çok daha zayıf imzalar ifade etme eğilimindedir;<sup>97</sup> ve RSV gibi enfeksiyonlar, enfeksiyonu takiben diğer virüslere kıyasla daha uzun süreli bir cevap ortaya çıkarma eğilimindedir.<sup>124</sup> Bu nedenle, farklı solunum yolu virüslerinin patojenik mekanizmasını ayırt etmek için yapılan çalışmalar, ARS'deki diferansiyel semptomları ve şiddetini anlamak için çok önemlidir ve ARS'nin semptom yönetimi için viral tespit ihtiyacını vurgulamaktadır.

### Motil siliya

Eski bir çalışmada, soğuk algınlığı olan hastalarda, siliyalı hücre sayısında azalma ve atım/vuruş sıklığı ve hücre içi senkronizasyonunda orta/kısa süreli bir değişiklik gibi nazal

mukosilyer klirens fonksiyonlarında önemli ve uzun süreli (32 güne kadar) bir bozulma gözlenmiştir.<sup>125</sup> Daha yeni çalışmalar, siliyogenezin viral enfeksiyonlardan belirgin şekilde bozulduğunu doğrulamıştır,<sup>126</sup> bu da viral enfeksiyondan sonra istikrarlı bir şekilde siliya kaybına ve siliyer hücrede ultrastrüktürel anormalliklere yol açar (sitoplazmik balonlaşma/blebleşme, şişmiş mitokondri).<sup>97,111,127,128</sup>

İnsan nazal epitel hücre modellerinde yapılan in vitro çalışmalar, siliyogenez belirteci Foxj1'in downregülasyonu ve goblet hücre belirteci Mucin5AC'nin upregülasyonunun, RV enfeksiyonuna bağlı değişen mukosilyer fonksiyona işaret ettiğini göstermiştir (RV16 klonu).<sup>97</sup> Başka bir çalışmada, RSV'nin tercihen insan primer nazal epitelindeki siliyer hücreleri enfekte ettiği bulunmuştur. RSV proteinlerinin bir kısmı (F ve G) enfeksiyondan 24 ve 48 saat sonra siliyalara gitmiş ve ardından enfeksiyondan beş gün sonra yoğun siliya kaybı olmuştur.<sup>129</sup> İnfluenza için; enfeksiyonu, siliyer hücreler dahil olmak üzere epitel kaybına neden olan ve siliyer fonksiyonu etkileyen apoptotik ve nekrotik hücre ölümü izlemiştir.<sup>111</sup>

#### **Goblet hücreleri**

Nazal kavite mukozası, 10 ila 15 µm kalınlığında bir mukus tabakası ile kaplıdır. Mukus, epitel ve submukozanın seromüköz bezlerinde bulunan goblet hücreleri tarafından sağlanır. Sinüs sekresyonları; glikoproteinler, diğer glandüler ürünler ve plazma proteinlerinin bir karışımıdır. Sekresyonlar lizozim, laktoferrin, albümin, sekretuar lökoproteaz inhibitörleri ve mukoproteinler bakımından zengindir.<sup>130</sup> İdeal bir senaryoda, viral enfeksiyondan hemen sonra, erken viral eliminasyon ve konakçıya en az hasar vererek sonuçlanan, vakitli bir bağışıklık cevabı ortaya çıkar. Bununla birlikte epitel hücreleri tarafından başlatılan inflamasyon kaskadı, infiltre eden hücreler nedeniyle hasar oluşmasına, bunun da ödem, konjesyon, sıvı ekstrasvasyonu, mukus üretimi ve sinüs obstrüksiyonuyla ARS'ye yol açmasına veya ARS'yi alevlendirmesine neden olur.<sup>131</sup> Soğuk algınlığı semptomlarının bradikinin ve TAME-esteraz aktivitesi (ancak histamin değil) gibi inflamatuvar araçların burun mukozasına ve sekresyonlarına salınmasından kaynaklanabileceği bildirilmiştir.<sup>132</sup> Hem soğuk algınlığı hem de alerjik rinitte çeşitli sitokinleri bağlayabilen ve taşıyabilen, fibrinojen ve α2-makroglobulin gibi büyük bağlayıcı proteinleri içeren plazmanın lümenine sızması söz konusudur.<sup>133</sup> Ek olarak, rinovirüs enfeksiyonunun, soğuk algınlığı sırasında sulu burun akıntısının mukoid akıntıya dönüşmesine neden olabilecek mukus hipersekresyonunu indüklediği gösterilmiştir.<sup>134</sup> Virüslerin goblet hücreleriyle etkileşimi ARS semptomlarına neden olabilir ve şiddetlenmesine katkıda bulunabilir. Örneğin, epitel hücre kültürlerinde RV ve RSV enfeksiyonundan sonra goblet hücrelerinden MUC5AC üretiminin arttığı,<sup>97,135</sup> insan metapnömovirus (hMPV) enfeksiyonu sonrasında ise MUC5B'nin arttığı bulunmuştur.<sup>136</sup> İnfluenza virüsü ile goblet hücreleri, epitel hücrelerine influenza virüsünün bağlanmasını önlemek için mukus tabakasında siyalik asit bakımından zengin glikoprotein tuzakları üretir.<sup>137,138</sup> Ancak virüs siyalik asit bakımından zengin mukus tabakasını, siyalik asitlerin nöraminidaz aracılı ayrılması yoluyla atlatır.<sup>138</sup> Bu etkileşim ayrıca *S. pneumoniae* gibi bakteriler için ek besin kaynakları olarak görev yapan bölünmüş siyalik asit nedeniyle, ARS'nin sekonder bakteriyel enfeksiyonlarının

şiddetlenmesine de katkıda bulunur.<sup>139</sup> Bu nedenle, goblet hücrelerinin ARS patogeneziindeki rolü karmaşık ve çok yönlüdür ve farklı virüslerle rollerini belirlemek için uygun modeller üzerinde kontrollü çalışmalar gerekmektedir.

#### **Diğer faktörler**

Çözünür kimyasal faktörler, kininler, nitrik oksit, sinir stimülasyonu ve nöromediatörler gibi diğer faktörler viral rinosinüzitin patofizyolojisinde veya patogeneziinde önemli rol oynayabilir ve EPOS 2012'de daha önce gözden geçirilmiştir.<sup>91</sup> Ek olarak, goblet hücreleri tarafından eksprese edilen salgılanmış müsinlerden farklı olarak, mukoza epitelini ile eksprese edilen membrana bağlı müsinler (MUC1, MUC3A, MUC3B, MUC4, MUC12, MUC13, MUC15, MUC16, MUC17, MUC20 ve MUC21 dahil) de viral ARS'de rol oynayabilir.<sup>140,141</sup> Örneğin, MUC1, influenza enfeksiyonunda ve bunun ardından gelen inflamatuvar yanıtlarda rol oynarken,<sup>142,143</sup> MUC4 ve MUC16 da istilacı patojenlere karşı koruyucu bir bariyer oluşturulmasında rol oynayabilir.<sup>141</sup>

#### **4.4.2. Postviral rinosinüzit**

EPOS 2012'de, 5 günden sonra semptomların artması veya 10 günden sonra, 12 haftadan daha kısa süreli kalıcı semptomlar fenomenini ifade etmek için "postviral ARS" terimi önerilmiştir.<sup>91</sup> Bu, ARS'li hastaların sadece küçük bir yüzdesi ABRS'ye sahip olacağı için bakteriyel enfeksiyon gelişiminin bir göstergesi değildir.

Postviral rinosinüzitin patofizyolojisi ve patojenik mekanizmaları belirsizliğini korumaktadır. Burun ve sinüslerin viral enfeksiyonu birçok değişikliği indükler; bunlar sinonazal mukozadaki çeşitli inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu ve aktivasyonu ve konakçı ve adaptif bağışıklık savunma fonksiyonlarındaki defektler ve bakteriyel süperenfeksiyon riskinin artmasıdır. Bu nedenle çoğu hastada bu durum, ARS'nin tek bir epizodunun tam rezolüsyon olacak şekilde iyileşmesi için bir zaman dilimidir.

*ARS'li hastaların sadece küçük bir yüzdesinde ABRS olacağından, postviral rinosinüzit bakteriyel enfeksiyon gelişiminin bir göstergesi değildir.*

#### **4.4.3. Akut bakteriyel rinosinüzit**

Akut bakteriyel rinosinüzit (ABRS), mukozal hasar ve bakteriyel süperenfeksiyona neden olabilecek viral üst solunum yolu enfeksiyonlarının nadir bir komplikasyonudur. Mukosilyer fonksiyonun viral enfeksiyon nedeniyle hasar görmesi veya bozulması, muhtemelen bakteriyel süper/sekonder enfeksiyonun ana nedenidir. Bakteriyel ve fungal enfeksiyonlara soğuk algınlığı (RV enfeksiyonu) ve rekürren veya kronik rinosinüzitte görüldüğü gibi normalde viral enfeksiyonlar eşlik eder.<sup>144-146</sup> *Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae* ve *Moraxella catarrhalis* rinosinüzitte en sık görülen bakterilerdir.<sup>146</sup> RV-1b enfeksiyonu, IL-6 ve IL-8'in virüs kaynaklı salınımını ve ICAM-1'in aşırı ekspresyonunu içeren bir mekanizma ile *Staphylococcus aureus*'un, virüs enfeksiyonuna tamamen izin vermeyen hücre kültüründeki (non-fully permissive) pnömositlere

internalizasyonunu kolaylaştırabilir.<sup>145</sup> RV enfeksiyonu ayrıca hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonunu ve primer insan solunum epitel hücrelerine bakteriyel adezyonu kolaylaştırır.<sup>147-149</sup> Ayrıca, nazofarenksin RV ile enfekte olmuş nazal epitel hücrelerinden (NEC) TNF- $\alpha$  ekspresyonu *Aspergillus* enfeksiyonu ile artmıştır.<sup>150</sup> Nazal mukozanın viral enfeksiyonu, soğuk algınlığı semptomlarından sorumlu olduğu düşünülen, ancak aynı zamanda immünolojik savunmanın temelini oluşturan inflamatuvar bir kaskadı tetikleyebilir. Virüsü temizleme işlemi, ölü epitel ve infiltre eden hücrelerin ortaya çıkmasına neden olur, bu da ARS'nin patolojisine katkıda bulunur. Bu tür nazal epitelle özgü transkriptomik değişiklikler, solunum yolu enfeksiyonu ve komplikasyonlarının patolojisini tanımlayan aşağı yöndeki bağışıklık yanıtlarını ve homeostazi önemli ölçüde etkileyebilir.<sup>97,98,112,114</sup> Aynı zamanda sekonder bakteriyel enfeksiyonlar için (*Staphylococcus aureus* ve *Streptococcus pneumoniae* gibi) uygun bir ortam yaratır ve viral bir enfeksiyon tarafından alevlendiren ARS semptomları için başka bir faktörü temsil eder.<sup>95,139,151,152</sup>

***Nazal mukozanın viral enfeksiyonu, soğuk algınlığı semptomlarından sorumlu olduğu düşünülen, ancak aynı zamanda immünolojik savunmanın temelini oluşturan inflamatuvar bir kaskadı tetikleyebilir.***

Solunum virüsü enfeksiyonunun, tip I interferonların (IFN) üretimini indüklediği öne sürülmüştür; bunlar hem bakteri provokasyonundan sonra dolaşımdaki nötrofil ve makrofajların akciğere rekrütmanını, hem de naive T hücrelerinden veya diğer T helper (TH) hücre tiplerinden (TH1 ve TH2 hücreleri gibi) antibakteriyel T helper 17 (TH17) hücrelerinin farklılaşmasını inhibe eder. Bu durum da konağın sekonder bakteriyel enfeksiyonlara yatkınlığını artırır.<sup>95,153</sup> İnfluenza virüsüne spesifik efektör T hücreleri tarafından üretilen interlökin-10 (IL-10), doğal bağışıklık hücrelerinin, özellikle de makrofajların bakterileri öldürme kabiliyetini inhibe edebilir. Son olarak, makrofajlar, nötrofiller ve doğal öldürücü (NK) hücreler gibi doğuştan gelen bağışıklık hücrelerinin, influenza virüsü ile doğrudan etkileşimi ve/veya enfeksiyonu, bu hücrelerin bakterileri alma ve öldürme yeteneğini baskılar.<sup>95</sup>

*S. pneumoniae* enfeksiyonu genellikle viral enfeksiyonların alevlenmesiyle ilişkilidir.<sup>154</sup> Çalışmalar, influenza enfeksiyonunun, nazal mukozadaki biyofilmlerden yayılmayı sağlayan *S. pneumoniae*'nin gen ekspresyonunu değiştirdiğini göstermiştir.<sup>154,155</sup> Solunum virüsleri nazal epitelde benzer antiviral etkiler oluşturduğundan, bu virüsler *S. pneumoniae*'nin hava yolu mukozasına benzer şekilde dağılmasına neden olabilir.

#### **4.4.4. Konak savunma mekanizması**

Anti-viral bağışıklık yanıtı, doğuştan gelen ve spesifik bileşenler içerir ve nötrofiller, makrofajlar, eozinofiller, dendritik hücreler, epitel hücreleri, mast hücreleri, doğal öldürücü hücreler ve B ve T lenfositler de dahil olmak üzere, birçok farklı hücre tipinin koordineli eylemlerini gerektirir. Bu yanıtın koordinasyonu çok sayıda sitokin ve kemokin içerir.

Virüs enfeksiyonu nedeniyle ortaya çıkan T helper 1 (Th1) cevabının, 3, 7 ve 9 numaralı toll benzeri reseptör (TLR 3, TLR7 ve TLR9) yoluyla epitelyal doğuştan gelen immün yanıtı başlatıldığı öne sürülmüştür.<sup>111,156</sup> Virüsün tipine bağlı olarak, patojeni algılayan moleküller; nükleer faktör- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), interferon- $\beta$  (IFN- $\beta$ ), tümör nekroz faktörü- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ); interlökin-1 $\beta$ , 6 ve 8'in (IL-1 $\beta$ , IL-6 ve IL-8) üretim ve salgılanmasını aktive eder ki bunlar nötrofil ve makrofajların güçlü indükleyicileri veya çağırıcılarıdır.<sup>92,95</sup> Nötrofillerin virüsle enfekte hücrelere karşı ilk etkisi, genellikle akut solunum enfeksiyonunun erken belirtilerine katkıda bulunur. Bunu takiben, TNF- $\alpha$  ve interferon- $\gamma$ 'nın (IFN- $\gamma$ ) daha fazla salgılanması, Th1 hücrelerinin ve sitotoksik T hücrelerinin rekrütmanının artırarak, viral patojenlerin ve virüsle enfekte olan hücrelerin temizlenmesini sağlar.

İnfluenza virüsüne özgü efektör T hücreleri tarafından IFN $\gamma$  üretimi, alveoler makrofajların kolajen yapılı makrofaj reseptörünün (MARCO) ekspresyonunu azaltır ve bu hücrelerin bakteriyi içe alımını engeller. Enfekte olmuş hücrelerde birinci basamak doğal bağışıklık savunması olarak Tip I IFN'lerin (IFN- $\alpha/\beta$ ) salgılanmasının, enfekte olmamış komşu hücreleri antiviral mekanizmalarını tetiklemeleri için uyardığı bilinmektedir. IFN- $\beta$ , antiviral proteinlerin upregülasyonu, viral replikasyonu inhibe etmek için apoptozun indüklenmesi ve normal hava yolunda RV ile enfekte olmuş hücrelerin uzaklaştırılmasında rol oynar.<sup>157</sup>

Ek olarak, tip III IFN'lerin (IL-28A ve IL-29) H3N2 enfeksiyonuna güçlü bir şekilde cevap verdiği, yanıtlarının 4 hpi kadar erken başladığı ve 24-48 hpi'de zirve yapıldığı gösterilmiştir.<sup>111</sup> Bu nedenle, nazal epiteldeki viral patogenezi farklılıklarını değerlendirebilmek için IFN'ler tarafından verilen antiviral yanıtlara bakmak önemlidir.

Naif epitel hücreleri, özellikle influenza bağlamında istilacı virüslere karşı uygun bir tip 1 inflamatuvar yanıt başlatır.<sup>111</sup> Ayrıca, nazal hücreler, adaptif immün aktive edici sitokinlerin ve kemokinlerin güçlü üretimi yoluyla, doğal ve kazanılmış bağışıklık arasında çapraz ilişki başlatabilir. Yakın tarihli bir çalışmada, nazal epitelin H3N2 enfeksiyonunun interferonlar (IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-29), pro-enflamatuvar sitokinler (TNF- $\alpha$ , BDNF, IL-3) ve virüs ilişkili kemokinlerde (IP-10, MCP-3, I-TAC, MIG) enfeksiyondan 24 saat sonra anlamlı yükselmeye ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>158</sup> Bu, kendisini CD38 + ve/veya CD69 + upregülasyonu ile belli eden hızlı monosit, NK hücresi ve doğal T hücresi (MAIT ve  $\gamma\delta$  T hücreleri) aktivasyonuna dönüşür.<sup>158</sup> Bu nedenle, sık görülen viral enfeksiyonlar tarafından tetiklenen mukozal inflamasyonun baskın tipi ve altta yatan mekanizmalarının anlaşılması, kronik hava yolu inflamatuvar hastalıklarının daha iyi tedavisi için hedefler belirlememize olanak verecektir.

Nazal epitelde, influenzaya karşı kan veya serum örneklerinde gözlenmeyen çoklu metabolik ve DNA hasar yanıtlarına bağlı kritik downregüle edilmiş fonksiyonlar da vardır.<sup>98,159-163</sup> Primer influenza enfeksiyonu bölgesindeki metabolik fonksiyon ve ilgili metabolitlerde bu gibi azalmalar, viral replikasyon ve bağışıklık fonksiyonları ile ilişkilerini anlamak adına, gelecekteki araştırmalar için ilginç bir alan olabilir. Ek olarak, metabolik ve homeostatik yollardaki bu değişiklikler nazal epitelle özgüdür.



## Anahtar noktalar | EPOS 2012'den bu yana ne yenilikler var?

EPOS 2012'den bu yana, nazal epitelin solunum yolu virüsleri için birincil giriş kapısı olduğu kadar, viral enfeksiyona karşı başlangıçtaki konakçı yanıtının aktif bir bileşeni olduğu gerçeğini destekleyen deneysel veriler artmaktadır. Nazal epitel hücreleri tarafından başlatılan inflamasyon kaskadı, infiltre eden hücreler tarafından yapılan hasara bağlı ödem, konjesyon, sıvı ekstrasvazyonu, mukus üretimi ve sinüs obstrüksiyonuna neden olur ve sonunda postviral ARS, hatta ABRŞ'ye yol açar.

### 4.5. Yetişkinlerde ve çocuklarda ARS tanı ve ayırıcı tanısı

#### 4.5.1. EPOS 2012'den güncelleme

ARS tanısı ve ayırıcı tanısı önemli ölçüde değişirse de semptomların prevalansı ve (bakteriyel) akut rinosinüzit tanısında bireysel ve kombine semptomların prediktif değeri hakkında daha fazla kanıt vardır. Bu güncelleme yeni bilgileri yansıtmaktadır.

*Postviral ARS, genellikle viral ÜSYE'yi takip eden, toplumda yaygın görülen bir durumdur.*

#### 4.5.2. Giriş

ARS, sık görülen ve genellikle kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır. Birçok hasta kendi kendini tedavi ettiği veya reçetesiz satılan ilaçları kullandığı için doktora başvurmaz ve resmi bir tanı almaz. Tıbbi bakım ihtiyacı duyulduğu zaman, bazı sağlık sistemlerinde direkt olarak uzmana gidilebilmesine rağmen, çoğu hasta bir birinci basamak hekimine başvurur. Pratisyen hekimlerin (PH) rinosinüzit ve ARS tanı kriterleri hakkında eğitilmeleri için birçok çaba sarf ediliyor olmasına rağmen,<sup>164</sup> "sinüzit" halen tanınan bir etiket olarak görülmekte ve bu durum pratisyen hekim tarafından genellikle inflamatuvar bir durumdan çok, bakteriyel bir olay olarak algılanarak,<sup>165</sup> yoğun biçimde antibiyotik ile tedavi edilmektedir.<sup>166,167</sup> ARS'nin inflamatuvar yapısını vurgulayan ve tanınan kriterleri standardize eden EP3OS<sup>1</sup> ve diğer yakın tarihli rehberlerin<sup>168,169</sup> yaygınlaşması ve araştırmaların kullanılması her yerde olmamakla birlikte,<sup>171,172</sup> bazı yerlerde<sup>167,170</sup> daha rasyonel tanı konmasını ve tedavi yapılmasını sağlamıştır. ARS'nin inflamatuvar yapısının yanlış anlaşılmasına ek olarak,<sup>171</sup> tedavi edilmemiş bakteriyel hastalığın septik komplikasyon riski hakkındaki kaygı da ARS'de süregelen aşırı antibiyotik kullanımına sebep olan bir faktör olabilir. Ancak, gözlemsel kanıtlar göstermektedir ki komplikasyonlar genellikle nadirdir,<sup>13,173</sup> genellikle ağır semptomların görüldüğü vakalarda erken dönemde ortaya çıkar<sup>174,175</sup> ve ARS'nin birinci basamakta antibiyotikle tedavisi komplikasyonları engellemez.<sup>12,13</sup>

*Gözlemsel kanıtlar, ARS'nin birinci basamakta antibiyotikle tedavisinin komplikasyonları engellemediğini göstermektedir.*

Rehberler, komplike olmamış vakalarda ARS'nin tanısının klinik kriterler üzerinden yapılması gerektiği ve ileri araştırmaların gerekli olmadığı konusunda hemfikirdir.<sup>168</sup> Aşağıda tartışıldığı gibi belirli hasta gruplarında ve ağır veya atipik semptomları olanlarda, ek tanınan işlemler gerekebilir. ARS bazı vakalarda rekürren olabilmesine rağmen, genellikle izole bir klinik olay ve kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır.

#### 4.5.3. Birinci basamak sağlık hizmetinde klinik tanı

*ARS'ye burun tıkanıklığı, akıntı, yüzde ağrı veya basınç ve koku duyusunda azalmayı içeren tipik semptomların akut başlangıcı ile tanı konur.*

ARS, birinci basamak sağlık hizmetinde (ve epidemiyolojik araştırma için) detaylı KBB değerlendirmesi veya görüntüleme olmadan yapılan semptomatoloji ile tanımlanır. ARS ilişkili semptomların 12 haftaya kadar varlığı ile tanımlanır (Bkz. Bölüm 2).

ARS, semptomların 10 günden az sürdüğü "akut viral rinosinüzit" ("soğuk algınlığı" ile eş anlamlı) ve semptomlarda beşinci günden sonra artış veya 10 günden fazla sürmesi ile tanımlanan, genellikle kendi kendini sınırlayan ve genellikle doktora başvurulmayan "akut postviral rinosinüzit" olarak, iki alt gruba ayrılır,<sup>176</sup> "akut bakteriyel rinosinüzit" ise rengi değişmiş mukus, şiddetli lokal ağrı, >38 derece ateş, CRP/ESR artışı, çift hastalanma belirti/bulgularından en az üç tanesinin olması ile tanımlanır.

#### 4.5.3.1. ARS semptomlarının değerlendirilmesi

*Akut viral ÜSYE'lerin çoğu kendi kendini sınırlayan durumlardır ve postviral ARS tanısı, semptomlar 10 günü geçmeden veya beş günden sonra net şekilde kötüleşmeden konulmamalıdır.*

ARS'nin erişkinlerde subjektif değerlendirilmesi semptomların varlığı ve şiddetine dayanır.

- Burun tıkanıklığı, konjesyon veya dolgunluk
- Burun akıntısı veya geniz akıntısı, genellikle mukopürülan
- Yüzde ağrı veya basınç, baş ağrısı ve
- Koku duyusunun azalması/ kaybı

Bu lokal semptomların yanı sıra uzak ve sistemik semptomlar da olabilir. İlişkili semptomlar boğaz ağrısı, ses kısıklığı ve öksürüğe neden olan faringeal, laringeal ve trakeal irritasyon, genel semptomlar ise sersemlik, halsizlik ve ateştir. ARS'deki semptomların gündelik pratikteki göreceli sıklığı ile ilgili az miktarda bilgi mevcuttur. Bu genel semptomların paterni arasında hastadan hastaya çok varyasyon görülmektedir.<sup>177-181</sup> Beraberinde göğüs hastalığı olmayan pürülan rinosinüzitli hastaların çok azı öksürükten şikayetçidir.<sup>178</sup> Enfeksiyon şüphesi olan hastalar maksiller sinüs aspirasyonu<sup>178</sup> veya paranazal sinüs radyografileri<sup>179</sup> ile incelendiğinde, fasiyal veya dental ağrının (özellikle tek taraflı ise) akut maksiller sinüziti gösterdiği bulunmuştur. ARS semptomları yakın döneminde nazal veya sinüs semptomları öyküsü olmadan, aniden ortaya çıkar. Önceden var olan

semptomların aniden kötüleşme hikayesi, ARS'ye benzer kriterlerle tanı konulan ve benzer şekilde tedavi edilen KRS'nin akut alevlenmesini düşündürür. Çocuklarda akut rinosinüzit, aşağıdaki semptomların iki veya daha fazlasının aniden başlaması olarak tanımlanır: <12 hafta boyunca burun tıkanıklığı/ obstrüksiyon/ konjesyon veya rengi değişmiş burun akıntısı veya öksürük (gündüz ve gece).

Subjektif değerlendirme, semptomların şiddeti ve süresini dikkate alınmalıdır (yukarıya bakınız). Semptomların şiddetini değerlendirmede önerilen metot, hasta tarafından kaydedilecek, 10 cm'lik çizgi üzerinde 1'den 10'a kadar ölçülebilir bir süreklilikte olan bir görsel analog skala (GAÖ) kullanılmasıdır. Yaşam kalitesindeki bozulmayı ölçen hastalığa spesifik anketler vardır,<sup>182,183</sup> klinik pratikte sık kullanılmamaktadır, ancak, iyi bir klinisyen değerlendirmesinde, informal olarak ARS'nin hasta üzerindeki etkisini de muayenesinin bir parçası olarak incelemelidir. GAÖ, toplam ve her bir semptomun şiddetini değerlendirmede kullanılabilir (aşağı bakınız) veya hastalardan basit bir şekilde semptomlarını yok, hafif, orta veya şiddetli olarak derecelendirmeleri istenerek semptom şiddeti değerlendirilebilir.

Hastanın burun akıntısının pürülan olduğunu belirtmesi akut bakteriyel rinosinüzit için bir tanısal kriter olarak önerilmektedir<sup>169</sup> ve pratisyen hekimler tarafından, bunu savunan kanıt sınırlı olmakla birlikte, antibiyotik ihtiyacını gösterir bir durum olarak algılanmaktadır.<sup>167</sup> Bununla birlikte, bir semptom olarak (pürülan) burun akıntısı (LR + 1,3) ve fizik muayenede pürülan akıntı görülmesinin (LR + 0,88) pozitif olasılık oranı, pürülan akıntının bakteri kökenini tanımlamak için kullanımını desteklemez.<sup>184</sup>

Fasiyal veya dental ağrının, özellikle unilateral olduğunda, akut maksiller sinüziti gösterdiği bulunmuştur. Bakteriyel enfeksiyondan şüphelenilen hastalarda, birikmiş sinüs sıvısı varlığı maksiller antral aspirasyon<sup>178</sup> ve paranazal sinüs filmleri<sup>179</sup> ile konfirme edilebilir. Öne eğilmekle ağrı ortaya çıkması ve üst çenede diş ağrısı, özellikle unilateral olduğunda, pratisyen hekimler tarafından genellikle ağır hastalık belirtisi ve antibiyotik ihtiyacı<sup>167</sup> olarak değerlendirilmekteyse de bunu destekleyen kanıtlar sınırlıdır. Üst çenede diş ağrısı olmasının akut bakteriyel rinosinüzit için pozitif olasılık oranı 2,0'dir, bu da bu semptomu en yüksek öngörücülerden biri haline getirir.<sup>184</sup>

*ARS'de bakteriyel enfeksiyon gelişebilir, ancak çoğu vakada antibiyotiklerin hastalığın seyri üzerindeki etkisi çok azdır.*

#### 4.5.3.2. Bakteriyel hastalığın öngörülebilmesi için klinik kurallar

Birçok çalışma, klinisyenlere daha ağır hastalığın önceden tahmin edilebilmesi, özellikle bakteriyel enfeksiyonun ve antibiyotiğe yanıtın belirlenebilmesi için belirti ve bulgu kombinasyonları ortaya koymayı denemişlerdir. Yakın zamanda yapılan bir meta analiz tüm bu çalışmaları birleştirmeye çalışmıştır.<sup>184</sup> Bununla birlikte, böyle bir meta analizde doğru popülasyon seçimi (en az 10 günlük semptomları olan birinci basamak hastaları veya beş gün sonra semptomların artması, pratisyen hekimin

antibiyotik başlamaya ihtiyaç duyması) çok önemlidir ve altın standarttır. 2007 yılında EPOS grubu tavsiyelerini, doktorun ARS için antibiyotik gerektirdiğinden şüphelendiği birinci basamak hasta popülasyonunda, BT'de herhangi bir sinüste sıvı seviyesi veya total opasite varlığını sinüzitin altın standardı olarak seçen Lindbaek'in<sup>186</sup> araştırmasına dayandırmaya karar vermiştir. Biz ne BT taramasındaki anormalliklerin ne de direkt sinüs grafisi ya da ultrasondaki anormalliklerin iyi altın standart olduğuna inanıyoruz, ne de KBB'ye antral ponksiyon için gönderilen hastaların ideal popülasyon olduğunu düşünüyoruz. Bu nedenle, önceki EPOS versiyonlarında yapılan önerilere bağlı kalmaya karar verdik; beş semptomun en az üçü: Rengi değişmiş akıntı, şiddetli lokal ağrı, ateş, yüksek ESR/CRP. Dikkatle seçilmiş bir popülasyonda en iyi klinik prediktörleri belirlemek için bir çalışmanın gerekli olduğunun bilincindeyiz.

#### 4.5.3.3 Klinik muayene

##### Anterior rinoskopi

Anterior rinoskopi tek başına çok sınırlı bir inceleme olmasına rağmen, birinci basamak sağlık hizmetinde ARS şüphesi olan hastalarda nazal inflamasyon, mukozal ödem ve pürülan nazal akıntı gibi destekleyici bulguları açığa çıkarabileceği için klinik değerlendirmenin bir parçası olarak uygulanmalıdır; ayrıca daha önce şüphe edilmeyen polip veya anatomik anomalileri de ortaya koyabilir.

##### Ateş

>38°C ateş varlığı, özellikle daha ağır semptomlarla beraber olduğunda, daha ağır hastalık ve muhtemel daha aktif tedavi ihtiyacına işaret eder. >38°C ateş varlığı sinüs aspirasyonu veya lavajı ile alınan örneklerde özellikle *S. pneumoniae* ve *H. influenzae*'nin üremesinin görüldüğü, pozitif bakteriyolojik kültür varlığı ile anlamlı olarak ilişkilidir.<sup>185</sup>

##### Sinüslerin inspeksiyonu ve palpasyonu

Akut rinosinüzit, tanısal göreceli oranı 0,97 olan dental kaynak dışında, maksillofasiyal bölgenin şişmesine veya kızarmasına neden olmaz. Lokal hassasiyete ilişkin veriler yetersizdir.<sup>184</sup>

##### Nazal endoskopi

Nazal endoskopi, genellikle rutin birinci basamak sağlık hizmetinde bulunmamaktadır ve bu şartlar altında ARS'nin klinik tanısında gerekli değildir.

##### C-reaktif protein (CRP)

CRP, hematolojik bir biyobelirteçtir (hasta başı hızlı tahlil kitleri vardır) ve bakteriyel enfeksiyonda artar. Solunum yolu enfeksiyonlarında,<sup>186</sup> bakteriyel enfeksiyonu araştırmada yardımcı olarak ve gereksiz antibiyotik kullanımının önlenmesi için uygulanması önerilmektedir. Düşük veya normal bir CRP değeri, bakteriyel enfeksiyon olasılığı düşük olan ve antibiyotik ihtiyacı olmayan veya antibiyotiklerden yararlanma olasılığı düşük olan hastaları belirleyebilir. CRP rehberliğinde yapılan tedavilerin, sonucu etkilememekle beraber, antibiyotik kullanımını azalttığı

belirtmiştir,<sup>187</sup> CRP seviyeleri BT değişiklikleri ile anlamlı korelasyon göstermiştir<sup>188</sup> ve artmış CRP, sinüs ponksiyonu veya lavajında pozitif bakteri kültürü bulunmasının öngörücüsüdür.<sup>185,189</sup>

### **Prokalsitonin**

Prokalsitonin, daha ağır bakteriyel enfeksiyonu düşündüren potansiyel bir hematolojik biyobelirteç olarak sunulmuş ve toplumdaki solunum yolu enfeksiyonlarında antibiyotik kullanımına kılavuzluk edecek bir araç olarak incelenmiştir. Yakın tarihli bir sistemik derleme, rehber belirteç olarak prokalsitonin ile antibiyotik reçetelenmesini azaltmayı amaçlayan iki randomize kontrollü çalışmayı (RKÇ) incelemiştir.<sup>190</sup> Bu çalışmalar, sonuçlar üzerinde zararlı etkiler olmaksızın antibiyotik reçetelenmesinin azaldığını göstermiştir.

### **Eritrosit sedimantasyon hızı (ESR) ve plazma vizkozitesi**

ESR ve plazma viskozitesi gibi inflamasyon belirteçleri ABRs'de artar, hastalığın şiddetini yansıtabilir ve CRP gibi daha agresif tedavinin gerekliliğini belirtebilir. ESR seviyeleri ARS'deki BT değişiklikleri ile koreledir<sup>251</sup> ve >10 ESR seviyesi BT görüntülemeye sinüs sıvı seviyesi veya sinüs opasitesinin öngörücüsüdür.<sup>189</sup> Artmış ESR'nin rinosinüzit için pozitif olabilirlik oranı 2,61 ve negatif olabilirlik oranı 0,68'dir;<sup>187</sup> daha yüksek ESR seviyeleri, rinosinüzit bulunma olasılığını artırır. Rutin uygulamada; görüntüleme, mikrobiyoloji ve nazal nitrik oksit ölçümleri gibi ek araştırmalar ARS tanısında gerekli değildir.

### **4.5.3.4 Klinik pratikte ARS'nin ayırıcı tanısı**

ARS'nin semptomları spesifik değildir ve ayırt edilmesi gereken diğer birçok hastalık ile örtüşebilir.

### **Viral üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE)**

Soğuk algınlığının ve kendi kendini sınırlayan viral ÜSYE'nin semptomları postviral ARS ile örtüşmektedir. Aslında, çoğu ARS atakları viral ÜSYE olarak başlar, ancak hastalık 10 günden uzun sürer veya semptomlar beşinci günden sonra kötüleşme gösterir. Çoğu soğuk algınlığı rinovirüs enfeksiyonuna bağlı gelişir ve semptomlar üçüncü günde zirve yapar,<sup>191</sup> çoğu hasta da medikal tedavi için başvurmaz. Tanı klinik olarak konur ve destekleyici öneriler, semptomatik tedavi ve hastanın içini rahatlatma, genelde gereken tek tedavidir.

### **Alerjik rinit (AR)**

AR, sık görülen, erişkin nüfusun %10-20'sini etkileyen küresel bir hastalıktır.<sup>192</sup> AR, non-enfeksiyöz rinitin en sık nedenidir ve alerjenlere karşı oluşan IgE-aracılı immün yanıt ile ilişkilidir. Nazal mukoza paranazal sinüslerle devamlık gösterdiği için rinit olmasa ortaya çıkmayacak olan ostiumların konjesyonu, rinosinüzite neden olabilir, bu yüzden AR, ARS (ve KRS) benzeri belirtiler ile birlikte olan alerjik rinosinüzitin bir parçası olabilir. AR'nin semptomları, spontan olarak veya tedavi ile düzelebilen rinore (pürülan olmayan), burun tıkanıklığı, burun kaşıntısı ve hapşırmadır. AR "intermitan" veya "persistan" olmak üzere ikiye ayrılır. İntermitan rinit, spesifik bir alerjene maruziyet sonrası aniden ortaya çıkabilir ve bu yüzden AR ve ARS arasında tanı

karışıklığına sebep olur. Mevsimsel AR polenler veya küfler gibi birçok ev dışı alerjen ile ilişkilidir ve aeroallerjenler veya diğerleri (örn. duyarlanmış bireylerde kedi ve köpek tüyleri) ile ani karşılaşma, semptomların akut başlangıcına sebep olabilir. AR'de genellikle mevsimsel bir patern ile benzer maruziyetlere benzer semptom öyküsü vardır. Hava kirliliği ve viral enfeksiyon gibi non-spesifik iritanlar semptomatik AR hastalarında semptomları agra ve edebilir ve subklinik nazal inflamasyonu olan asemptomatik hastalarda semptomları başlatabilir.

AR'nin ARS'den ayrımı, alerji veya atopi ve hastanın duyarlı olduğu bir alerjene maruziyet (genellikle aeroallerjen) öyküsünün olması ile yapılır. AR'da oküler semptomlar, özellikle ev dışı alerjenlere alerjisi olan hastalarda sıktır, ancak ARS'de sık değildir. Mukopürülan rinore, ağrı, diğer semptomlar olmadan burun tıkanıklığı ve anozmi AR'de sık değildir. AR'de tanısız testler deride (cilt testleri) veya kanda (spesifik IgE) alerjene spesifik IgE gösterilmesine dayanır ve özellikle ağır veya persistan semptomları olanlarda tanıyı netleştirmek için uygulanır.

### **Orodental hastalık**

Orodental hastalığı olan olgular, birinci basamak sağlık hizmetindeki hekimlere tam tanımlanamayan bir yüz ağrısı, bazen de ateş ve diş ağrısı şikâyetiyle başvururlar. Rinore, burun akıntısı ve koku bozuklukları gibi ARS ile ilişkili semptomların bulunmaması, bazı olgularda şüphenin devam etmesine rağmen, ARS tanısından uzaklaştırır. Tanıyı netleştirmek için dental muayene ve görüntüleme gerekebilir. Orodental hastalığı olan olgularda ARS, daha sık görülebilir ve semptomlar örtüşebilir.<sup>61</sup>

### **Nadir hastalıklar**

#### **Fasiyal ağrı sendromları**

Migren ve "küme tipi" baş ağrıları gibi bazı durumlar akut fasiyal ağrı ve nazal semptomlar ile ortaya çıkabilir. Fasiyal ağrının ayırıcı tanısı Bölüm 5.3.3'te tartışılmıştır.

#### **Vaskülit**

Granümatöz polianjit, granümatöz eozinofilik polianjit veya sarkoidoz gibi otoimmün vaskülitler, burun ve paranazal sinüsleri tutabilir ve nadiren akut olarak ortaya çıkabilir. Vaskülit düşündürülen diğer semptomların varlığı ve atipik klinik gidiş, klinisyeni alternatif tanılar açısından uyarmalıdır (Bkz bölüm 8.7.).

#### **Akut invaziv fungal rinosinüzit**

İmmünoşüpre hastalarda ve (kontrol altında olmayan) diyabetiklerde, akut invaziv fungal rinosinüzitler ARS'ye benzer şekilde ortaya çıkabilir, ancak semptomlar şiddetli ve hızla ilerleyicidir.<sup>193,194</sup> Bu tanıdan şüphelenildiğinde, tanıdaki gecikme prognozu kötüleştirdiği için daha agresif bir tanısal yaklaşım gereklidir (Bkz bölüm 8.6.).

#### **BOS sızıntısı**

Unilateral su gibi rinore seyrek ve beyin omurilik sıvısı sızıntısı şüphesini uyandırmalıdır.<sup>195</sup>

#### 4.5.3.5. ABRS komplikasyonlarının uyarıcı bulguları

ABRS'nin septik komplikasyonları tıbbi acildir ve pratisyenler tarafından hızla tanınıp ileri değerlendirme için hızlıca hastanın ikinci basamak sağlık merkezine sevkini gerektirir (Bölüm 4.7; Tablo 4.5.1.). Gözlemsel araştırmalar bu komplikasyonların seyrek, ancak hastalığın erken safhasında görüldüğünü ve birinci basamak sağlık hizmeti aşamasında antibiyotik kullanılmamasının sonuçları etkilemediği gösterilmiştir.<sup>13,175</sup>

*ARS komplikasyonları nadirdir, ancak erken tanınması hayati öneme sahiptir. Komplikasyonlar hastalığın erken evresinde gelişir ve birinci basamak hekimlerinin tehlike belirti ve bulguları açısından uyanık olmaları gerekir.*

#### 4.5.4. Uzman sağlık hizmetinde ARS tanısı

Komplike olmamış ARS genellikle birinci basamak sağlık hizmetindeki hekimler tarafından görülmesine rağmen, bazı sağlık sistemlerinde hastalar akut olarak uzmana başvurabilmekte veya uzman tarafından değerlendirilmesi için özellikle rinologlar veya KBB uzmanlarına daha erken sevk edilebilmektedir. Genellikle tanı, yukarıda belirtilen kriterler kullanılarak klinik olarak yapılabilir, ancak bazen daha detaylı tanısal araştırmalar uygulanabilir. Tablo 4.5.1'de belirtilen semptomlardan herhangi birinin varlığında hızla sevk ve/veya hastaneye yatış gereklidir. Bu araştırmalar nazal endoskopi ve görüntülemeyi içerir (Bkz. bölüm 5.3.4.1., 5.3.4.3.).

#### 4.5.5. Özel durumlarda ARS tanısı

##### 4.5.5.1. Araştırma için tanı

Araştırma ortamlarında daha resmi bir tanı gerekebilir. Bu durumlarda, çalışma protokolünde belirlendiği şekilde tanının doğrulanması için semptomlar, görüntüleme ve muayene bulguları ve bakteriyolojik örneklerin (orta meadan veya sinüs ponksiyonundan elde edilmiş) farklı kombinasyonları kullanılabilir. Araştırma çalışmalarında, diğer çalışmaların sonuçları ile kıyaslanabilmesi için kullanılan tanısal kriterlerin belirlenmiş olması gereklidir.

Tablo 4.5.1. ARS komplikasyonlarının acil sevk/hastaneye yatış gerektiren uyarıcı semptomları.

Periorbital ödem/eritem
Göz küresinin yer değiştirmesi
Çift görme
Oftalmopleji
Görme keskinliğinde azalma
Şiddetli unilateral veya bilateral frontal baş ağrısı
Frontal bölgede şişlik
Menenjit bulguları
Nörolojik bulgular
Bilinç bulanıklığı

#### 4.5.5.2. Yoğun bakım ünitesinde ARS tanısı

ABRS, YBÜ'de sıklıkla (nazogastrik tüpler, mekanik ventilasyon, defans mekanizmalarında yetersizlik ve uzun süreli supin pozisyon gibi risk faktörleri nedeniyle) ve kötü sonuçlar ile ilişkilidir. Sepsiste birden fazla sinüs tutulabilir.<sup>196</sup> Sonuç olarak, tanıyı doğrulamak ve tedaviye yön vermek için BT taraması gibi daha agresif tanısal işlemler uygun olabilir,<sup>197</sup> sinüs ponksiyonu deneyimli ellerde güvenlidir ve tanıyı desteklemek ve tedaviyi yönlendirmek için önemli mikrobiyolojik bilgiler sağlayabilir.<sup>196</sup>

#### 4.5.5.3. İmmünsüprese hastalarda ARS tanısı

İmmünsüprese hastalar ABRS komplikasyonlarına daha yatkındır ve daha agresif bir tanısal yaklaşım gereklidir. Akut invaziv fungal rinosinüzit,<sup>290</sup> yüksek mortalite ve morbiditesi olan ciddi bir hastalıktır ve hızlı tanı ve endoskopik veya açık cerrahi ile tedaviyi gerektirir (Bkz. Bölüm 8.6.). Tanı histopatolojik olarak konur, bu yüzden, eğer şüphe devam ediyor ise açık biyopsi ile birlikte, erken endoskopik değerlendirme endikedir.<sup>193,194</sup>

#### 4.5.6. Sonuç

Akut rinosinüzit, semptomların süresi ve şiddetine bağlı olarak viral soğuk algınlığı, postviral rinosinüzit ve akut bakteriyel rinosinüzite ayrılabilir. Semptomlara dayanılmasını destekleyen bazı yeni çalışmalar yapılmasına rağmen, antibiyotiklerin uygunsuz kullanımını azaltmak için daha fazla çalışma gerekmektedir.

### 4.6. ARS'nin medikal tedavisi

#### 4.6.1. Giriş

Daha önce bahsedildiği gibi ARS, akut viral rinosinüzit, akut postviral rinosinüzit ve akut bakteriyel rinosinüzit olarak sınıflandırılır. Tanımlamalar için Bölüm 2 ve 3'e bakınız.

Son yıllarda, akut viral rinosinüzit (genellikle soğuk algınlığı ve / veya üst solunum yolu enfeksiyonu olarak adlandırılır) tedavisinin bazı bölümlerini kapsayan çok sayıda sistematik derleme ve meta analiz yapılmıştır. Bu nedenle, bu bölümde bu sistematik derleme ve meta analizlerden kısaca bahsedilecektir. Akut postviral rinosinüzit ve akut bakteriyel rinosinüzit için yeni sistematik derlemeler ve meta analizler değerlendirilmeye alınacaktır.

#### 4.6.2. Akut viral rinosinüzitin tedavisi (soğuk algınlığı)

Son yıllarda çok sayıda sistematik derleme ve meta analiz akut viral rinosinüzit tedavisinin önemli kısımlarını incelemiştir. Bu nedenle, bu bölüm 2012'den sonra yayınlanan sistematik derleme ve meta analizlere kısa bir genel bakış içermektedir. Yapılmış araştırmalar için lütfen Bölüm 11'e bakınız.

##### 4.6.2.1. Antibiyotikler

On bir randomize kontrollü çalışma, soğuk algınlığı belirtileri olan insanlarda herhangi bir antibiyotik tedavisi ile plaseboyu karşılaştırdı.<sup>198</sup> Toplam 1.047 hastanın katıldığı 6 çalışmanın birleştirilmiş analizinde, soğuk algınlığı için antibiyotik kullanan hastalar, iyileşme veya semptomların kalıcılığı açısından plasebo kullananlardan daha iyi sonuç vermedi (risk oranı (RO) 0,95, %95

GA 0,59 ila 1,51, (random etkileri)). Antibiyotik grubundaki yan etkilerin RO'su 1,8, %95 GA 1,01 ila 3,21 idi (random etkileri). Erişkin katılımcılarda antibiyotiğin yan etki riski plaseboya göre anlamlı derecede yüksekti (RO 2,62, %95 GA 1,32 ila 5,18) (random etkileri), ancak çocuklarda daha fazla risk gözlenmedi (RO 0,91, %95 GA 0,51 ila 1,63). Dört çalışmada yer alan 723 katılımcıda antibiyotiklerle plaseboya göre akut pürülan rinorenin devam etmesi için toplu RO 0,73 idi (%95 GA 0,47 ila 1,13) (random etkileri). Akut pürülan rinitler için yapılan antibiyotik çalışmalarında yan etkilerde bir artış görüldü. (RO 1,46, %95 GA 1,10 ila 1,94). Yazarlar, çocuklar ya da erişkinlerde persistan akut pürülan rinit veya soğuk algınlığı için antibiyotiklerden fayda sağlandığına dair bir kanıt olmadığı sonucuna vardı. Antibiyotiklerin, erişkinlerde soğuk algınlığı için verildiğinde ve tüm yaşlarda akut pürülan rinit için verildiğinde kayda değer yan etkilere sebep olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. Bu koşullarda antibiyotiklerin rutin kullanımı tavsiye edilmemektedir.

#### 4.6.2.2. Nazal kortikosteroidler

Nazal kortikosteroidlerin antiinflamatuvar etkileri soğuk algınlığında yararlı olabilir. 2013 yılında bir Cochrane derlemesi çocuklarda ve erişkinlerde soğuk algınlığında nazal kortikosteroidler ile alışlagelmiş tedavinin semptomlarda gerileme ve iyileşme üzerindeki etkilerini karşılaştırdı. Üç çalışma (353 katılımcı) dahil edildi. İki çalışma nazal kortikosteroidler ile plaseboyu, bir çalışma da nazal kortikosteroidler ile alışlagelmiş tedaviyi karşılaştırdı. İki plasebo kontrollü çalışmada nazal kortikosteroidlerin semptomların süresi ya da şiddeti için yarar sağlamadığı gösterildi. Yazarlar, mevcut kanıtların soğuk algınlığındaki semptomatik rahatlama için nazal kortikosteroidlerin kullanımını desteklemediği sonucuna vardı.<sup>199</sup>

#### 4.6.2.3. Antihistaminikler

Bir Cochrane derlemesinin yazarları, antihistaminiklerin soğuk algınlığı üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla doğal ya da deneysel olarak tetiklenmiş soğuk algınlığı geçiren 4.342 (212'si çocuk) katılımcı içeren 18 RKÇ'nin yer aldığı 17 yayını (bir yayın iki çalışmayı raporlamıştı) inceledi. Çalışmalarda müdahale olarak, monoterapi bir antihistaminik ile plasebo karşılaştırmıştı. Erişkinlerde antihistaminiklerin toplam semptomların şiddeti üzerine kısa süreli yararlı etkisi vardı: Tedavinin 1. ve 2. gününde antihistaminiklerden hastaların %45'i, plasebodansa %38'i yararlanmıştı (olasılık oranı (OO) 0,74, %95 GA 0,60 ila 0,92). Ancak orta (3-4 gün) ve uzun dönemde (6-10 gün) antihistaminikler ile plasebo arasında fark yoktu. Burun tıkanıklığı, rinore ve hapşırma gibi her bir semptom değerlendirildiğinde, sedatize eden antihistaminiklerin plaseboya kıyasla olumlu bazı etkileri vardı (örn., 4 veya 5'li şiddet skalasında 3. gündeki rinore için: Ortalama fark (OF) -0,23, %95 GA -0,39 ila -0,06; 4'lü şiddet skalasında 3. gündeki hapşırma için: OF -0,35, %95 GA -0,49 ila -0,20), ancak bu etki klinik olarak anlamlı değildi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber, sedasyon yan etkisi genellikle sedatize eden antihistaminiklerde daha fazla bildirildi. Sadece iki çalışmaya çocuklar dahil edilmişti ve sonuçlar çelişkiliydi. Yazarlar antihistaminiklerin erişkinlerde tüm semptomların şiddetinde kısa vadede (tedavinin 1. ve 2. gününde) sınırlı bir olumlu etkiye sahip

olduğu, ancak orta ve uzun dönemde böyle bir etkisinin olmadığı sonucuna vardı. Burun tıkanıklığı, burun akıntısı ya da hapşırma üzerinde klinik olarak anlamlı bir etki görülmedi.<sup>200</sup>

#### 4.6.2.4. Dekonjestanlar

2016'da Deckx ve ark. çocuk ve erişkinlerde soğuk algınlığının semptomlarını hafifletmek için monoterapi olarak kullanılan topikal ve/veya oral dekonjestanların etkisi ile kısa ve uzun vadede güvenilirliği üzerine bir Cochrane derlemesi yayınladı.<sup>201</sup> Yazarlar, 1838 katılımcı içeren 15 çalışmayı dahil etti. Çalışmaların 6'sında ilaç uygulaması tek dozdu; dokuz çalışmada ise çoklu doz kullanıldı. On bir çalışmada oral dekonjestan, dört çalışmada topikal dekonjestan kullanıldı. Dokuz çalışmada psödoefedrin, üç çalışmada ise oksimetazolin kullanıldı. Dokuz çalışma, topikal ya da oral dekonjestanların çoklu dozu ile plaseboya karşılaştırdı. Tedavi grubunda, son dozdan yaklaşık üç saat sonra tıkanıklığın subjektif ölçümleri plaseboya kıyasla anlamlı derecede daha iyiydi (SOF 0,49, %95 GA 0,07 ila 0,92; p=0,02); çalışmaların yedisinde yan etki raporlandı (altı oral ve bir topikal dekonjestan); meta analiz, plasebo grubuna kıyasla tedavi grubundaki yan etkilerin sayısı arasında istatistiksel bir fark olmadığını gösterdi. Yazarlar, mevcut kanıtların birden fazla dekonjestan dozunun soğuk algınlığı olan erişkinlerde burun tıkanıklığının subjektif ölçümleri üzerinde küçük bir pozitif etkisi olabileceği sonucuna vardılar. Topikal nazal dekonjestan kullanılan az sayıda çalışma nedeniyle, oral kullanıma karşın topikal dekonjestan kullanımının etkinliği hakkında bir sonuca varamadılar. Dekonjestanlar kısa vadede erişkinlerde yan etki riskini artırmıyor gibi görünmektedir.

#### 4.6.2.5. Parasetamol (asetaminofen)

Bir Cochrane derlemesine, parasetamolun etkinliğini araştırmak için soğuk algınlığı olan 758 katılımcıyı içeren, parasetamol ile plaseboya ya da tedavisiz erişkinleri karşılaştıran dört RKÇ dahil edildi.<sup>202</sup> Dahil edilen dört çalışmanın ikisinde, parasetamol ile tedavi edilen hastaların burun tıkanıklığında anlamlı iyileşme oldu. Bir çalışma, rinore şiddetini azaltmada parasetamolun plaseboya göre üstün olduğunu, ancak hapşırma ve öksürük tedavisinde üstün olmadığını gösterdi. Parasetamol, dört çalışmanın ikisinde, boğaz ağrısı veya halsizliği düzeltmedi. Sonuçlar bazı semptomlar için tutarsızdı. İki çalışma, parasetamolün baş ağrısı ve kırgınlık hissini plaseboya göre daha fazla iyileştirdiğini gösterdi, ancak bir çalışma, parasetamol ve plasebo arasında fark olmadığını rapor etti. Söz konusu çalışmalardan hiçbirinde soğuk algınlığı semptomlarının süresinden bahsedilmedi. Parasetamolün minör yan etkilerinden dört çalışmanın ikisinde bahsedildi. Bunların birinde parasetamol ile psödoefedrin kombinasyonu kullanılmıştı. Yazarlar, parasetamolün burun tıkanıklığı ve burun akıntısını hafifletmeye yardımcı olabileceği, ancak diğer bazı soğuk algınlığı semptomlarını (boğaz ağrısı, halsizlik, hapşırma, öksürük) düzeltmediği sonucuna varmışlardır.

#### 4.6.2.6. NSAİİ

Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) soğuk algınlığı ile ilişkili ağrı ve ateş tedavisinde sık olarak kullanılmaktadır. 2009'da yapılan bir Cochrane derlemesine dokuz RKÇ dahil edildi ve

37 karşılaştırma tanımlandı: Altı tanesi NSAİİ ile plasebo ve üç tanesi NSAİİ ile NSAİİ.<sup>203</sup> Soğuk algınlığı olan toplam 1.064 hasta dahil edildi. Yazarlar, NSAİİ'lerin toplam semptom skorunu veya soğuk algınlığı süresini anlamlı şekilde azaltmadığını bildirdiler. Bununla birlikte, NSAİİ'lerin analjezik etkileriyle ilişkili sonuçlara bakıldığında (baş ağrısı, kulak ağrısı, kas ve eklem ağrısı) NSAİİ'lerin anlamlı fayda sağladığı, boğaz gıcıklanmasında bir düzelme gözlenmezken, halsizlikte sınırlı bir düzelme olduğu gözlemlendi. Titreme sonuçları çelişkiliydi. Solunum yolu semptomlarından öksürük ve burun akıntısı skorlarında iyileşme gözlenmedi, ancak hapşırma skorları anlamlı şekilde düzeldi. NSAİİ tedavi gruplarında yan etki sıklığının arttığına dair kanıt bulunmadı. Yazarlar, soğuk algınlığının neden olduğu ağrı veya rahatsızlığı hafifletmek için NSAİİ'leri önerdi.

#### 4.6.2.7. Antihistaminik-dekonjestan-analjezik kombinasyonları

Antihistaminik-dekonjestan-analjezik kombinasyonlarının erişkin ve çocuklarda soğuk algınlığı semptomlarının süresini kısaltma ve semptomları hafifletme etkinliğini değerlendirmek için bir Cochrane derlemesinde soğuk algınlığı tedavisiyle ilgili 27 çalışma (5117 katılımcı) değerlendirildi.<sup>204</sup> On dört çalışma antihistaminik-dekonjestan; ikisi antihistaminik-analjezik; altısı analjezik-dekonjestan; ve beşi de antihistaminik-analjezik-dekonjestan kombinasyonlarını inceledi. Kontrol uygulaması 21 çalışmada plaseboyken, altı çalışmada aktif maddeydi. Bu sistematik derlemedeki kanıtlar, antihistaminik-analjezik-dekonjestan kombinasyonlarının erişkin ve büyük çocuklarda bazı genel faydalarının olduğunu göstermektedir. Bu faydalar yan etki riskine karşı tartılmalıdır. Küçük çocuklarda kombinasyonların etkinliği ile ilgili bir kanıt yoktur.

#### 4.6.2.8. İpratropium bromür

Soğuk algınlığı olan erişkin ve çocuklarda, ipratropium bromürün rinore ve nazal konjesyonun şiddeti üzerinde etkinliğini plasebo veya tedavisiz izleme karşın belirlemek için 2013 yılında bir Cochrane derlemesi yayınlandı.<sup>205</sup> Toplamda 2.144 katılımcı içeren yedi çalışma dahil edildi. Dört çalışma (1.959 katılımcı) rinorenin şiddetindeki subjektif değişikliği ele aldı. Tüm çalışmalar ipratropium bromür lehine tutarlı bir şekilde istatistiksel olarak anlamlı fark bildirdi. Burun tıkanıklığı dört çalışmada rapor edildi ve gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Bütün semptomların total iyileşmesinin yer aldığı iki çalışma, ipratropium bromür grubunda pozitif yanıt bildirildi. Yan etkiler ipratropium bromür grubunda daha sık idi, OR 2,09 (%95 GA 1,40 ila 3,11). Sık görülen yan etkiler burun kuruluğu, kanlı mukus ve epistaksis idi. Yazarlar soğuk algınlığı olan kişiler için mevcut kanıtların desteğiyle ipratropium bromürün rinoreyi düzeltmede etkili olabileceğini sonucuna vardılar. İpratropium bromürün burun tıkanıklığı üzerine hiçbir etkisi yoktu ve iyi tolere edilmesi ve kendi kendini sınırlayabilen özelliklerde görünmesine rağmen, plasebo ve tedavisiz gruplara göre daha fazla yan etki ile ilişkiliydi.

#### 4.6.2.9. Tuzlu su ile nazal yıkama

Tuzlu su ile nazal yıkama genellikle ÜSVE semptomları için (yardımcı) tedavi olarak kullanılır. 2015'te yayınlanan Cochrane

derlemesi, 544 çocuk (3 çalışma) ve 205 erişkinin (sadece 2 çalışma) randomize edildiği 5 RKÇ belirledi. Tüm çalışmalar, tuzlu su irrigasyonunu plasebo yerine rutin tedavi ya da diğer nazal spreyler ile karşılaştırmıştır. Dahil edilen çalışmalardaki pek çok sonuçları değerlerinin arasında büyük farklılıklar bulunması nedeniyle veri havuzu elde edilmemiştir. Sonuçların çoğu, tuzlu su irrigasyonu ile kontrol arasında bir farklılık göstermedi. Bununla birlikte, çocuklar üzerinde yapılan daha büyük bir çalışma, tuzlu su grubunda nazal sekresyon skorunun (OF -0,31, %95 GA -0,48 ila -0,14) ve nazal solunum (obstrüksiyon) skorunda (OF -0,33, %95 GA -0,47 ila -0,19) anlamlı azalma gösterdi. Bu çalışma tuzlu su grubunda dekonjestan ilaç kullanımının anlamlı ölçüde azaldığını da gösterdi. Katılımcıların küçük bir kısmı tarafından bildirilen tek yan etki hafif bir nazal rahatsızlık ve/veya iritasyondur. Yazarlar, nazal tuzlu su irrigasyonunun muhtemelen akut ÜSVE semptomlarını hafifletmek için faydalı olduğu sonucuna varmışlardır.<sup>206</sup>

#### 4.6.2.10. Buhar / ısıtılmış nemli hava

Arka plan: Isıtılmış nemli hava uzun süredir soğuk algınlığı hastaları tarafından yaygın olarak kullanılmaktadır. Bunun teorik dayanağı, buharın tıkanmış mukusun daha iyi boşaltılmasına yardımcı olabileceği ve sıcaklığın in vitro ortamda olduğu gibi soğuk algınlığı virüsünü yok edebileceğidir. 2017'deki Cochrane derlemesi, beş yayından toplam 387 katılımcıyı içeren altı çalışmayı içeriyordu.<sup>207</sup> Yazarlar, sabit etki analizi etki kanıtı gösterdiği (OR 0,30, %95 GA 0,16 ila 0,56; 2 çalışma, 149 katılımcı), ancak random-etki analizi sonuçları arasında anlamlı bir farklılık göstermediği için (OR 0,22, %95 GA 0,03 ila 1,95), sıcak ve nemli havanın soğuk algınlığında semptomatik bir rahatlama sağlayıp sağlamadığının belirsiz olduğunu bildirdiler. Çalışmaların hiçbirisi klinik semptom skorlarında alevlenme göstermedi. ABD'de yapılan bir çalışma nazal rezistansın kötüleştiğini göstermesine rağmen, daha önceki bir İsrail çalışması iyileşme olduğunu gösterdi. Bir çalışma nazal yıkamayla dökülen virüsleri inceledi ve tedavi ve plasebo grupları arasında anlamlı bir farklılık bulmadı (OR 0,47, %95 GA 0,04 ila 5,19). Tedaviye verilen subjektif yanıtlar değerlendirildiğinde, semptomların rahatladığını bildiren katılımcıların sayısı, ısıtılmış nemli hava grubunda anlamlı düzeyde fazla değildi (OR 0,58, %95 GA 0,28 ila 1,18; 2 çalışma, 124 katılımcı). Isıtılmış nemli havanın farklı sonuçları üzerindeki etkisi önemli derecede heterojen olduğundan, yazarlar kanıtların kalitesini düşük olarak değerlendirdiler. Bazı çalışmalar minör yan etkiler bildirdi (nazal rahatsızlık veya iritasyon). Yazarlar, mevcut kanıtlarla, ısıtılmış nemli havanın soğuk algınlığı tedavisinde kullanımından herhangi bir fayda veya zarar görülmediği sonucuna vardılar.

#### 4.6.2.11. Probiyotikler

2015 yılında akut ÜSVE riski taşıyan her yaşta insanda akut ÜSVE'lerin önlenmesinde plaseboya kıyasla probiyotiklerin (herhangi bir belirtilen suş veya doz) etkinlik ve güvenliliğini değerlendiren bir Cochrane derlemesi yayınlandı.<sup>208</sup>

Yazarlar; çocuklar, erişkinler (yaklaşık 40 yaşlarında) ve daha yaşlılardan oluşan 3.720 katılımcının dahil olduğu 13 RKÇ'yi değerlendirmeye almalarına rağmen, 12 çalışmanın verilerini

meta analiz için kullanabildiler. Akut ÜSZE atak sayısı açısından, probiyotik grubu plasebodan daha iyiydi: (en az bir atak: OR: 0,53; %95 GA= 0,37-0,76, p<0,001, düşük kalitede kanıt; en az üç atak: OR: 0,53; %95 GA= 0,36-0,80, p=0,002, düşük kalitede kanıt); bir akut ÜSZE atağının ortalama süresi (OF: -1,89; %95 GA= -2,03 ila -1,75, p<0,001, düşük kalitede kanıt); akut ÜSZE için daha az antibiyotik reçeteleme oranı (OR: 0,65; %95 GA= 0,45-0,94, orta kalitede kanıt) ve soğuk algınlığıyla ilişkili okul devamsızlığı (OR: 0,10; %95 GA= 0,02-0,47, çok düşük kalitede kanıt). Probiyotikler ve plasebo, akut ÜSZE görülme vuku oranı (vuku oranı: 0,83; %95 GA= 0,66-1,05, p=0,12, çok düşük kalitede kanıt) ve yan etkileri (OR: 0,88; %95 GA= 0,65-1,19, p=0,40, düşük kalitede kanıt) bakımından karşılaştırıldığında, benzerdi. Probiyotiklerin yan etkileri minördü ve bunların içinde gastrointestinal semptomlar en sık görüleniydi. Yazarlar, akut ÜSZE görülen birey sayısı, akut ÜSZE ataklarının ortalama süresi, antibiyotik kullanımı ve soğuk algınlığı ile ilişkili okula devamsızlık yapan katılımcıların sayısını azaltmak için probiyotiklerin plasebodan daha iyi olduğu sonucuna vardı. Bu durum, probiyotiklerin akut ÜSZE'leri önlemede plasebodan daha faydalı olabileceğini göstermektedir. Ancak kanıtların kalitesi düşük veya çok düşüktür.<sup>208</sup>

#### 4.6.2.12. C Vitamini

2013 yılında soğuk algınlığını önleme ve tedavi etmede C vitamini kullanımıyla ilgili bir Cochrane derlemesi yayınlandı.<sup>209</sup> Derlemede, 11.306 katılımcının değerlendirildiği 29 plasebo kontrollü çalışma, çalışma periyodu boyunca düzenli C vitamini alırken gelişen soğuk algınlığının RR'si üzerine yapılan meta analizine dahil edildi. Genel toplumda gerçekleştirilen 10.708 katılımcının dahil edildiği çalışmalarda RR 0,97 (CI aralığı 0,94 ila 1,00) idi. Maraton koşucusu, kayakçı ve subarktik egzersizlerde bulunan askerlerin dahil edildiği beş çalışmada toplam 598 kişi için toplu RR 0,48 (%95 GA 0,35 ila 0,64) idi. Otuz bir karşılaştırmada düzenli C vitamini kullanımının soğuk algınlığı süresi (9.745 atak) üzerindeki etkisi incelendi. Erişkinlerde soğuk algınlığı süresi %8 (%3 ila %12), çocuklarda ise %14 (%7 ila %21) azaldı. Çocuklarda, günlük 1-2 gram C vitamini kullanımı soğuk algınlığı süresini %18 kısalttı. Soğuk algınlığı şiddeti de düzenli C vitamini kullanımıyla azaldı. Yedi karşılaştırma, tedavi edici C vitamininin etkinliğini (3.249 atak) inceledi. Bu terapötik çalışmalarda, soğuk algınlığının şiddeti ve süresinde C vitamini kullanımının tutarlı bir etkisi görülmedi. Yazarlar, genel popülasyonda soğuk algınlığı insidansını azaltmada düzenli C vitamini kullanımının başarısızlığı nedeniyle makul olmadığı, ancak kısa süren ağır fiziksel egzersize maruz kalan insanlarda C vitamininin yararlı olabileceği sonucuna vardılar. Düzenli takviye alma çalışmaları C vitamininin soğuk algınlığı süresini azalttığını gösterdi, ancak bu durum diğer terapötik çalışmalarda tekrarlanmadı. Yine de, düzenli takviye çalışmalarında soğuk algınlığı süresi ve şiddeti üzerindeki tutarlı etkileri, düşük maliyeti ve güvenliliği göz önüne alındığında, soğuk algınlığı hastalarının terapötik amaçlı C vitamini kullanımının faydalı olup olmadığını bireysel olarak denemeleri faydalı olabilir. Daha fazla terapötik RKK'ye ihtiyaç olduğu görülmektedir. 2018 ve 2019'da, dört sistematik derleme C vitamininin soğuk algınlığı üzerindeki etkilerini araştırdı.<sup>210-213</sup> Ancak bu sistematik derlemelerin hiçbiri Cochrane derlemesine dahil edilen çalışmalardan daha güncelini içermemektedirler.<sup>209</sup> Bu yüzden bu incelemeler dikkate alınmadı.

#### 4.6.2.13. Aşılar

2017 yılında, soğuk algınlığını önlemede aşıların klinik etkinlik ve güvenliliğini değerlendiren bir Cochrane derlemesi yayınlandı.<sup>214</sup> Soğuk algınlığı virüsüne karşı aşı geliştirilmesi virüslerin antijenik değişkenlik göstermesi ve birbirinden ayırt edilemeyen birçok farklı virüs nedeniyle zordur. Sağlıklı insanlarda soğuk algınlığını önlemeye yönelik girişimin etkinliği ve güvenliliği konusunda belirsizlik vardır.

Derleme, yüksek yanlılık riski taşıyan 1960'lardan kalma tek bir RKK'yi içermektedir. Yazarlar, sağlıklı insanlarda soğuk algınlığını önlemek için plaseboya kıyasla aşı kullanımını destekleyen kesin sonuçlar bulamamıştır.

#### 4.6.2.14. Egzersiz

Lee ve ark. soğuk algınlığını engellemede egzersizin etkisini araştırmak için 2014 yılında bir sistematik derleme ve meta analiz yayınladılar.<sup>215</sup> Toplam 281 katılımcının yer aldığı dört randomize kontrollü çalışma derlemeye dahil edildi. Soğuk algınlığını engellemede egzersizin etkisinin relatif riski (RR) 0,73'tü (0,95 GA, 0,56-0,95; I(2)= %7). Egzersiz ve kontrol grupları arasındaki ortalama hastalık süresinin (gün) farkı -3,50 idi (%95 GA, 6,06-0,94; I(2)= %93). Yazarlar düzenli, orta ağırlıkta egzersizin soğuk algınlığından korunmada faydalı olabileceği sonucuna vardılar.

#### 4.6.2.15. Ekinezya

Karsch-Volk ve ark. bir Cochrane derlemesinde, ekinezya preparatlarının soğuk algınlığının önlenmesi ve tedavisinde plaseboya kıyasla etkili ve güvenli olduğuna dair kanıt olup olmadığını değerlendirmek için ekinezya preparatları ve plasebonun 33 karşılaştırmasını içeren 4631 katılımcılı 24 çift kör çalışmayı incelemeye aldı.<sup>216</sup> On üç karşılaştırma içeren 10 çalışma soğuk algınlığını önleme ve 20 karşılaştırma içeren 15 çalışmada (bir çalışma hem önlemleri hem de tedaviyi kapsamıştı) soğuk algınlığı tedavisini araştırdı. En az bir soğuk algınlığı atağı geçiren hasta sayısını bildiren 12 önleme karşılaştırmalarının hiçbiri istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadı. Ancak, sonuçların post-hoc havuzunda toplanmasıyla relatif riskte %10 ila %20 arasında düşüş gözlemlendi. Soğuk algınlığı süresiyle ilgili yedi çalışmanın sadece birisi ekinezyanın plaseboya kıyasla anlamlı bir etkisi olduğunu gösterdi. Yazarlar, bazı ekinezya türlerinin zayıf da olsa bir faydası olmasına rağmen, ekinezya ürünlerinin soğuk algınlığı tedavisinde fayda sağlamadığı sonucuna vardılar: Her ne kadar potansiyel etkilerinin klinik geçerliliği şüpheliyse de bireysel profilaktik çalışmaların sonuçları tutarlı olarak pozitif eğilimler (eğer anlamlı değilse) göstermektedir.

#### 4.6.2.16. Çinko

Çinkonun (kullanılan çinko tuzu veya formülasyonuna bakılmaksızın) sık görülen soğuk algınlığı semptomlarının insidansını, şiddetini ve süresini azaltmada etkili olup olmadığını değerlendirmek için tedavi amaçlı en az ardışık beş gün ya da önleme amaçlı en az beş ay boyunca çinko kullanılarak yapılan altı (1.387 katılımcılı) tedavi etmeye yönelik ve iki (394 katılımcılı) önleyici plasebo kontrollü çalışma değerlendirmeye alındı. Çinko alımı soğuk algınlığı süresinde (gün) önemli bir düşüşle ilişkiliyken

(OF -1,03, %95 GA -1,72 ila -0,34) (p=0,003), soğuk algınlığının şiddetinde aynı etkiyi göstermedi (OF -1,06, %95 GA -2,36 ila 0,23) (p=0,11). Yedi günlük tedaviden sonra semptomatik olan katılımcıların oranı (OR 0,45, %95 GA 0,20 ila 1,00) (p=0,05) kontrol grubundakilere (I<sup>2</sup> istatistik = %75) göre anlamlı olarak daha azdı. Soğuk algınlığı insidans hız oranı (İHO) (İHO 0,64, %95 GA 0,47 ila 0,88) (p=0,006) (I<sup>2</sup> istatistik = %88), okula devamsızlık (p=0,0003) ve antibiyotik reçete etme (p<0,00001) çinko grubunda daha düşüktü. Toplam yan etkiler (OR 1,58, %95 GA 1,19 ila 2,09) (p=0,002), kötü tat (OR 2,31, %95 GA 1,71 ila 3,11) (p<0,00001) ve bulantı (OR 2,15, %95 GA 1,44 ila 3,23) (p=0,002) çinko grubunda daha yüksekti. Heterojenliğin çok yüksek olması, ortalama tahminlerin dikkatle incelenmesi gerektiği anlamına gelmektedir. Yazarların vardığı sonuçlar: Sağlıklı insanlarda semptomların başlangıcından itibaren 24 saat içinde alınan çinko, soğuk algınlığı semptomlarının süresini azaltır, ancak verilerin heterojenliği nedeniyle dikkatli olunması gerekir. Çalışmalarda, >= 75 mg/gün dozundaki çinko pastilleri yaygın kullanıldığından ve soğuk algınlığı süresinde önemli bir azalma saptandığından, çinko kullanmayı düşünenler için soğuk algınlığı boyunca bu dozda kullanmak en iyisidir. Profilaktik çinko takviyesi ile ilgili olarak, verilerin yetersizliği nedeniyle halen kesin bir öneri getirilememektedir. Çinko pastilleri (şurup veya tablet olarak değil) kullanırken, olası yararları özellikle kötü tat ve bulantı gibi yan etkiler ile dengelenmelidir.<sup>217</sup> Aynı çalışmalara dayalı ilave bir meta analiz de yapılmıştır. Hemila ve ark. soğuk algınlığı hastalarının alerji durumunun ve diğer özelliklerinin çinko asetat pastillerinin etkilerini değiştirip değiştirmediğini değerlendirmiş ve çinko asetat pastillerinin etkileri karşılaştırılan alt gruplar kendi aralarında tutarlı olduğundan, çinkonun soğuk algınlığı hastalarında geniş çapta uygulanabileceği sonucuna varmışlardır.<sup>218</sup> Hemila ve ark. ayrıca çinko asetat pastillerinin etkinliğini çinko glukonat ile karşılaştırıp etkinin doza bağımlılığını incelemiş ve uygun şekilde oluşturulmuş çinko glukonat pastillerinin çinko asetat pastilleri kadar etkili olabileceği sonucuna varmıştır. Ayrıca, 100 mg/gün üzerindeki çinko dozlarının soğuk algınlığı tedavisinde daha iyi bir sonuç vereceğine dair bir kanıt bulamamıştır. Son olarak aynı grup, tekil hasta verisi (THV) meta analizi kullanarak çinko asetat pastilinin etkisini incelemiş ve soğuk algınlığından iyileşme oranında üç kat artış saptamıştır.<sup>219</sup> Bu meta analizlerden, semptomların başlamasından sonraki 24 saat içinde alınan >=75 mg/gün dozundaki çinko asetat veya çinko glukonat pastillerinin, soğuk algınlığı süresini önemli ölçüde azalttığı sonucuna varılabilir. Soğuk algınlığında çinko kullanmayı düşünenlere bu dozda kullanmaları tavsiye edilir. Profilaktik çinko takviyesi ile ilgili olarak, verilerin yetersizliği nedeniyle şu anda herhangi kesin bir öneride bulunulmamaktadır.

#### 4.6.2.17. Bitkisel ilaçlar (ekinezya hariç)

Soğuk algınlığında bitkisel ilaçların etkinliğini analiz eden sistematik bir derleme yoktur. Çalışmaların çoğunda yüksek ateş ve/veya şiddetli hastalık dışlama kriteri olmasına rağmen, Koch ve ark.'nın yakın zamanda yapmış oldukları bir derlemeye viral rinosinüzit (soğuk algınlığı), postviral rinosinüzit ve hatta çoğu çalışmada yüksek ateş ve/veya şiddetli hastalık dışlanmasına rağmen birkaç ARBS hastası dahil edildiğinden,<sup>220</sup> bu derleme kullanılmadı. Bununla birlikte, bitkisel ilaçların soğuk algınlığında

etkinliğini değerlendiren ve fazla sayıda hasta içeren çalışmalar olduğundan, burada kısa bir özet verilecektir. Dört makale, soğuk algınlığı belirtileri gösteren hastalarda BNO1016'nın (Sinupret) etkinliğini tanımlamaktadır.<sup>221-224</sup> Jund'un iki makalesi de çift kör, plasebo kontrollü çalışmalar (ÇKPKÇ) olup, 2012 yılındaki makalesine dahil edilen çalışma 2015 makalesine de dahil edilmiştir. BNO1016, antimikrobiyal ve antiviral aktivite gösteren beş bitkisel ilacın (kantaron kökü, çuha çiçeği, kuzukulağı otu, mürver çiçeği ve mineçiçeği otu) bir özütüdür. Bitkisel ilaç kombinasyonu, iki ÇKPKÇ'de akut viral rinosinüzitli 600 hastada etkinlik ve tolere edilebilirlik açısından değerlendirildi.<sup>221,222</sup> Tedavinin 14. gününde SNOT-20, majör semptom skorları, rinore, postnazal akıntı, baş ağrısı ve yüz ağrısı bakımından BNO1016 lehine anlamlı olarak daha fazla tedavi yanıtı ve daha fazla iyileşme görüldü. İki çalışmada da ciddi yan etki bildirilmedi. Altmış dört akut rinosinüzit hastasının dahil edildiği bir çalışmada, antibiyotikle birlikte verilen sekiz günlük Sinupret değerlendirildi.<sup>223</sup> Sinupret grubunda baş ağrısı, nefes almada güçlük, burun akıntısı ve koku bozukluğu semptomları daha kısa sürerken, rinoskopideki klinik bulgularda da daha hızlı rahatlama oldu. Son olarak, yakın tarihli bir çalışmada, 184 çocukta (ortalama yaş 8,4 (6-11)) oluşan bir grupta serum fizyolojik ve semptomatik ilaç tedavisiyle birlikte günde üç defa verilen Sinupret şurubun etkinliği değerlendirildi.<sup>224</sup> Tedavinin ilk 10 günü boyunca çocukların kendi kendini değerlendirdiği üç semptom (rinore, yüz ağrısı ve baş ağrısı) için semptomlardaki rahatlama 5-8. günlerde Sinupret grubunda plaseboya kıyasla anlamlı olarak daha iyiydi. Hekimlerin değerlendirmesi de benzer yöneydi.

İki çalışma, okaliptüs yağından elde edilen bir özüt olan antiinflamatuvar özelliklere sahip sineol'ü, viral rinosinüzit semptom ve bulguları olan 302 hastada, bir çalışmada plasebo,<sup>225</sup> diğeri ise alternatif bitkisel preparatlarla<sup>226</sup> karşılaştırarak araştırdı. Her iki çalışma da yedi günlük tedaviden sonra semptom skorlarında, tek tek semptom skorlarında ve rinoskopi bulgularında sineol grubunda kontrol grubuna göre daha fazla azalma buldu. Bitkisel ilaç preparatlarından BNO1016 ve muhtemelen sineol'ün önemli yan etkiler olmaksızın soğuk algınlığı semptomları üzerinde kayda değer bir etkisi olduğu sonucuna varılabilir. İki çalışmadan birisi soğuk algınlığı olan 158 hastada beş gün andrographis paniculata SHA-10 özütünü (1200 mg/gün),<sup>227</sup> diğeri de soğuk algınlığı olan 200 hastada beş gün 85 mg andrographis paniculata SHA-10 özütü ve 10 mg eleutherococcus senticosus özütü karışımını (günde 3 defa 4 tablet)<sup>228</sup> plasebo ile kıyaslayarak etkinlik değerlendirilmesi yaptı. Her iki çalışmada da Andrographis panikülata grubunda plaseboya kıyasla semptomların şiddetinde anlamlı bir azalma gözlemlendi. Hiçbir yan etki gözlenmedi veya rapor edilmedi. Son olarak, Hawkins ve ark. soğuk algınlığı için siyah mürverin (sambucus nigra) olası kullanımı ile ilgili sistematik bir derleme yayınladı. Ancak influenzalı hastaları kapsayan üç çalışmayla, soğuk algınlığı hastalarını kapsayan bir çalışmayı belirleştirdiler. Soğuk algınlığı hastalarını değerlendiren çalışmada anlamlı bir etki görülmedi.<sup>229</sup>

Sonuç olarak, BNO1016, sineol ve andrographis paniculata SHA-10 özü gibi bazı bitkisel ilaçların, önemli yan etki olmaksızın soğuk algınlığı semptomları üzerinde anlamlı etkisi vardır. Usule uygun bir sistematik derleme yoktur.



#### 4.6.2.18. Fusafungin

Fusafungin antiinflamatuvar özelliklere sahiptir ve bakteriyostatik aktivite gösterir. Lund ve ark. ilacın aynı amaç ve dozda kullanıldığı, 532 hastanın yer aldığı, randomize, çift kör plasebo kontrollü, paralel gruplu, üç çalışmanın birleştirilmiş bir analizini yayınladılar.<sup>230</sup> Tedaviye cevap verenlerin oranı (0. günden 4. güne nazal semptom skoru iyileşmesi olan hastalar) fusafungin ile %61,5 ± 2,9 iken, plasebo ile %46,8 ± 3,1 idi (p=0,009) ve 1,8 olasılık oranı (p=0,01) ile fusafungin lehine idi. Dördüncü gündeki nazal semptom skoru dağılımı da 1,56 olasılık oranı (p=0,011) ile fusafungin lehineydi. Erken tedavi alan hastalar için yanıt verenlerin yüzdesi fusafunginde %65,9 ± 4,1, plaseboda %38,3 ± 4,0 (p=0,022) iken, sonuç 3,08 OR (p=0,033) ile fusafungin lehine idi. Yazarlar, fusafunginin soğuk algınlığı tedavisinde özellikle erken uygulandığında etkili olduğu sonucuna vardılar. Bununla birlikte, nadiren de olsa, fusafungin kullanımından sonra bronkospazmın dahil olduğu ciddi alerjik reaksiyonlar meydana geliştir (https://www.ema.europa.eu). Bu nedenle ilaç artık piyasada bulunmamaktadır.

#### 4.6.2.19. Homeopati

Hawke sistematik bir derlemesinde, çocuklarda akut solunum yolu enfeksiyonlarını önlemek ve tedavi etmek için plasebo veya konvansiyonel tedaviye kıyasla oral homeopatik tıbbi ürünlerin etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendirmeyi amaçladı.<sup>402</sup> 1.562 çocuğun dahil olduğu sekiz RKC'nin analizinden sonra yazarlar, plaseboya kıyasla homeopatik ürünlerin çocuklarda enfeksiyon nüksü veya iyileşme oranları bakımından kayda değer bir faydası olmadığını bildirdiler. Solunum yolu enfeksiyonu olan erişkinlerde homeopatik ürünlerin kullanımı ile ilgili benzer bir çalışma yoktur.

#### 4.6.2.20. Sonuç

Son yıllarda, çoğu Cochrane iş birliği içinde gerçekleştirilen bir dizi sistematik derleme, akut viral rinosinüzitin (soğuk algınlığı) önlenmesi ve tedavisi için ilaçların etkinliğini değerlendirilmiştir. Bu derlemelerin yazarları, soğuk algınlığını önlemek için probiyotiklerin akut ÜSYE atakları geçiren katılımcıların sayısını azaltmada plasebodan daha iyi olduğu ve ayrıca orta yoğunlukta egzersizin soğuk algınlığının önlenmesi üzerinde bir etkisi olabileceği sonucuna varmışlardır.

Genel popülasyonda C vitamini takviyesi soğuk algınlığı insidansını azaltmadığından rutin C vitamini takviyesinin gerekmediği, ancak C vitamininin kısa süreli ciddi fiziksel egzersize maruz kalan insanlar için yararlı olabileceği sonucuna varılmıştır. Son olarak, sağlıklı insanlarda soğuk algınlığını engellemede plaseboyla kıyaslandığında aşı kullanımını destekleyen kesin bir sonuç yoktur.

Bu derlemelerin yazarları, erişkin veya çocuk akut viral rinosinüzit tedavisinde, soğuk algınlığı veya persistan akut pürülan rinit için antibiyotiklerin bir faydasının olmadığı ve soğuk algınlığı geçiren erişkinlere verilen antibiyotiklerin önemli yan etkilere neden olduğu hakkında kanıtlar olduğu sonucuna varmışlardır. Nazal kortikosteroid kullanımının önemli bir yan etkisi olmasa da güncel kanıtlar, soğuk algınlığının semptomatik tedavisinde nazal kortikosteroidlerin kullanımını desteklememektedir.

Bununla birlikte, akut ÜSYE ataklarının ortalama süresini, okula devamsızlığı ve antibiyotik kullanımını düşürmede probiyotiklerin plaseboya göre daha iyi olduğuna dair düşük/çok düşük nitelikte kanıtlar bulunmaktadır. Semptomatik ilaç uygulama bakımından, antihistaminiklerin, erişkinlerde toplam semptomlar üzerinde kısa süreli bir rahatlama (tedavinin 1 ve 2. günü) neden olduğu, ancak orta-ileri vadede faydasının olmadığı sonucuna varılmıştır. Soğuk algınlığı olan erişkinlerin kullandığı çoklu doz dekonjestaların kısa dönemde yan etki riskini artırmadan nazal obstrüksiyon, rinore veya hapşırma üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi olmamaktadır, ancak burun tıkanıklığının sübjektif ölçümleri üzerinde küçük bir olumlu etkisi olabilir. Parasetamolün burun tıkanıklığı ve akıntısını hafifletebileceği, ancak diğer soğuk algınlığı semptomlarını (boğaz ağrısı, halsizlik, hapşırma ve öksürük) gidermediği; NSAİİ'lerin soğuk algınlığının neden olduğu kırgınlık ve ağrıyı rahatlattığı görülmüştür ve antihistaminik-analjezik-dekonjestan kombinasyonunun ise erişkin ve büyük çocuklarda genel anlamda biraz yararının olabileceği öne sürülmektedir. Bu faydalı etkiler, yan etki riskiyle kıyaslanmalıdır. Yazarlar ayrıca, ipratropium bromürün soğuk algınlığında rinoreyi iyileştirmede etkili olabileceği, ancak burun tıkanıklığı üzerinde hiçbir etkisinin olmadığı, iyi tolere edildiği ve sınırlayıcı olmasına rağmen kullanımının plaseboya kıyasla daha fazla yan etki ile ilişkili olduğu sonucuna varmıştır.

Ayrıca, C vitamininin takviye çalışmalarında C vitamininin soğuk algınlığı süresi ve şiddeti üzerinde doğrusal bir etkisi olduğu, düşük maliyetli ve güvenli olduğu, terapötik etkisinin ise bireysel olarak test edilmesinin faydalı olabileceği sonucuna varılmıştır. Aynı durum, >75 mg/gün dozunda ve semptomların başlamasından sonraki 24 saat içinde alındığı takdirde soğuk algınlığı süresini önemli ölçüde azaltan çinko asetat veya çinko glukonat pastilleri için de geçerlidir. Çinko pastillerinin olası kötü tat ve mide bulantısı etkilerine karşı kar/zarar hesabı yapılmalıdır. Soğuk algınlığı tedavisinde buharın olumlu ya da olumsuz bir etkisi olmazken, tuzlu su irrigasyonu akut ÜSYE semptomlarını hafifletmede yararlı olabilir.

Son olarak, ekinezya ürünleri soğuk algınlığı tedavisinde bir fayda göstermezken, bazı ekinezya ürünlerinden kısmi bir fayda sağlanabilir. Ancak, BN1016, sineol ve Andrographis paniculata ve SHA-10 özü gibi bazı bitkisel ilaçların, ciddi bir yan etki olmaksızın soğuk algınlığı semptomları üzerinde anlamlı bir etkisi var gibi görünmektedir.

#### 4.6.3. Oral antibiyotikler - Kısa süreli

##### 4.6.3.1. Akut bakteriyel rinosinüzitli (ARBS) erişkinlerde kısa süreli oral antibiyotik kullanımı

###### 4.6.3.1.1. Kanıtların özeti

ABRS, ARS hastalarının küçük bir bölümünü kapsar. Aşağıdaki kriterlerden üçü veya daha fazlası mevcut olduğunda ABRS düşünülür: Rengi değişmiş akıntı, şiddetli (baskın olarak tek taraflı) yüz ağrısı, yüksek ateş (>38°C), çift hastalanma veya yüksek ESR / CRP (231). Antibiyotiklerin ABRS'li hastaların en azından bir kısmında yararlı olduğu düşünülmektedir, ancak yanlış hasta seçimi istenmeyen antibiyotik direnci riskini arttırmaktadır. ABRS kriterlerini karşılayan hastalarda antibiyotiklerin etkinliğinin

değerlendirilmesine ihtiyaç vardır. Bu bölümde, ABRS tedavisi için plasebo ile antibiyotiklerin karşılaştırıldığı çalışmalar değerlendirilmiştir.

ABRS kriterlerini karşılayan semptomları olan erişkinler ve adölesanları (12 yaş ve üstü) içeren çalışmalar dahil edilmiştir. Plasebo karşılaştırması olmayan, çocukları (12 yaş altı), başka bir solunum yolu enfeksiyonu olan hastaları (otitis media, tonsillit veya farenjit gibi) veya 12 haftadan uzun süren semptomları olan hastaları içeren çalışmalar hariç tutulmuştur. Sadece randomize kontrollü çalışmalar dikkate alınmıştır. Değerlendirilen sonuç ölçütü, tedavi süresince veya sonunda, kür veya düzelme sağlayan hastaların yüzdesidir.

Üç çalışma dahil edildi;<sup>232-234</sup> ikisi çift kör, plasebo kontrollü, randomize çalışma,<sup>232,233</sup> biri ise açık etiketli randomize çalışma idi (Tablo 4.6.1).<sup>234</sup> Tüm çalışmalar ABRS'yi düşündüren semptom ve/veya bulguları olan katılımcıları içermektedir. Lindbaek ve ark.<sup>232</sup> ABRS semptomları ve BT anormallikleri (herhangi bir sinüsteki total opaklaşma veya sıvı seviyesi) olan hastaları çalışmaya aldı. Aşağıdakiler için birer puan verildi: İlk ziyaretten önce yedi günden daha uzun süren semptomlar, tek taraflı yüz ağrısı, üst dişlerde ağrı, öne doğru eğilince kötüleşen ağrı, burun tıkanıklığı, sinüs ağrısı, halsizlik, 38°C'nin üzerindeki ateş, hiposmi/anosmi; pürülan sekresyon içinse 2 puan verildi ve maksimum şiddet skoru 13 olan bir skorlama sistemi elde edildi. Bu çalışmaya katılanlarda 7,8 ile 8,8 arasında bir skor vardı, bu da 11 semptomdan en az altısının olduğu anlamına geliyor ve ABRS kriterlerini karşılıyordu. Hadley ve ark.<sup>233</sup> rinoinflamasyon klinik semptomlarıyla tanı konan hastaları çalışmaya aldı: Semptomları [iki majör (pürülan anterior veya posterior nazal akıntı ve tek taraflı yüz ağrısı veya malar hassasiyet) veya bir majör ve bir minör (frontal baş ağrısı veya >37.5°C aksiller ateş)] 7 ila 28 gün süren, Water's grafiğinde hava-sıvı seviyesi ve/veya opasifikasyon görülen ve sinüs ponksiyonunda pozitif bakteriyel kültürü olan erişkin hastalar. Høsoien ve ark.<sup>234</sup> yüz ağrısı, pürülan akıntı, ilk iyileşmeyi takiben 10 gün içinde çift hastalanma ve nötrofilisi olan hastalarını dahil etti.

Üç farklı tipte antibiyotik 5 ila 10 gün boyunca kullanıldı: Günde 400 mg moksifloksasin,<sup>233</sup> günde üç kez penisilin V 1320 mg<sup>232</sup> ve günde üç kez 500 mg amoksisilin.<sup>232,234</sup> Karşılaştırma için iki çalışma plaseboyu kullanırken, bir çalışma ultrason kullandı.<sup>234</sup> Kür, tedavinin tamamlanmasından sonra daha fazla müdahaleye ihtiyaç duymadan belirti veya semptomların çözülmesi<sup>233</sup> ya da hastanın kendini iyileşmiş/daha iyi olarak bildirmesi olarak tanımlandı.<sup>232</sup> Düzelme, tedavi fazında klinik semptomların düzelmesi olarak tanımlandı. Hadley ve ark.<sup>233</sup> antibiyotikler ve plasebo arasında düzelme veya kür açısından herhangi bir fark bildirmezken, Lindbaek ve ark.,<sup>232</sup> antibiyotik grubunda anlamlı olarak daha iyi düzelme ve kür oranları bildirmiştir. Høsoien ve ark.<sup>234</sup> antibiyotikleri ultrason tedavisi ile karşılaştırmış ve gruplar arasında ağrı azalmasında çok az fark bulmuş veya hiç fark bulmamıştır. Her ne kadar ultrason grubunda ağrı skorunda 4. günde daha çok azalma olduğu rapor edilse de, gruplar arasında ağrı azalması açısından fark azdı (10 üzerinden 1,5).

İki çalışma bir meta analiz içinde değerlendirilebilir. Lindbaek'in çalışmasında iki antibiyotik ayrı ayrı incelendi ve değerlendirildi.<sup>232</sup> Tedavinin sonunda (6 ila 10 gün), antibiyotik grubu (üç çalışma,

289 hasta) plasebo grubuna kıyasla daha yüksek bir kür oranı gösterdi (RR 1,36, %95 GA 1,16-1,59, I2 = %23) (Şekil 4.6.1.). Antibiyotik grubunda (üç çalışma, 289 hasta) plaseboya kıyasla üçüncü günde semptomları düzelen daha fazla hasta vardı (RR 1,68 %95 GA 1,04-2,71, I2 = %84) (Şekil 4.6.2.). Bu çalışmalarda antibiyotik grubunda daha çok yan etki görüldüğü için yan etkilerin meta analizinde anlamlı sonuca ulaşamadı (RR 1,27 %95 GA 0,87-1,86, I2 = %64) (Şekil 4.6.3.).

#### 4.6.3.1.2. Sonuç

Antibiyotikler, ABRS lehine semptom ve bulguları olan belirli bir grup hastada etkilidir. Mevcut sınırlı verilerden (bire karşı iki çalışma) özellikle amoksisilin / penisilin (beta-laktamlar) etkili görünmemektedir. Beta-laktamların etkinliği, tedavinin üçüncü gününde hastaların semptomlarındaki daha iyi iyileşmeden ve tedavi sonundaki daha yüksek kür oranından belli olmaktadır. Ancak, antibiyotiklerin yersiz kullanımını önlemek ve yan etkilerinden kaçınmak için ABRS'li hastalar dikkatli seçilmelidir.

#### 4.6.3.2. ARBS'li çocuklarda kısa süreli oral antibiyotikler

##### 4.6.3.1.1. Kanıt özeti

ABRS kriterlerini taşıyan çocukları (12 yaş altı) içeren çalışmalar dahil edilmiştir.

Sadece randomize kontrollü çalışmalar dikkate alınmıştır. Analiz edilen sonuçlar tedavi süresince veya sonunda, kür olan veya düzelme sağlayan hastaların yüzdesi idi. İki küçük çift kör, plasebo kontrollü, randomize çalışma dahil edildi.<sup>235,236</sup> Her iki çalışma da en azından bir parça ABRS'yi düşündüren semptom ve/veya bulguları olan çocukları içermektedir (Tablo 4.6.2.).

Wald ve arkadaşları,<sup>235</sup> üç ölçütten birini içeren (persistan semptomlar >10 gün, 5 gün sonra birden kötüleşen semptomlar, 102F (38,8 °C) ve üzeri ateş ile birlikte şiddetli semptomlar, ardışık üç gün boyunca pürülan akıntı) 1 ila 10 yaş arası (ortalama 5 yaş) 56 ARS'li çocuğu dahil etti. Çocukların 24'ünde (%43) hastalık hafif olarak sınıflandırılırken, geri kalan 32 (%57) çocukta ağır şiddetliydi. Çocuklar potasyum klavulanat (6,4 mg/kg) içeren amoksisilin (90 mg/kg) veya plasebo kollarına randomize edildi. Çocuklar belirlenmiş ölçüğe göre, kür, düzelmiş veya başarısız olarak derecelendirildi. Antibiyotik alan 28 çocuktan 14'ü (%50) kür oldu, dördü (%14) düzeldi, dördünde (%14) tedavi başarısız oldu ve altısı (%21) çalışmadan çekildi. Plasebo verilen 28 çocuktan dördü (%14) kür oldu, beşi (%18) düzeldi ve 19'unda (%68) tedavi başarısız oldu. Antibiyotik alan çocukların plasebo alan çocuklara göre tedavi olma olasılığı daha fazla (%50'ye karşı %14), tedavi başarısızlığı ise daha düşük (%14'e karşı %68) bulundu. Hafif ve ağır şiddetli hastalar arasında bir ayırım yapılmadı. Antibiyotik alan çocukların %44'ünde ve plasebo alan çocukların %14'ünde yan etki bildirildi (p=.014). En yaygın yan etki ise genel olarak kendi sınırlayan ishaldi.

Ragab,<sup>236</sup> 100 mg/kg/gün amoksisilin ile plaseboyu kıyasladığı bir ÇKPKÇ'de, 28 günden az 10 günden fazla ÜSYE semptomları olup, en az üç semptom / bulgusu ABRS'yi işaret eden (akıntı (unilateral ağırlıklı) ve orta meatusta pürülan sekresyon, şiddetli lokal ağrı

Tablo 4.6.1. Akut postviral sinüzitte antibiyotik ve plasebonun karşılaştırılması.

Çalışma	Metotlar	Katılımcılar	Tedaviler	Sonlanım	Bulgular
Garbutt 2012 <sup>5</sup>	ÇKPKÇ	Rinosinüzit semptomları, pürülan sekresyonları ve maksiller bölgede ağrı basınç hissi 7-28 gün düzelmeyen/kötüleşen erişkinler	<ul style="list-style-type: none"> <li>Amoksisilin 1500 mg, günde 3 kez, 10 gün (n=85)</li> <li>Plasebo (n=81)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gruplar arasında 3,7,10 ve 28. günlerde ortalama fark (SNOT-16)</li> <li>3,7,10 ve 28. günlerde semptomlarda iyileşme/kür</li> <li>Günlük aktivitelerin yapılamadığı günler</li> <li>28. günde relaps ya da rekürrens</li> <li>Yan etkiler</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>7. günde antibiyotik grubunda SNOT-16 daha düşük ancak 3. ve 28. günde fark yok</li> <li>Antibiyotik grubunda 7. günde daha fazla hastada düzelmeye, ama 3,10 ve 28. günlerde bu durum görülmedi</li> <li>Diğer sonlanımlarda fark yok</li> </ul>
Meltzer 2005 <sup>6</sup>	ÇKPKÇ	Klinik olarak akut sinüzit tanısı konan erişkinler (semptomları 7-28 gün süren) (yaş ≥ 12 yıl)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Amoksisilin 500 mg günde 3 kez, 10 gün (n=251)</li> <li>Plasebo (n=252)</li> <li>Akşamları günde 1 kez plasebo sprey ile birlikte 200 mg MFNS (n=243)</li> <li>Günde 2 kez 200 mg MFNS (n=235)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>2-15 günler arası ortalama semptom skoru (günlük tutma)</li> <li>15. günde toplam yanıt</li> <li>Tedavi başarısızlığı</li> <li>Yan etkiler</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Antibiyotik ve plasebo grubu arasında semptom skoru açısından fark yok</li> <li>Toplam yanıtta fark yok</li> <li>Antibiyotik grubunda %7,2 ve plasebo grubunda %10,7 tedavi başarısızlığı</li> <li>Yan etkilerde fark yok</li> </ul>
Merenstein 2005 <sup>7</sup>	ÇKPKÇ	En az 1 sinüzit semptomu olan erişkinler (yaş > 18), (pürülan akıntı, yüz ağrısı, nazal kavitede püye), en az 7 gün	<ul style="list-style-type: none"> <li>Amoksisilin 1 g günde 2 kez 10 gün (n=67)</li> <li>Günde 2 kez plasebo 10 gün (n=68)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>14. günde hastaların düzelmeye bildirmesi</li> <li>3, 7 ve 14. günde hasta hissetme açısından Likert skalası (0-10)</li> <li>Düzelme kadar geçen gün</li> <li>Yan etkiler</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>14. gün düzelmeye fark yok</li> <li>3, 7 ve 14. günlerde Likert skorunda fark yok</li> <li>Antibiyotik grubunda daha erken iyileşme (8,1'e karşı 10,7 gün)</li> </ul>
Haye 1998 <sup>8</sup>	ÇKPKÇ	Erişkinler (18-70 yaş), PH tarafından tanı konan, pürülan nazal sekresyon (10-30 gün) VE maksiller sinüs ağrısı /hassasiyeti	<ul style="list-style-type: none"> <li>Azitromisin 500 mg günde 1 kez, 3 gün (n=87)</li> <li>Plasebo (n=82)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>3-5. gün, 10-12. gün ve 25-27. günde kür veya düzelmeye</li> <li>27. günde relaps</li> <li>Yan etkiler</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Toplam kür veya düzelmeye 23-27. günlerde fark yok ancak 10-12. günlerde antibiyotik grubunda daha fazla düzelen hasta var</li> <li>Relapsta fark yok</li> <li>Yan etkilerde fark yok</li> </ul>
Lindbaek 1998 <sup>9</sup>	ÇKPKÇ	Klinik olarak akut sinüzit tanısı konan VE BT görüntülerinde mukozal kalınlaşma (≥5 mm) olan erişkinler (opasite dışlandı). (Sonuçlardan elde edilen bilgiye göre median hastalık süresi 10-13 gün)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Penicillin V 1320 mg günde 3 kez, 10 gün (n=20)</li> <li>Amoksisilin 500 mg günde 3 kez, 15 gün (n=22)</li> <li>Plasebo (n=21)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>10. günde iyileşme veya çok daha iyi hissetme</li> <li>10. günde sinüs semptomları için ortalama GAÖ skoru</li> <li>Hastalık süresi (hasta hissetme)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>İyileşen veya çok daha iyi hisseden hasta sayısında gruplar arasında fark yok</li> <li>10. günde gruplar arasında GAÖ skoru farkı yok</li> <li>Hastalık süresinde fark yok</li> </ul>
Stalman 1997 <sup>10</sup>	ÇKPKÇ	En az 5 gün ÜSYE semptomları olan erişkinler (15 y). 3 semptomdan 2'sinin varlığı (soğuk algınlığı, pürülan akıntı, öne eğilmekle maksiller ağrı)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Doksisisiklin 100 mg günde 1 kez, 10 gün (n=98)</li> <li>Plasebo (n=94)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Küre kadar geçen gün (ağrı yok)</li> <li>10. ve 42. günde kür veya düzelmeye</li> <li>Yan etkiler</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>İyileşmeye kadar geçen zamanda fark yok</li> <li>10 ya da 42. günde kür ya da düzelmeye olan hasta sayısında fark yok</li> <li>Antibiyotik grubunda 17, plasebo grubunda 2 hasta yan etki bildirdi</li> </ul>
Van Buchem 1997 <sup>11</sup>	ÇKPKÇ	Maksiller sinüzitli hastalar (baş ağrısı, burun tıkanıklığı ve akıntı ve maksiller sinüse baskı ile ağrı olması) VE Water's ve Caldwell grafisinde anormallik (> 5mm mukozal kalınlık, hava sıvı seviyesi, opasifikasyon). Ortalama semptom süresi 2,2 hafta	<ul style="list-style-type: none"> <li>Amoksisilin 750 mg günde 3 kez, 7 gün (n=108)</li> <li>Plasebo (n=106)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>2. haftada kür ya da şikayetlerin büyük ölçüde azalması</li> <li>2 hafta sonra semptom skorunda ortalama değişiklik (ölçek 1-5)</li> <li>2. haftada normal radyografi,</li> <li>1 yıl sonra relaps durumu</li> <li>Yan etkiler</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kürde fark yok</li> <li>Semptom skorunda fark yok</li> <li>İki grupta 2. haftadaki normal radyografiler benzer</li> <li>Antibiyotik grubunda daha fazla yan etki</li> <li>1 yıl sonra relapsta fark yok</li> </ul>

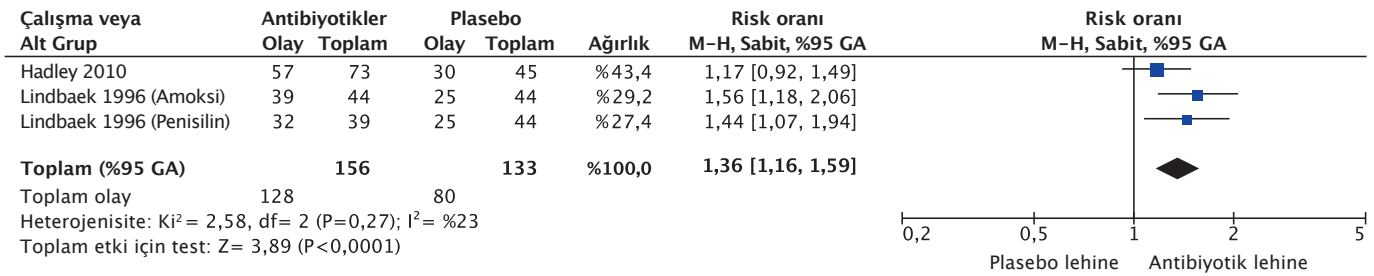
BT, Bilgisayarlı tomografi; ÇKPKÇ, çift kör, plasebo kontrollü, randomize çalışma; y, yıl; PH, pratisyen hekim; MFNS, mometazon furoat nazal sprey; SNOT-16, Sinonazal sonuç testi-16; ÜSYE, üst solunum yolu enfeksiyonu; GAÖ, görsel analog ölçek.

Tablo 4.6.2. Çocuklardaki varsayılan ARBS'de antibiyotikle ilgili çift kör plasebo kontrollü RKÇ'ler.

Çalışma	Metotlar	Katılımcılar	Tedaviler	Sonlanım	Bulgular
Ragab 2015 <sup>236</sup>	ÇKPKÇ	Akut ÜSYE semptomlu çocuklar (<12 yaş, ortalama 5 yaş) >10 gün <28 gün. En az 3 semptom/bulgu (akıntı (unilateral ağırlıklı) ve orta meatusta pürülan sekresyon, şiddetli lokal ağrı (unilateral ağırlıklı), ateş (>38.8°C) ve çifte hastalanma)	• Günde 3 defa amoksisilin 100 mg/kg/gün + serum fizyolojik irrigasyonu (n=41) • Plasebo + serum fizyolojik irrigasyonu (n=43)	• 14.gün klinik kür • 0-7 günler ve 7. gün ortalama total nazal semptom skoru (TNSS) • PRQL skorları • Sitolojideki nötrofil sayıları • Yan etkiler	• Klinik kürde fark yok • TNSS de fark yok • 7 ve 14. günlerdeki PRQL skorunda fark yok • 7 ve 14.günlerdeki nötrofil sayılarında fark yok • Antibiyotik grubunda daha fazla yan etki
Wald 2009 <sup>235</sup>	ÇKPKÇ	1 ila 10 yaş arasında (ortalama 5 yaş) (n=56, 50 değerlendirilen) ARBS ile uyumlu klinik semptomları olan çocuklar. 3 özelliğten 1'i (>10 gün persistan semptomlar, 5 gün sonra birden kötüleşen semptomlar veya >102F ateş ile şiddetlenen semptomlar, ardışık 3 gün pürülan akıntı).	• Amoksisilin (90 mg/kg) + Potasyum klavulanat (6,4 mg/kg) (n=22) (kaç gün olduğu belli değil) • Plasebo (n=28)	• 14. gün kür (klinik şiddet skoru <2 olarak tanımlanır) veya düzelme (skorda en az %50 den fazla düşüş) • Yan etkiler	• Antibiyotik alan çocukların kür olma olasılığı daha fazla (%50 vs %14, p=0,01) • Antibiyotik grubunda daha fazla yan etki

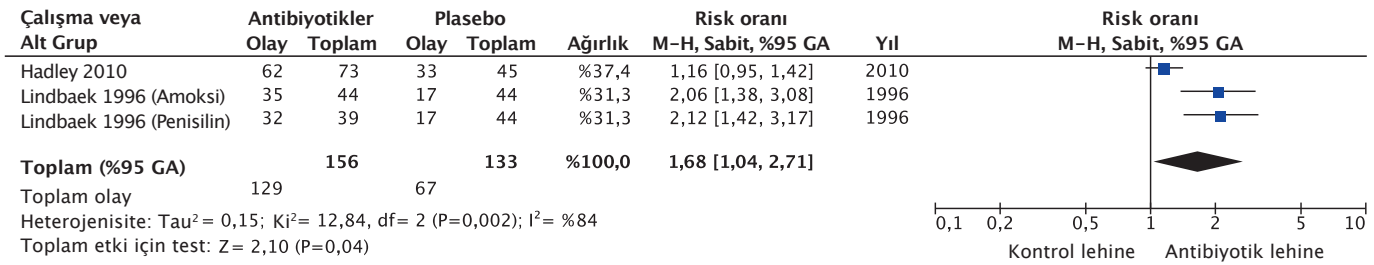
ABRS, akut bakteriyel rinosinüzit; ÇKPKÇ, çift kör, plasebo kontrollü, randomize çalışma; PRQL, hasta ilintili yaşam kalite ölççeği; TNSS, total nazal semptom skoru.

Şekil 4.6.1. Akut bakteriyel rinosinüzitli erişkin hastaların tedavisinin tamamlanmasında (6-10. gün) antibiyotiğin plaseboya karşı etkisinin forest plot grafiği.



GA, güven aralığı; M-H, Mantel Haenszel.

Şekil 4.6.2. Akut bakteriyel rinosinüzitli erişkin hastaların tedavisinin üçüncü gününde antibiyotiğin plaseboya karşı etkisinin forest plot grafiği.



GA, güven aralığı; M-H, Mantel Haenszel.

(unilateral ağırlıklı), ateş (>38.8 °C) ve çifte hastalanma) olan 53 çocuğu (<12 yaş, ortalama beş yaş) çalışmasına dahil etti. Tüm hastalara tuzlu su irrigasyonu uygulandı. Amoksisilin grubunda %83,9 oranında, plasebo grubunda %71 oranında klinik kür gözlemlendi ( $p=0,22$ ). Ayrıca her iki grup arasında rapor edilen nazal semptom skorları, toplam semptom skorlarındaki 7. gün ( $p=0,09$  ve  $0,65$ ) ve 14. gündeki ( $p=0,29$  ve  $0,14$ ) düzelmeler ve iki haftalık tedaviden sonraki ortalama toplam PRQLQ değerleri ( $p=0,06$ ) açısından fark yoktu. Nazal tuzlu su yıkama + plasebo grubunda, amoksisilin + nazal yıkama grubuna göre daha az yan etki oldu ( $p=0,005$ ).

Çalışmalar, 14. günde kür ile sonuçlanan bir meta analizde kombine edilebilir. Her iki çalışma da antibiyotik lehine sonuçlanmasına rağmen, plaseboya göre anlamlı bir fark yoktu

(RR 1,45 %95 GA 0,83-2,53,  $p=0,19$ , 2 RKÇ,  $n=118$ ,  $I^2=\%66$ ) (Şekil 4.6.4.). Antibiyotik kullanan çocuklar plaseboyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha fazla yan etki görüldü (RR 2,50 95% GA 1,43-4,37,  $p=0,001$ , 2 RKÇ,  $n=118$ ,  $I^2=\%0$ ) (Şekil 4.6.5.).

#### 4.6.3.2.2. Sonuç

Antibiyotiklerin pediyatrik ABRS semptomlarının tedavisi / iyileşmesi üzerindeki etkisi hakkındaki veriler çok sınırlıdır. Bununla ilgili sınırlı sayıda hasta içeren iki çalışma mevcut olup, çalışmalarda plaseboya göre anlamlı bir fark görülmezken, yan etkiler anlamlı olarak yüksek izlenmiştir. ABRS'de antibiyotiklerin daha etkili olduğu gösterilen erişkinlerle (bakınız 4.6.3.1.) aradaki farkı ve sonucu açıklamak için daha geniş çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Antibiyotik kullanımı hakkındaki

sistemik derleme ya da meta analizlerin farklı bakteriyel moleküler mekanizmaları hedefleyen farklı antibiyotik sınıflar ve benzer şekilde farklı biyolojik ajanların, farklı konak moleküler mekanizmaları nasıl hedefleyeceğine dikkatle yaklaşması gerekir (Şekil 4.6.6.).

#### 4.6.3.3. Akut postviral rinosinüzlü erişkin hastalarda kısa süreli oral antibiyotikler

##### 4.6.3.3.1. Kanıt özeti

Akut postviral rinosinüzit, akut rinosinüzit (ARS) semptomlarının 10 günden fazla devam etmesi veya beş gün sonra kötüleşmesi olarak tanımlanır.<sup>231</sup> Bu bölüm, postviral ARS grubunda antibiyotiklerin etkinliğini değerlendirmeyi amaçlamaktadır. En az beş gün ancak 12 haftadan az semptomları olan (kronik rinosinüzi hariç tutmak için) ARS'li erişkinleri içeren çalışmalar alındı. Sadece çift kör, plasebo kontrollü, randomize çalışmalar dahil edildi.

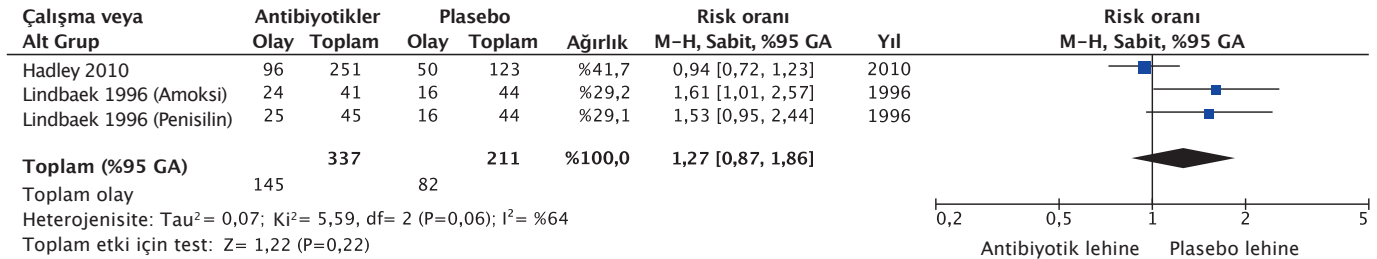
Çalışmaya alınanların akut bakteriyel rinosinüzit (ABRS) kriterlerini karşıladığı çalışmalar veya çalışma popülasyonunun %20'sinden fazlasında semptomlar beş günden daha az olan çalışmalar hariç tutuldu. Minimum beş günlük süre, soğuk algınlığı hastalarını dışlamak için eşik değer olarak kullanıldı. Plasebo grubu olmayan,

12 yaş altı çocukların bulunduğu ya da diğer solunum yolu enfeksiyonu olan hastaları (otitis media, tonsillit veya farenjit gibi) içeren çalışmalar da hariç tutuldu. Birincil sonlanım noktası, kür gerçekleşen hasta sayısıdır. Kür, klinik olarak iyileşme ya da ek müdahale gerektirmeden semptomlarda anlamlı düzelme olarak tanımlandı. İkincil sonlanım noktası olarak kür olma süresi ve yan etkiler belirlendi.

Yedi çalışma dahil edildi (Tablo 4.6.1).<sup>237-243</sup> Çoğu çalışma amoksisilin<sup>237-239,241,243</sup> ve üç çalışma sırasıyla penisilin V,<sup>241</sup> doksisiklin<sup>242</sup> ve azitromisin<sup>242</sup> değerlendirdi. Antibiyotikler, azitromisin (üç gün) dışında yedi ila on gün boyunca kullanıldı.<sup>240</sup> Tüm hastalarda en az beş gün boyunca EPOS kriterlerini karşılayan akut rinosinüzit semptomları vardı. Randomizasyondan önce hastaların en az 7 gün semptomu olmasını şart koşan üç çalışma varken,<sup>237-239</sup> bu süre bir çalışmada 10 gündü.<sup>240</sup> Lindbaek ve ark.<sup>241</sup> çalışmaya almadan önce semptomların süresini belirtmediler, fakat randomizasyondan sonra hastalar için ortalama hastalık süresi 10 ila 13,5 gün arasındaydı ve postviral ARS'ye işaret etmekteydi.

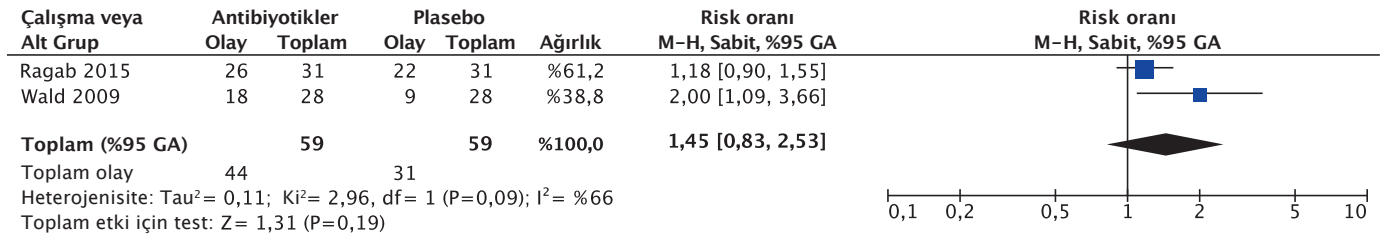
Garbutt ve ark.,<sup>237</sup> antibiyotik grubunda plasebo grubuna göre tedavinin yedinci gününde daha yüksek düzelme bildirdiler. Ancak bu fark 10. günde yani tedavinin sonunda anlamlı değildi. Haye ve ark.<sup>240</sup> üç günlük azitromisin tedavisi ile 10-12. günde antibiyotik

Şekil 4.6.3. Akut bakteriyel rinosinüzlü erişkin hastaların tedavisinde oluşan yan etkiler bakımından antibiyotiğin plaseboya karşı forest plot grafiği.



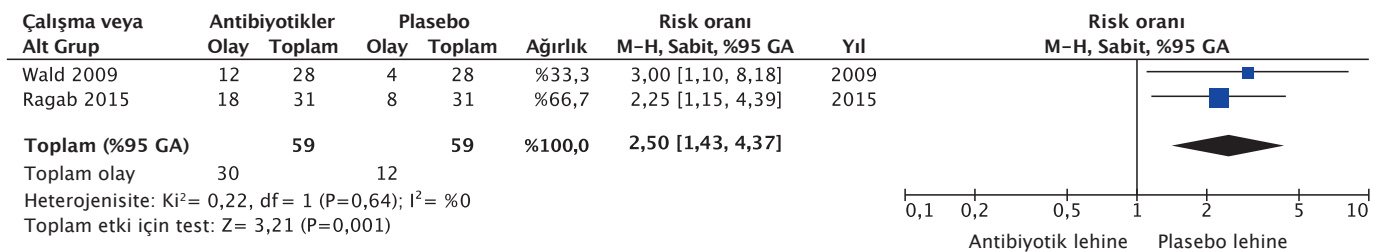
GA, güven aralığı; M-H, Mantel Haenszel.

Şekil 4.6.4. Akut bakteriyel rinosinüzlü çocukların tedavisinin 14. gününde düzelme açısından antibiyotiğin plaseboya karşı etkisinin forest plot grafiği.



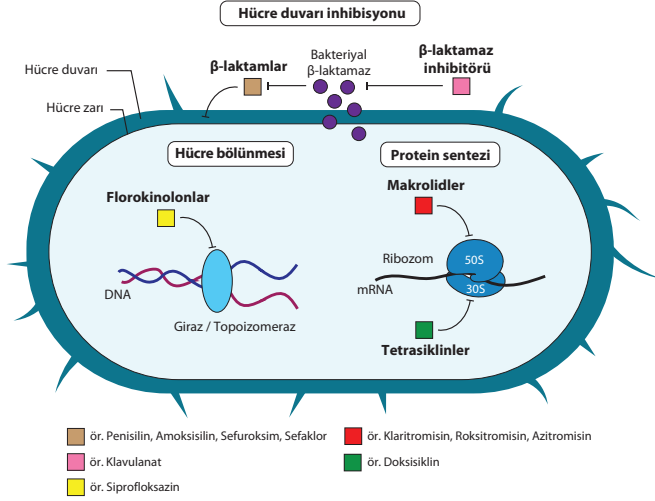
GA, güven aralığı; M-H, Mantel Haenszel.

Şekil 4.6.5. Akut bakteriyel rinosinüzlü çocuk hastaların tedavisinde oluşan yan etkiler bakımından antibiyotiğin plaseboya karşı etkisinde hastaların yüzdesinin forest plot grafiği



GA, güven aralığı; M-H, Mantel Haenszel.

Şekil 4.6.6. Antibiyotik sınıfları ve moleküler hedefler.



Beta-laktamlar (ör. Penisilin, Amoksisilin, Sefuroksim, Sefaklor) hücre duvarındaki peptidoglikan çapraz bağlanmasını hedef alır. Beta-laktamaz inhibitörleri (ör. Klavulanat), beta-laktam antibiyotiklerini parçalayan bakteriyel beta-laktamazları hedef alır. Florokinolonlar (ör., Siprofloksasin) DNA girazı ve Topoizomerez IV'ü hedef alır, böylece DNA ayrılmasını ve hücre bölünmesini engeller. Tetrasiklinler (ör., Doksisisiklin) ribozomların 30S alt grubunu hedefler, böylece protein sentezini bloke eder. Benzer şekilde makrolidler (ör., Klaritromisin, Roksitromisin, Azitromisin) ribozomların 50S alt grubunu hedefler ve böylece protein sentezini bloke eder.

grubunda daha fazla düzelme bildirdiler. Ancak bu fark üçüncü veya 28. günde görülmüdü. Diğer beş çalışma<sup>238,239,241-243</sup> gruplar arasında semptomların düzelmesinde ya da kür olma başarısında ölçülen hiçbir zaman diliminde anlamlı bir farklılık bildirmedi.

Çalışmalardan biri hariç hepsi, 10-14. günde tedavi olma oranını belirlemek için bir meta analizde birleştirilebildi (yedi çalışmada 931 hasta).<sup>237,239-243</sup> Antibiyotik kullanımının, 10-14. günde daha fazla kür ile ilişkisi yoktu. (RR 1,06 %95 GA, 98-1,14, I2=%0) (Şekil 4.6.7).

Tedaviden sonra kür için gereken gün sayısını bildiren üç çalışma vardı.<sup>239,241,243</sup> Sadece Merenstein ve ark.<sup>239</sup> antibiyotik grubu için daha erken bir kür süresi rapor ettiler (medyan: 8'e karşı 12 gün, p=0,04). Diğer iki çalışma, kür olma süresinde antibiyotiklerle plasebo grubu arasında önemli bir farklılık bildirmedi.<sup>241,243</sup> 233 hastayı içeren iki çalışma,<sup>239,242</sup> kür olmanın elde edildiği gün sayısını değerlendirmek için bir araya getirildi. Postviral ARS'de antibiyotik kullanımı daha erken kürle ilişkili bulunmadı (SOF -0,43, %95 GA -1,02 - 0,16, I2=%73) (Şekil 4.6.8.).

Dört çalışmada, tedavinin üçüncü gününde semptomların düzelmesi değerlendirildi. Bu, semptomların tamamen / kısmi olarak ortadan kalkması,<sup>240</sup> hastanın çok daha iyi hissetmesi / semptom olmaması,<sup>237</sup> tedavinin üçüncü gününde kendini hasta hissetmemesi<sup>241</sup> veya üçüncü günde tedavi başarısızlığının olmaması (yani semptomların kötüleşmemesi ya da semptomlarda iyileşme olmaması) olarak tanımlandı.<sup>238</sup>

907 hastanın dahil edildiği dört çalışma, tedavinin 3-4. gününde iyileşmeyi değerlendirmek üzere bir araya getirildi.<sup>237,238,240,241</sup> Antibiyotik kullanımının, tedavinin 3-4. gününde plaseboya kıyasla daha fazla iyileşme ile ilişkili olma eğilimi vardı, ancak anlamlılık

dercesine ulaşamadı (RR 1,06, %95 GA 1,00-1,12, I2=%0) (Şekil 4.6.9).

Beş çalışma,<sup>237-241</sup> nazal semptomları değerlendirmek için her gün hasta tarafından günlüğe kaydedilen veya başlangıçta ve hasta takibinde skorlanan SNOT-16<sup>237</sup> veya anket ya da semptom skoru<sup>238-241</sup> gibi sonuç ölçütlerini kullanmıştı. Garbutt ve ark.,<sup>237</sup> tedavinin yedinci gününde antibiyotik grubunda SNOT-16 skorunun daha düşük olduğunu buldu, ancak tedavinin sonunda anlamlılık kayboldu. Rinosinüzit semptomlarını değerlendiren çalışmalar,<sup>238,239,241,243</sup> rinore, burun tıkanıklığı, yüz ağrısı ve hasta hissetme gibi yaygın nazal semptomları değerlendirdi. Bu semptomlar ya görsel analog ölçekte ya da sıralamalı ölçekte skorlandı. Antibiyotikler ve plasebo arasında semptom skorundaki ortalama toplam değişimde<sup>238,241</sup> başlangıca göre fark yoktu. Antibiyotikler ve plasebo arasında tek tek semptom skorlarının ortalamaları açısından da fark yoktu.<sup>239,243</sup> Verileri bir meta analizde birleştirmek mümkün olmadı. Bu, antibiyotik kullanımının postviral rinosinüzitin semptom yükünü önemli ölçüde azaltmadığını göstermektedir.

Son olarak, belirgin bir heterojenite olmasına rağmen, antibiyotik grubunda plasebo grubuna göre anlamlı olarak daha fazla yan etki izlenmiştir (1.341 hasta, RR 1,28 %95 GA 1,06-1,54, I2=%79) (Şekil 4.6.10).

#### 4.6.3.3.2. Sonuç

Sonuç olarak, erişkinlerde postviral ARS için antibiyotik reçete etmenin bir yararı yoktur. Hastalığın kürü veya süresi üzerinde hiçbir etkisi yoktur ve yan etki daha çoktur. Orta düzeyde kanıt ve akut postviral rinosinüzitin kendi kendini sınırlayan bir hastalık olduğu gerçeğine dayanarak, EPOS2020 yönlendirme grubu erişkinlerde bu durumda antibiyotik kullanılmasını önermez.

#### 4.6.3.4. Akut postviral rinosinüzitli çocuklarda kısa süreli oral antibiyotikler

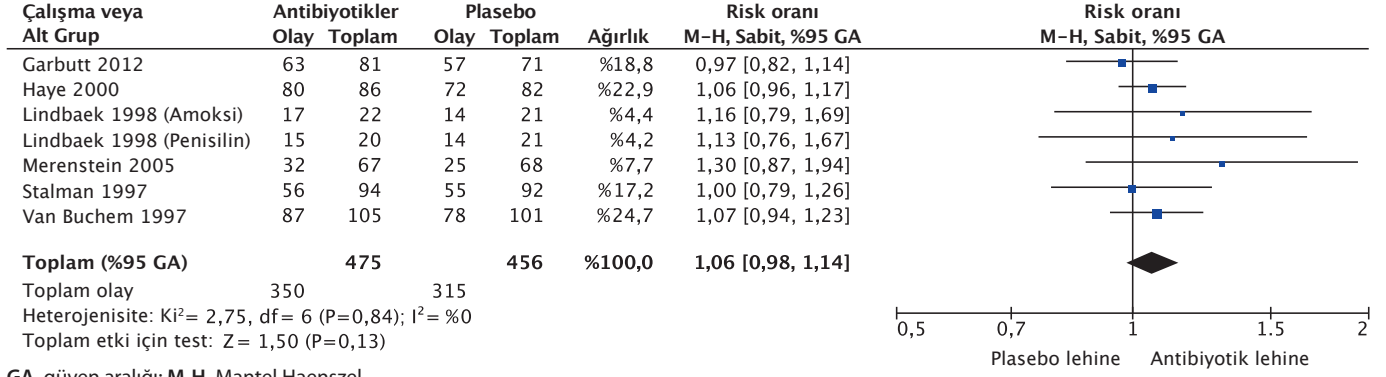
##### 4.6.3.4.1. Kanıt özeti

Bu bölüm, pediatrik postviral ARS'li grupta antibiyotiklerin etkinliğini değerlendirmeyi amaçlamaktadır. En az beş gün, ancak 12 haftadan az semptomları olan (kronik rinosinüziti hariç tutmak için) ARS'li çocukları içeren çalışmalar alındı ve yalnızca ÇKPKÇ olanlar dahil edildi.

Çalışma popülasyonunun önemli bir kısmının ABRS kriterlerini karşılaması veya çalışma popülasyonunun %20'sinden fazlasının beş günden daha az süreyle semptom göstermesi dışlanma kriteri olarak kabul edilmiştir. Minimum beş günlük süre, soğuk algınlığı hastalarını dışlamak için eşik değer olarak kullanıldı. Plasebo kolu olmayan ve/veya erişkinleri içeren çalışmalar da kapsam dışı bırakıldı. Birincil sonlanım noktası, 10-14 günde kür / anlamlı düzelme olan hasta sayısıdır. Değerlendirilen ikincil sonlanım noktaları ise kür olma süresi ve yan etkilerdir.

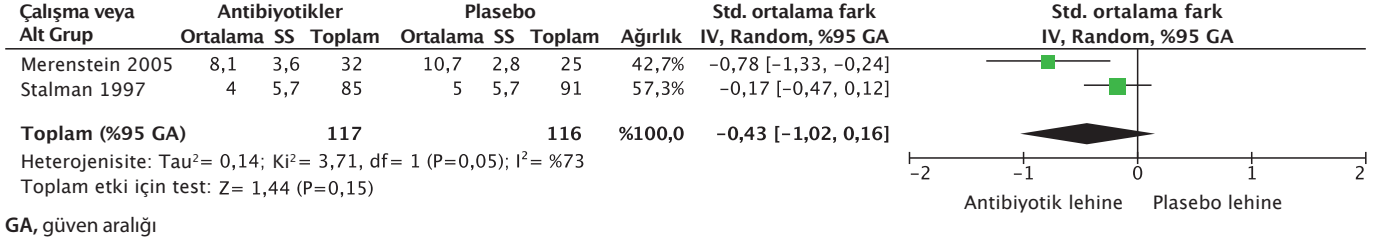
Üç çalışma dahil edildi: Garbutt, 2001; Kristo, 2005; ve Khoshdel, 2014.<sup>244-246</sup> Garbutt çalışması üç kol içeriyordu. İki çalışma amoksisilin,<sup>244,246</sup> bir çalışma amoksisilin klavulanik asit<sup>244</sup> ve bir çalışma da sefuroksim<sup>245</sup> değerlendirmiştir. Antibiyotikler 10-14 gün boyunca alındı. Tüm katılımcılarda en az beş gün boyunca EPOS kriterlerini karşılayan akut postviral rinosinüzit semptomları vardı (Tablo 4.6.3.).

Şekil 4.6.7. Akut postviral akut rinosinüzitli erişkin hastalarda tedavi sonunda (10-14. günler) kür bakımından antibiyotiğin plaseboya karşı etkisinin forest plot grafiği.



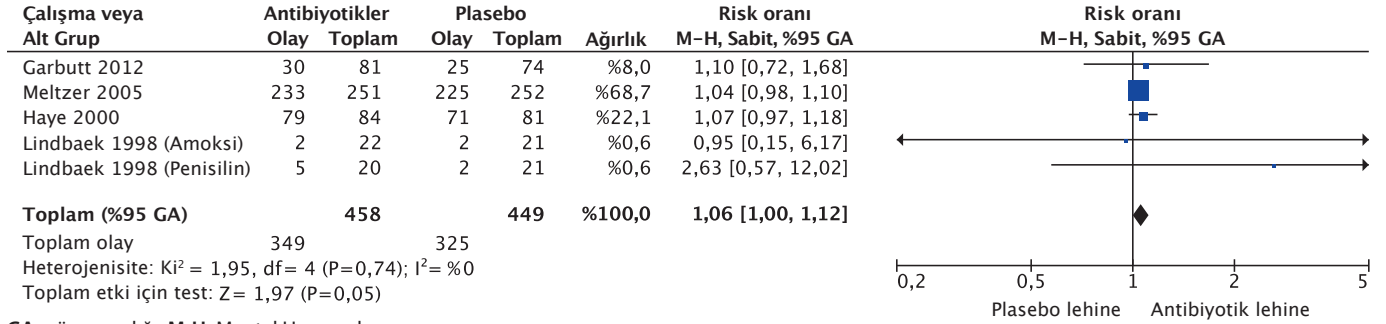
GA, güven aralığı; M-H, Mantel Haenszel.

Şekil 4.6.8. Akut postviral akut rinosinüzitli erişkin hastalarda antibiyotik ve plaseboda kür için gereken gün sayısı farkını (ortalama fark) değerlendirmede forest plot grafiği.



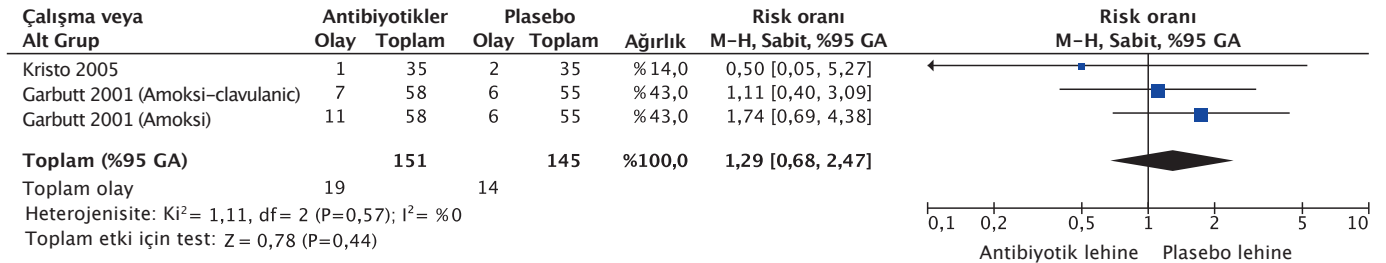
GA, güven aralığı

Şekil 4.6.9. Akut postviral akut rinosinüzitli erişkin hastaların tedavinin üçüncü günündeki iyileşmesini değerlendirmede antibiyotiğin plaseboya karşı forest plot grafiği.



GA, güven aralığı; M-H, Mantel Haenszel.

Şekil 4.6.10. Akut postviral akut rinosinüzitli erişkin hastaların tedavisinde yan etkiler bakımından antibiyotiğin plaseboya karşı forest plot grafiği.



GA, güven aralığı; M-H, Mantel Haenszel.

Tablo 4.6.3. Postviral ARS'li çocuklarda antibiyotik üzerine çift kör, plasebo kontrollü, randomize klinik çalışma.

Çalışma	Metotlar	Katılımcılar	Tedaviler	Sonlanım	Bulgular
Khoshdel 2014 <sup>246</sup>	RKÇ	Çocuklar (4-15yaş, ort. yaş 7,6±2,86) 10-30 gün arası devam eden hafif-orta şiddette postviral akut rinosinüzlü vakalar (yakında geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu, postnazal akıntı ve/veya nazal konjesyonu olanlar)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 14 gün boyunca üçe bölünmüş dozda amoksisilin (80 mg/kg/gün) (5 gün) + nazal tuzlu su irrigasyonu ve % 0,25 fenilefrin (2 gün) (n=50)</li> <li>• 5 gün boyunca nazal tuzlu su irrigasyonu ve 2 gün boyunca 0.25% fenilefrin(plasebo yok) (n=50)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 ve 14. günde kür (Çocuklar evde ziyaret edildi ve sinüzit belirti ve semptomlarının tamamen iyileşip iyileşmediği değerlendirildi)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3. günde amoksisilin grubunda iyileşme daha iyi (%85'e karşı %37,5, p&lt;0,01) ancak diğer günlerde fark yok</li> </ul>
Kristo 2005 <sup>245</sup>	ÇKPKÇ	Çocuklar (4-10 yaş) postviral, rinosinüzit düşündürülen 3 haftadan az süreli akut solunum yolu semptomları olan vakalar (burun akıntısı ve tıkanıklığı, hapşırma, öksürük) ve en az bir maksiller sinüste ultrason bulgusu (mukozal kalınlaşma ya da sıvı)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 10 gün boyunca günde 2 kez 125 mg sefuroksim aksetil kapsül (n=41)</li> <li>• 10 gün boyunca günde 2 kez plasebo (n=41)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 14. günde klinisyen değerlendirmesi ve ebeveynlerin görüşlerine göre kür, düzelme, değişme yok veya kötüleşme</li> <li>• 14 gün nazal semptom skoru günlükü (toplam 0-6)</li> <li>• Yan etki</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 14. günde % kür ya da düzelmede fark yok</li> <li>• Gruplar arasında semptom skorunda ilk günden 14. güne kadar fark yok</li> <li>• Yan etkilerde fark yok</li> </ul>
Garbutt 2001 <sup>244</sup>	ÇKPKÇ	Çocuklar (1-18 yaş, ortalama yaş 8), persistan sinüs semptomları olan ve 10 ila 28 gün boyunca akut postviral rinosinüzit klinik tanısı olan vakalar	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 14 gün boyunca günde 3 kez 40 mg/kg/gün amoksisilin (n=58)</li> <li>• 14 gün boyunca günde 2 kez 45 mg/kg/gün amoksisilin-klavulanat amoksisilin</li> <li>• 14 gün boyunca günde 2 kez plasebo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 14. günde düzelme (az ya da biraz fazla)</li> <li>• 14. günde S5 skor (0-3) kullanarak sinüs semptom skorunda değişim</li> <li>• Tedavinin yan etkisi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 14. günde düzelmede fark yok</li> <li>• 14.günde S5 sinüs skorunda fark yok</li> <li>• Yan etkide fark yok</li> </ul>

ÇKPKÇ, çift kör, plasebo kontrollü, randomize çalışma; RKÇ, randomize kontrollü çalışma.

Khoshdel ve ark.,<sup>246</sup> amoksisilin grubu için üçüncü günde daha yüksek bir kür oranı buldu (%85'e karşı %37,5, p<0,01), ancak diğer zamanlarda bir fark yoktu. Diğer iki çalışma antibiyotik ve plasebo arasında anlamlı bir fark bulamadı.<sup>244,245</sup>

Çalışmalar, 10-14. günde kür oranını belirlemek için bir meta analizde birleştirildi (üç çalışmada 366 hasta).<sup>244-246</sup> Antibiyotik kullanımı, 10-14. günde daha fazla kür / anlamlı düzelme ile ilişkili değildi (RR 1,02 %95 GA ,96-1,08, I2=%0) (Şekil 4.6.11.).

İki çalışma birleştirilebildi ve antibiyotik kullanan hastalarda plasebo grubuna kıyasla çok daha fazla yan etki olduğunu gösteremedi (RR 1,29 %95 GA 0,69-4,38, p=0,44, 2 RKÇ (3 kol), n=296, I2=%0) (Şekil 4.6.12.).

#### 4.6.3.4.2. Sonuç

Akut postviral rinosinüzitli çocuklarda antibiyotik kullanımı, daha fazla kür ya da anlamlı düzelme ile ilişkili değildir. Birleştirilen iki çalışmada, antibiyotiklerde plasebodan anlamlı şekilde daha fazla yan etki görülmemesine rağmen, erişkinlerde yapılan çalışmalarda (bkz 4.6.3.3) anlamlı ölçüde daha fazla yan etki görülmüştür.

Orta düzeyde kanıt ve akut postviral rinosinüzitin kendi kendini sınırlayan bir hastalık olduğu gerçeğine dayanarak, EPOS2020 yönlendirme grubu çocuklarda antibiyotik kullanılmasını önermez.

#### 4.6.3.5. Uygunsuz antibiyotik reçetelemeyi değiştirebilecek yöntemler

Antibiyotik direnci önemli bir halk sağlığı sorunudur. Uygunsuz antibiyotik kullanımı önemli bir risk faktörüdür, bu duruma soğuk algınlığı olan hastaların antibiyotik kullanması örnek olarak

verilebilir.<sup>247-250</sup> Avrupa'da antibiyotik reçete edilme oranı çok değişkendir; 2016 yılında en yüksek oran Yunanistan'da (günde 1000 kişi başına 36,3 TGD),<sup>251</sup> en düşük oran Hollanda'dadır (günde 1000 kişi başına 10,4 TGD).<sup>247,248</sup> Antibiyotik kullanımının fazla olduğu ülkelerde daha yüksek antibiyotik direnci oranları gösterilmiştir (Şekil 4.6.13 ve 4.6.14). Birinci basamakta solunum veya idrar enfeksiyonu için antibiyotik reçete edilen bireylerde, bu antibiyotiğe karşı bakteriyel direnç geliştiği gösterilmiştir. Bu direnç, tedaviden hemen sonraki ayda en yüksektir, ancak etki 12 aya kadar devam edebilir.<sup>252</sup> Kuzeybatı Avrupa'daki ülkelerde bile konsültasyonlar, rehberde önerilenden daha fazla oranda antibiyotik reçetesi ile sonuçlanmaktadır ve akut rinosinüzit de bu tutarsızlıkların en fazla görüldüğü hastalıklardan biridir. İngiltere'de yapılan bir çalışmada, rinosinüzit için yapılan konsültasyonlarda uzmanlar her ne kadar hastaların %11'inde antibiyotik uygun görse de hastaların %88'ine antibiyotik reçete edilmiştir.<sup>22</sup> Aynı durum birinci basamak hekimlerinin %34'ünün orta derecede şiddetli akut rinosinüzitli hastalara antibiyotik tedavisi reçete ettiği Hollanda için de geçerlidir.<sup>171</sup> Uygulamalar arasında önemli farklılıklar bulunmaktadır.<sup>22,253</sup>

Çok sayıda çalışma akut rinosinüzit için gereksiz yazılan antibiyotik reçetesini azaltmaya yardımcı olabilecek durumları değerlendirmiştir.<sup>254-259</sup> Çoğu çalışma antibiyotik kullanımında doktorun iletişim becerilerini,<sup>255,256</sup> hesap verebilmeyi ve akran karşılaştırmasını<sup>255,256,259</sup> ve hekimlerin eğitimini<sup>256,258</sup> vurgulamıştır. C-reaktif protein testinin tanı aracı olarak kullanılması, (ciddi olmayan) akut solunum yolu enfeksiyonu olan çocuklarda antibiyotik reçetesini azaltmamıştır.<sup>254,257</sup>



#### 4.6.4. Akut postviral rinosinüzitte nazal kortikosteroid

##### 4.6.4.1. Erişkinlerde akut postviral rinosinüzitte nazal kortikosteroid

###### 4.6.4.1.1. Kanıt özeti

Bu bölüm, postviral ARS'li erişkinlerde nazal kortikosteroidlerin etkinliğini değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Nazal kortikosteroidlerin ABRS üzerindeki etkisini değerlendiren çalışma yoktur. Çalışmalar, en az beş gün, ancak 12 haftadan daha az semptomları olan ARS'li erişkinleri (kronik rinosinüziti hariç tutmak için) içeriyorsa dahil edildi. Postviral akut rinosinüzit kriterlerini karşılayan hastalarda nazal kortikosteroidlerin etkilerini değerlendirmek için sadece 1990 yılından sonra yayınlanan çift kör, plasebo kontrollü, randomize çalışmalar dahil edildi. Soğuk algınlığı ve akut bakteriyel rinosinüziti (ABRS) olan hastalar dışlandı. Klinik pratikte genel olarak mevcut olan herhangi bir uygulama metoduyla burun ve paranazal sinüslere ulaşan nazal steroidler dahil edildi. Analize dahil edilen sonlanım noktaları kür zamanı, yaşam kalitesi, semptomlar ve yan etkilerdir.

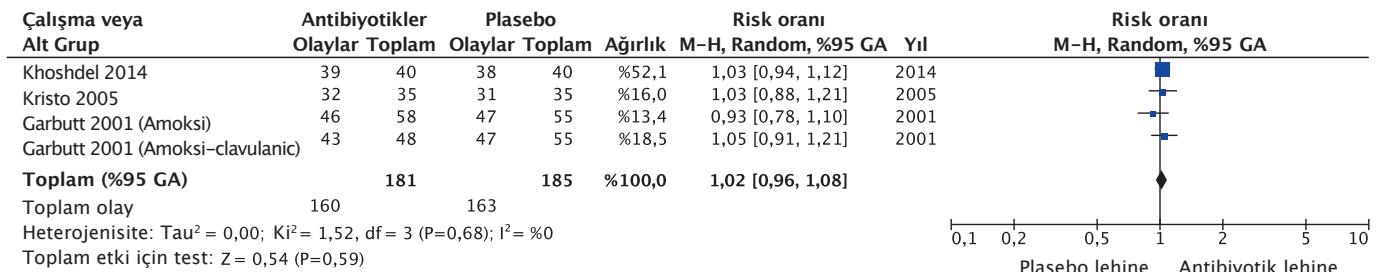
Bu bölüme dahil edilen sekiz çalışmadan beşi<sup>238,260-263</sup> yalnızca nazal kortikosteroidlerin etkilerini değerlendiren plasebo kontrollü çalışmalardır (Tablo 4.6.4.), üç çalışma ise antibiyotik tedavisine nazal kortikosteroid eklemenin etkisini değerlendirmiştir (Tablo 4.6.5).<sup>264</sup> Bachert<sup>263</sup> ve Meltzer'in 2012<sup>261</sup> makaleleri, Meltzer'in 2005<sup>238</sup> verilerinin post-hoc analizleridir. Dolor'un çalışmasında<sup>264</sup> hastalık süresi belirtilmemesine rağmen, tüm çalışmalar esas olarak akut postviral rinosinüzit için EPOS kriterlerini karşılayan hastaları değerlendirmiştir. Bazı çalışmalar birden fazla nazal kortikosteroid dozajını değerlendirmiştir. Bunlar meta analizde ayrı ayrı analiz edildi. Beş çalışma<sup>260-262,264,265</sup> kür ya da semptomlarda azalmanın zamanını bildirdi. Üç çalışma daha

kısa kür / semptomların azalması zamanı bildirirken<sup>261,264,265</sup> diğer ikisinde bu durum gözlenmedi. Verilerin meta analiz için yetersiz olduğu raporlandı. Üç çalışma<sup>263,264</sup> SNOT-20 skorunu değerlendirdi. SNOT-20'nin, ARS'de geçerliliği onaylanmamıştır, ancak akut hastalıkta da yaşam kalitesi hakkında bazı izlenimler verebilir. Veriler belirgin heterojenite göstermesine rağmen, meta analiz, nazal kortikosteroidler ve plasebo arasında anlamlı bir fark göstermemiştir (OF 0,13, %95 GA -0,04 ila 0,31, p=0,14; 4 RKÇ, n=1.120; Şekil 4.6.15). Toplam semptom skorunu rapor eden dört çalışma vardı.<sup>238,260,265,266</sup> Çalışmalar bir meta analizde birleştirilemedi. Hem nazal kortikosteroidlerin tek başına tedavi (SOF 0,32, %95 GA 0,15 ila 0,50, p=0,0003; (iki kol) RKÇ, n=1.860; Şekil 4.6.15.) olarak kullanıldığı hem de nazal steroidlere antibiyotik (tek başına etkili olmadığı gösterilen (bkz. paragraf 4.6.4.3.)) tedavilerinin eklendiği çalışmalarda, plaseboya göre anlamlı etkinlik gösterildi (SOF 0,21, %95 GA 0,11 ila 0,30, p<0,00001; iki RKÇ, n=1.699; Şekil 4.6.16.).

Bazı çalışmalar, tek tek semptomları raporlamış olsa da burun tıkanıklığının sıklıkla nazal kortikosteroid grubunda plaseboya kıyasla önemli ölçüde iyileştiğini bildirdi. Bununla ilgili meta analiz yapılmadı. Üç çalışma<sup>263,264</sup> SNOT-20 skorunu değerlendirdi. SNOT-20'nin geçerliliği ARS için gösterilmemiştir, ancak akut hastalıkta da yaşam kalitesi hakkında bir miktar izlenim verebilir. Meta-analiz, nazal kortikosteroidlerle tedavi ile plasebo arasında anlamlı bir fark göstermedi, ancak veriler anlamlı heterojenlik gösterdi. (OF 0,13, %95 GA -0,04 – 0,31, p=0,14; 4 RKÇ, n=1120; Şekil 4.6.14.).

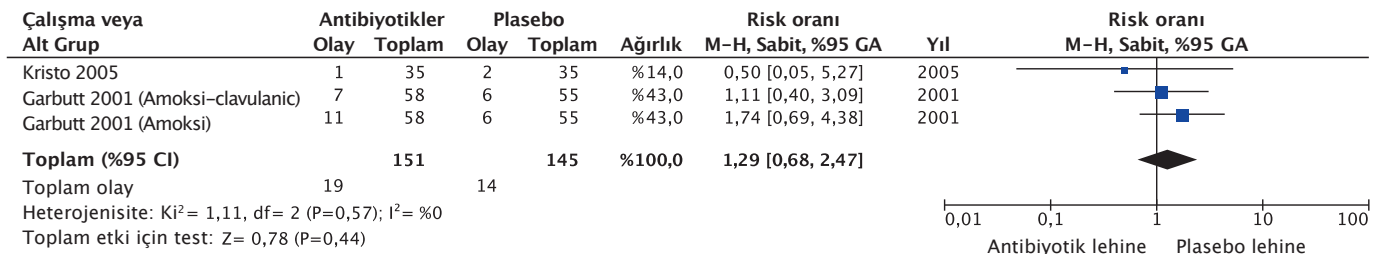
Dört çalışma toplam semptom skorunu raporladı.<sup>238,260,265,266</sup> Çalışmalar bir meta-analizde birleştirilebildi. Hem nazal kortikosteroidin tek tedavi olduğu çalışmaların analizi (SOF 0,32, %95 GA 0,15 – 0,50, p=0,0003; iki (iki kollu) RKÇ, n=1860; Şekil 4.6.14.) hem de nazal kortikosteroidin bir antibiyotiğe (tek başına

Şekil 4.6.11. Akut postviral rinosinüzitli çocukların tedavisininin 10-14. günündeki değerlendirilmesinde antibiyotiğin plaseboya karşı forest plot grafiği.



GA, güven aralığı; M-H, Mantel Haenszel.

Şekil 4.6.12. Akut postviral akut rinosinüzitli çocuklarda tedavi boyunca oluşan yan etkiler bakımından antibiyotiğin plaseboya karşı forest plot grafiği.



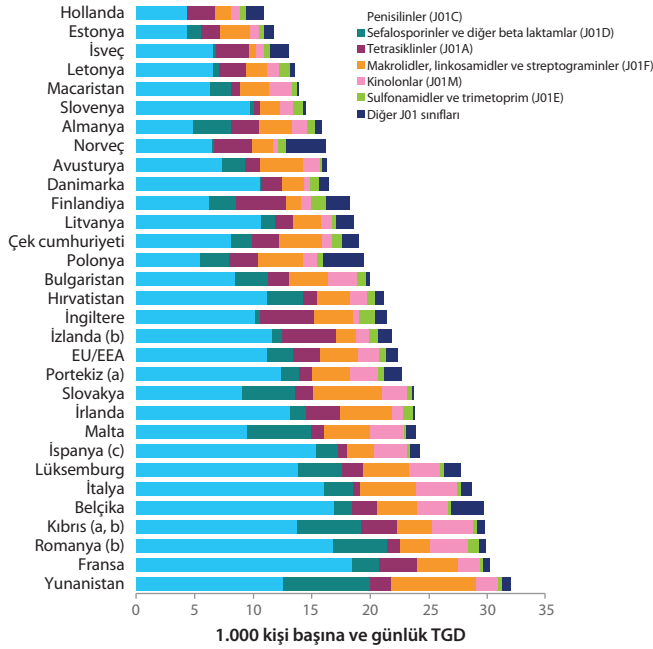
GA, güven aralığı; M-H, Mantel Haenszel.

etkili olmadığı gösterilmiştir (bakınız paragraf 4.6.4.3.) plasebodan anlamlı derecede daha fazla etki gösterdi (SOF 0,21, %95 GA 0,11 – 0,30,  $p < 0,00001$ ; iki RKÇ  $n = 1699$ ; Şekil 4.6.16.).

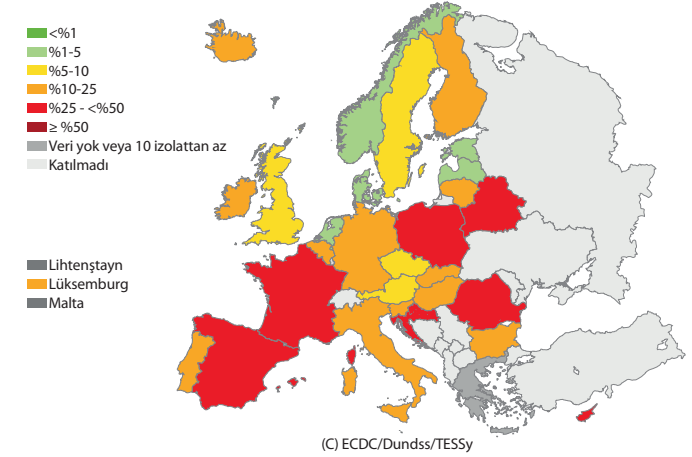
Bazı çalışmalarda, nazal kortikosteroid grubunda plaseboya kıyasla burun tıkanıklığının sıklıkla önemli ölçüde iyileştiğinin bulunduğu tek tek semptomlar rapor edilmiştir. Meta-analiz yapılmadı. Bu parametreyi değerlendiren çalışmalarda, yan etkilerde ve/veya antibiyotik ihtiyacı olan hastalarda bir farklılık görünmedi (Tablo 4.6.6-4.6.7).

Son olarak, Svensson ve ark.,<sup>267</sup> mometazon furoat burun spreyinin (MFNS), postviral rinosinüzit tedavisinde amoksisilin veya plasebo ile karşılaştırıldığında maliyet etkinliğini analiz etmek için bir maliyet etkinlik modeli kullandılar. Günde iki kez MFNS 200 µg, günde üç kez amoksisilin 500 mg karşılaştırıldığında, MFNS ile maliyetler düşmüş ve düzeltilmiş-kaliteli yaşam yılı artmıştır. MFNS, kullanılan sağlık ilişkili YKÖ'ye bakılmaksızın, duyarlılık analizlerinde amoksisilin veya aktif olmayan tedaviye kıyasla maliyet tasarrufu yapmaktadır veya maliyet etkindir.

Şekil 4.6.13. 30 EU/EEA ülkesinde toplumdaki sistemik antibiyotik tüketimi, 2013 (1.000 kişi başına ve günlük, TGD olarak ifade edilmiştir).<sup>251</sup>



Şekil 4.6.14. 2013 yılında katılan ülkelerin makrolide dirençli (R) Streptococcus pneumoniae izolatu oranı.<sup>250</sup>



Tablo 4.6.4. Akut postviral rinosinüzitli erişkin hastalarda nazal kortikosteroid ile plasebonun karşılaştırılması.

Çalışma	Metotlar	Katılımcılar	Tedaviler	Sonlanım	Bulgular
Keith 2012 <sup>260</sup>	ÇKPKÇ	Akut postviral rinosinüzitli 737 hasta (yaş >12 yıl)	<ul style="list-style-type: none"> <li>2 hafta boyunca günde bir defa 110 µg FFNS (n=240)</li> <li>2 hafta boyunca günde iki defa 110 µg FFNS (n=252)</li> <li>2 hafta boyunca plasebo (n=245)</li> </ul>	<p>Bir aylık sürede:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SNOT-20</li> <li>• Her biri 0-3 arası skala kullanan günlük majör semptom skoru kullanıldı (tek tek üç semptomun toplam skoru (burun tıkanıklığı, sinüs baş ağrısı/basınç veya yüz ağrısı/basınç, postnazal akıntı) Bu değerlendirmeler, sabah ve akşam dozundan önce, günde iki kez yapıldı)</li> <li>• Tek tek semptomlar</li> <li>• Semptomların ilk düzelmesine kadar geçen süre (tek tek semptom skorlarında, yani burun tıkanıklığı, sinüs baş ağrısı/basınç veya yüz ağrısı/basınç, postnazal akıntıda azalma olarak tanımlandı)</li> <li>• Antibiyotik ihtiyacı</li> <li>• Yan etkiler</li> </ul>	<p>FFNS'ye karşı plasebo ile tedavi şu şekilde sonuçlandı:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SNOT-20'de anlamlı azalma yok</li> <li>• Majör semptom skorunda anlamlı azalma</li> <li>• Burun tıkanıklığında anlamlı azalma</li> <li>• Semptomların ilk düzelmesine kadar geçen sürede fark yok</li> <li>• Antibiyotik ihtiyacında fark yok</li> <li>• Yan etkilerde fark yok</li> </ul>

Tablo 4.6.4. Akut postviral rinosinüzitli erişkin hastalarda nazal kortikosteroid ile plasebonun karşılaştırılması (Devamı).

Çalışma	Metotlar	Katılımcılar	Tedaviler	Sonlanım	Bulgular
Meltzer 2012 <sup>261</sup>	ÇKPKÇ	Postviral ARS'li 728 hasta (yaş>12 yıl) Meltzer 2005'in (238) post hoc analizi	<ul style="list-style-type: none"> <li>15 gün boyunca günde 2 kez MFNS 200 µg (n=234)</li> <li>15 gün boyunca günde 1 kez MFNS 200 µg (n=243)</li> <li>15 gün boyunca günde 3 kez 500 mg amoksisilin (n=248)</li> <li>15 gün boyunca plasebo (n=246)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>MSS</li> <li>1 aylık minimal major semptom skorlu günlerin yüzdesi (sabah /akşam ortalama MSS ≤4 olarak tanımlandı)</li> <li>1 aylık minimal (≤1) burun tıkanıklığı olan günlerin yüzdesi</li> <li>Minimal semptomların ilk gününe kadar geçen zaman</li> </ul>	<p>MFNS'ye karşı plasebo ile tedavi şu şekilde sonuçlandı:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ortalama rinosinüzit majör semptom skorunda anlamlı azalma</li> <li>Minimal MSS'li günlerin yüzdesinde anlamlı azalma</li> <li>Minimal burun tıkanıklığı olan günlerin yüzdesinde anlamlı azalma</li> <li>Minimal semptomların olduğu ilk güne kadar geçen sürede azalma</li> </ul>
Williamson 2007 <sup>262</sup>	ÇKPKÇ	Postviral ARS'li 240 erişkin (207'si analiz edildi)	<ul style="list-style-type: none"> <li>7 gün boyunca günde 3 kez 500 mg amoksisilin ve 10 gün boyunca her gün her burun deliğine 200 µg budesonid (n=46)</li> <li>7 gün boyunca günde 3 kez 500 mg amoksisilin (n=54), 10 gün boyunca her gün her burun deliğine 200 µg budesonid (n=56)</li> <li>Plasebo (n=51)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Semptomları 10 gün ya da daha uzun süren hastaların oranı</li> <li>Kür olma zamanı (grafik)</li> <li>10. günde kür olanları yüzdesi</li> <li>Total semptom skoru</li> </ul>	Tüm bulgular için tedavi grubu ile plasebo grubu arasında anlamlı fark yok
Bachert 2007 <sup>263</sup>	Meltzer 2005 (238) in post hoc analizi, burada belirtilen dozlar orijinal yazıdan iki kat daha yüksek (burada günde 2 ve 4 kez 200 µg kullanılırken Meltzer 2005'te <sup>238</sup> günde 1 ve 2 kez kullanıldı)	Postviral ARS'li 340 hasta (331'i analiz edildi)	<ul style="list-style-type: none"> <li>15 gün boyunca günde 2 kez MFNS 200 µg (n=81)</li> <li>15 gün boyunca günde 4 kez MFNS 200 µg (n=84)</li> <li>10 gün boyunca günde 3 kez 500 mg amoksisilin (n=84)</li> <li>15 gün boyunca plasebo nazal sprey ve tablet (n=82)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>SNOT-20</li> <li>Global skorlar</li> </ul>	<p>Plasebo ile karşılaştırılan MFNS tedavisi şu şekilde sonuçlandı:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>SNOT-20'de anlamlı iyileşme</li> <li>Tedaviye global yanıtta anlamlı düzelme</li> </ul>
Meltzer 2005 <sup>238</sup>	ÇKPKÇ	Postviral ARS'li 981 erişkin	<ul style="list-style-type: none"> <li>15 gün boyunca günde 1 kez MFNS 200 µg (n=243)</li> <li>15 gün boyunca günde 2 kez MFNS 200 µg (n=235)</li> <li>10 gün boyunca günde 3 kez 500 mg amoksisilin (n=251)</li> <li>Plasebo nazal sprey ve tablet (n=252)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tedavinin 2-15 günleri arasında sabah/ akşam MSS'nin ortalaması</li> <li>Ortalama majör semptom skoru, total semptom skoru ve her semptom için skorların (sabah/ akşam skorlarının ortalaması) günlük ve haftalık olarak ortalamaları alındı</li> <li>Güvenlilik değerlendirmeleri takip sırasında hastalık nüksü ve yan etkileri içeriyor</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Günde iki kez MFNS 200 µg, amoksisilin ve plaseboya göre semptomlarda anlamlı düzelmeye neden oldu</li> <li>Günde bir kez MFNS 200 µg plaseboya göre semptomlarda anlamlı düzelmeye neden oldu</li> <li>Tedavi grupları arasında tedaviye bağlı yan etki insidansı benzerdi</li> </ul>

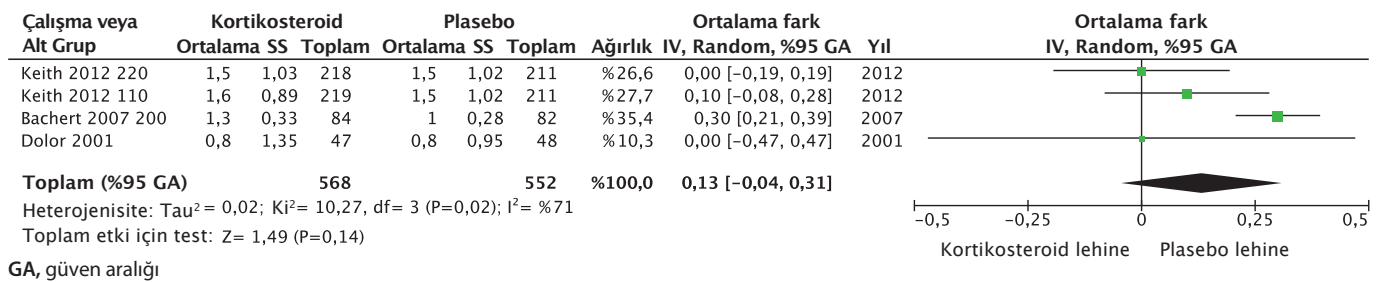
ARS, akut rinosinüzit; ÇKPKÇ, çift kör, plasebo kontrollü, randomize çalışma; FFNS, flutikazon furoate nazal sprey; MFNS, Mometazon furoat nazal sprey; MSS, Ortalama Rinosinüzit Majör Semptom Skoru; SNOT-20, Sinonazal sonuç testi-20; y, yıl.

Tablo 4.6.5. Akut postviral rinosinüzitli erişkin hastalarda oral antibiyotiklere nazal kortikosteroidlerin eklenmesi.

Çalışma	Metotlar	Katılımcılar	Tedaviler	Sonlanım	Bulgular
Nayak 2002 <sup>265</sup>	ÇKPKÇ	967 postviral rinosinüzit hastası	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 21 gün boyunca günde 2 kez MFNS 400 µg nazal sprey (n=324)</li> <li>• 21 gün boyunca günde 2 kez MFNS 200µg nazal sprey (n=318)</li> <li>• 21 gün boyunca plasebo nazal sprey (n=325)</li> </ul> Tüm hastalar: 21 gün boyunca amoksisilin / klavulanat 875 mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 15 gün boyunca toplam semptomlar, baş ağrısı, yüz ağrısı, tıkanıklık, pürülan burun akıntısı, postnazal akıntı ve öksürük için günlük semptom skorlarında (0-3) iyileşme ortalaması</li> <li>• 21. günde tedaviye toplam terapötik cevap (0-5)</li> <li>• Rahatlama başlangıcı</li> <li>• 21. günde BT taraması</li> <li>• Yan etkiler</li> <li>• Co-syntropin-stimülasyonu plazma kortizol</li> </ul>	Günde 2 kez MFNS 400 ve 200 tedavisi plaseboya göre anlamlı olarak: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Plaseboya göre toplam semptom skoru ve konjesyonda ortalama azalma daha iyi</li> <li>• Plaseboya göre yüz ağrısı, rinore ve postnazal akıntıda ortalama azalma daha iyi</li> <li>• Plaseboya göre 21. günde toplam terapötik cevap anlamlı şekilde daha iyi</li> <li>• İyileşme başlangıcı anlamlı ölçüde daha hızlı</li> <li>• Yan etkiler benzer BT, yan etkiler ve plazma kortizolunda fark yok</li> </ul>
Dolor 2001 <sup>264</sup>	ÇKPKÇ	Kronik rinit ya da rekürren rinosinüzit hikayesi ve akut sinonazal semptomları olan 95 ARS hastası (92'si analiz edilmiş) (hastalık süresi belli değil)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Günde 2 kez 2 puf FPBS</li> <li>• 21 gün boyunca her burun deliğine plasebo nazal sprey (n=48)</li> </ul> Tüm hastalar 10 gün boyunca günde 2 kez 250 mg sefuroksim aksetil ve 3 gün boyunca günde 2 kez her burun deliğine 2 puf ksilozolin hidroklorür kullandı	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Klinik başarıya kadar geçen zaman (hastanın kür veya çok fazla iyileşme bildirmesi)</li> <li>• Sinüs semptom skoru</li> <li>• SNOT-20</li> <li>• SF-12</li> <li>• Ortalama iş performansı</li> </ul>	FPBS kullanan hastalarda: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klinik başarıya kadar olan süre anlamlı şekilde daha kısalmış</li> <li>• Klinik başarıya kadar olan süre anlamlı şekilde daha kısa</li> <li>• İyileşen iş performansı</li> <li>• Rinosinüzit semptomlarında anlamlı fark yok</li> </ul>
Meltzer 2000 <sup>264</sup>	ÇKPKÇ	407 postviral ARS'li hasta	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Günde 2 kez 400 µg MFNS (n=200)</li> <li>• 21 gün boyunca günde 2 kez plasebo sprey (n=207)</li> </ul> Tüm hastalar: Augmentin, günde 2 kez 875 mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Baş ağrısı, yüz ağrısı, konjesyon, pürülan rinore, postnazal akıntı ve öksürük için günlük semptom skoru (0-3)</li> <li>• 21. günde toplam terapötik cevap (0-5)</li> <li>• 21. günde BT</li> <li>• Yan etkiler</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Plaseboya göre toplam semptom skoru ve baş ağrısı, konjesyon ve yüz ağrısında anlamlı derecede daha fazla azalma</li> <li>• Diğer sonuçlarda fark yok</li> <li>• Terapi ilişkili lokal yan etkilerde fark yok</li> </ul>

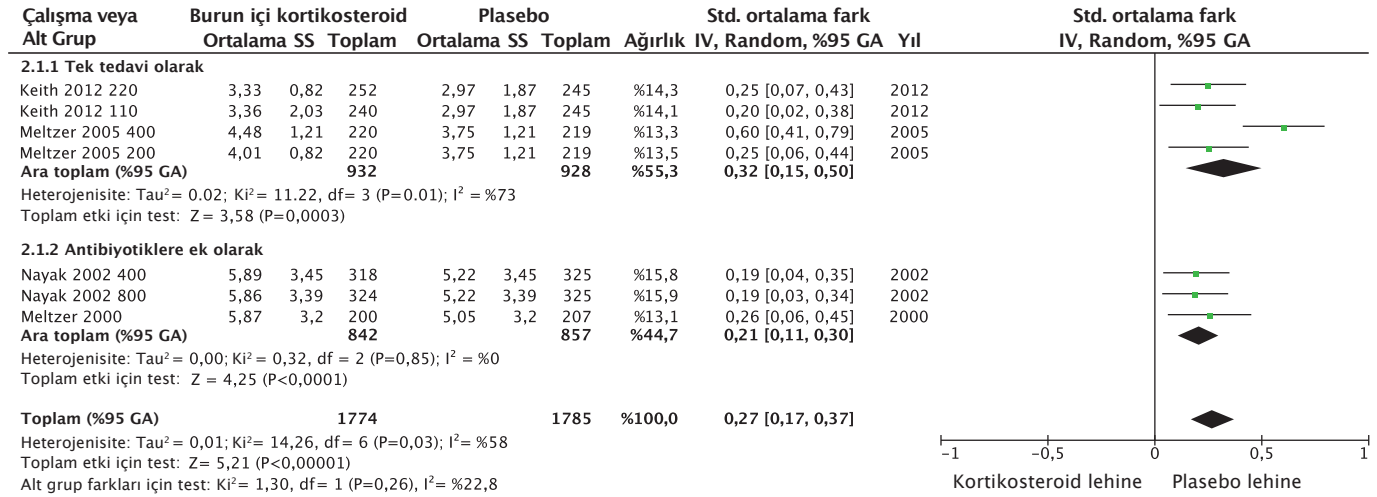
BT, bilgisayarlı tomografi; ÇKPKÇ, çift kör, plasebo kontrollü, randomize çalışma; FPBS, Flutikazon propiyonat burun spreyi; MFNS, Mometazon furoat nazal sprey; SF-12, Kısa form-12 (12 sorulu kısa YKÖ anketi); SNOT-20, Sinonazal sonuç testi-20.

Şekil 4.6.15. Akut postviral sinüzitlilerde başlangıç SNOT-20 skorunda olan değişimlerde intranasal kortikosteroidlerin plaseboya karşı etkisinin forest plot grafiği.



GA, güven aralığı

Şekil 4.6.16. Akut postviral sinüzitlilerde başlangıç toplam semptom skorunda olan değişimlerde intranasal kortikosteroidlerin plaseboya karşı etkisinin forest plot grafiği.



GA, güven aralığı

#### 4.6.4.1.2. Sonuç

Nazal kortikosteroidler, akut postviral rinosinüziti olan erişkinlerde toplam semptom skorunu azaltmada etkilidir. Bununla birlikte, bu etki azdır. Nazal kortikosteroidlerin YKÖ üzerine etkisi olduğu gösterilmemiştir. Yüksek heterojenlik nedeniyle kanıt derecesi düşürülmüştür. Akut postviral rinosinüzit, kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır. Orta derecede kanıt kalitesi ve etki düzeyine nedeniyle, EPOS2020 yönlendirme grubu nazal kortikosteroidlerin reçete edilmesini sadece akut postviral rinosinüzit semptomlarının azaltılması gerektiğinde önerir.

#### 4.6.4.2. Çocuklarda akut postviral rinosinüzitte nazal kortikosteroidler

##### 4.6.4.2.1. Kanıt özeti

Bu bölüm, postviral ARS'li çocuklarda nazal kortikosteroidlerin etkinliğini değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Nazal kortikosteroidlerin ABRS üzerindeki etkisini değerlendiren çalışma yoktur. Çalışmalar, en az beş gün ancak 12 haftadan daha az semptomları olan ARS'li çocukları (kronik rinosinüziti hariç tutmak için) içeriyorsa dahil edildi. Bir ÇKPKÇ (randomize çift kör plasebo kontrollü çalışma) ve bir tek kör olmak üzere iki çalışma bulduk.<sup>268,269</sup> Her ikisi de antibiyotiklere ek olarak nazal kortikosteroid kullanımını değerlendirmekteydi. Her iki çalışma da semptomlarda daha fazla azalma saptamıştır ve bir çalışmada daha fazla çocuk kür olmuştur (21/50'ye karşı 2/50) (Tablo 4.6.8.).

##### 4.6.4.2.2. Sonuç

(Etkisiz) antibiyotiklere ek olarak verilen nazal kortikosteroidler, akut postviral rinosinüzitten muzdarip çocuklarda toplam semptom skorunu azaltmada etkili görünmektedir. Akut postviral rinosinüzit, kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır. Çok düşük kanıt kalitesine dayanarak EPOS2020 yönlendirme grubu, akut postviral rinosinüzitli çocuklarda nazal kortikosteroidlerin kullanılmasını tavsiye edemez.

#### 4.6.5. Oral kortikosteroidler

##### 4.6.5.1. Kanıt özeti

Sistemik kortikosteroidler inflamatuvar cevabı azaltarak etkili olur. Kortikosteroidlerin sistemik uygulanmasının nazal uygulamaya göre etkisinin daha çabuk başlaması, daha yüksek teröpatik dozlara ulaşılması ve nazal/sinüs konjesyonu ve tıkanıklıklarına bağlı ilaç dağılımında azalma olmaması gibi bazı avantajları bulunmaktadır. Akut rinosinüzitte sistemik kortikosteroid tedavisi ile ilgili 2014 yılında yapılan bir Cochrane çalışmasında; oral kortikosteroidlerin antibiyotikler ile birlikte kullanımının akut rinosinüzit semptomlarında kısa süreli rahatlama sağlayabileceği bildirilmiştir.<sup>270</sup>

Postviral rinosinüzitlerde sistemik kortikosteroidlerin 3-7 gün arasında kullanımının (farklı dozlarda) etkinliğini araştıran 4 ÇKPK makalesini analiz ettik (Tablo 4.6.9.).<sup>271-274</sup> Sistemik kortikosteroidler 3 çalışmada antibiyotikler ile beraber, tek çalışmada ise tek başına verildi.<sup>271</sup>

Klossek'in çalışması semptom süresi 5 günden az (soğuk algınlığı) olan hastaları içermesine rağmen, çoğu çalışmada dahil olma kriterleri çok net değildi, ancak çoğu postviral rinosinüzite benziyordu.

İki çalışmada da 7-14 gün arasındaki iyileşme süresi incelendi ve bir fark bulunmadı.<sup>271,274</sup>

Üç çalışmada, tedavi başladıktan 4-7 gün sonra hastalarda yüz ağrısındaki azalma oranları araştırıldı; bu çalışmalar bir meta analizde birleştirildiğinde, 633 hasta RR 1.17(%95 GA 1,05-1,30), RD 0,11 (0,03-0,18) olarak saptandı (Şekil 4.6.17.) ve sistemik steroid tedavisi başlangıcından sonra 4-7 günde plaseboya göre yüz ağrısında daha yüksek oranda azalma olduğu gösterildi. Ancak buradaki fark azdı ve özellikle plasebo tedavisi alan hastaların neredeyse üçte ikisinde plasebo ile tedavi sonrasında semptom yoktu (197/316). Tedavi başlangıcından sonraki 10-14. günde sistemik kortikosteroidlerin etkinliği ile plasebo karşılaştırıldığında fark bulunamadı.

Tedavi başladıktan 4-7 gün sonra burun akıntısında azalma oranlarını karşılaştırmak için birleştirilen iki çalışma 387 hastada (Şekil 4.6.18.) 4-7 gün sonra burun akıntısında anlamlı bir farklılık olmadığını gösterdi (RR 1,24 (%95 GA 0,88-1,74). Ayrıca spontan iyileşme yüksekti (%72).

#### 4.6.5.2. Sonuç

Sonuç olarak, postviral rinosinüzit kendini sınırlayan bir hastalıktır.

Antibiyotik ile beraber ya da antibiyotik olmadan kullanan sistemik kortikosteroidlerin 7-14. günlerde iyileşme üzerine pozitif etkisi bulunmamaktadır. Sistemik kortikosteroidlerin plasebo karşısında tedavi başlangıcından sonra 4-7. günlerde yüz ağrısı üzerinde küçük ama anlamlı bir etkisi söz konusudur.

Nazal kortikosteroidler ile sistemik kortikosteroidleri karşılaştıran bir çalışma yoktur. Kanıt düzeyi düşüktür. Kanıtlara dayanarak, tedavi edilmesi gereken hasta sayısı ve sistemik kortikosteroidlerin olası zararları düşünüldüğünde, EPOS2020 yönlendirme grubu akut postviral rinosinüzitte sistemik kortikosteroidlerin kullanımına karşıt görüş önermektedir. ABRS hastalarında tedavide kullanımının önerilmesi için ise yeterli veri mevcut değildir.

#### 4.6.6. Antihistaminikler (oral ve lokal)

##### 4.6.6.1. Kanıt özeti

Soğuk algınlığında antihistaminiklerin etkinliğini gösteren bazı veriler olsa da (bakınız 4.6.2.); bulduğumuz bir çalışmada çocuklarda 14 gün boyunca oral amoksisilin yanında nazal oksimetazon ve bromfeniramin + fenilpropanolamin içeren şurup kullanımı ile plasebo karşılaştırıldı. Tedaviye cevap her iki grupta benzerdi. Sonuç olarak yazarlar akut maksiller sinüziti olan çocuklarda dekonjestan antihistaminik kullanımına ihtiyaç olmadığını belirtti.<sup>275</sup> Ayrıca erişkinlerde yapılan bir çalışmada da benzer durum akut bakteriyel rinosinüzitte araştırıldı. Braun ve ark.<sup>276</sup> akut bakteriyel rinosinüzitte antihistaminik kullanımını inceledi. (Tablo 4.6.10.). Bu çalışmaya alerjik rinit öyküsü olan akut bakteriyel rinosinüzit tanısı alan 139 hasta dahil edildi. Tanı muayenede pürülan rinore veya orta meatusta pürülan materyal izlenmesi ile konuldu. Bu hastalar 28 gün boyunca loratadin (10 mg) veya plasebo alanlar olmak üzere randomize edildi. Her gruba ayrıca 14 gün boyunca antibiyotikler ve 10 gün boyunca kortikosteroidler verildi. Sonuçlar tedavi sonunda değerlendirildi ve antihistaminiklerin tedaviye eklenmesinin burun tıkanıklığı semptomlarını anlamlı olarak azalttığı (OF: -0,58; %95 GA:-0,85- -0,31, p<0,01), ancak toplam semptom skorlarında (OF:-1,25; %95

GA:-2,77-0,27 p:0,11) ya da burun akıntısı semptomlarında (OF: -0,06; %95 GA:-0,37-0,25, p:0,71) azalma sağlamadığı bildirildi. Benzer sonuçlar tedavinin 14. gününde de saptandı; burun tıkanıklığında anlamlı azalma olduğu (OF=-0,34; %95 GA=-0,64- -0,04, p=0,02), ancak toplam semptom skorları (OF=-0,34; %95 GA=-0,64- -0,04, p=0,02) veya burun akıntısı semptomlarında (OF=-0,12; %95 GA=-0,39-0,15, p=0,39) azalma olmadığı ifade edildi.

##### 4.6.6.2. Sonuç

Sonuç olarak, antibiyotiklerin yanında antihistaminik kullanımı plasebo ile karşılaştıran biri ABRS'li erişkin hastalarda, öteki ise postviral ARS'li çocuklarda yapılmış iki çalışma bulunmaktadır. Her iki çalışma da antihistaminiklerin tedavi üzerine ek bir katkısı olmadığını göstermiştir. Kanıt kalitesinin düşük olması nedeniyle EPOS 2020 yönlendirme grubu postviral ARS ve ABRS'de antihistaminik kullanımını önermemektedir.

#### 4.6.7. Antilökotrienler

Soğuk algınlığı, postviral ARS ve ABRS'de antilökotrienlerin kullanımı için RKÇ'lerden elde edilmiş kanıt bulunmamaktadır.

#### 4.6.8. Nazal dekonjestanlar

##### 4.6.8.1. Kanıt Özeti

Dekonjestanlar, aile hekimleri ve KBB hekimleri tarafından ARS tedavisinin bir parçası olarak sıklıkla önerilmektedir. Güncel veriler, soğuk algınlığı olan erişkin hastalarda dekonjestanların çoklu dozlarda kullanılmasının nazal konjesyonun subjektif ölçümlerinde az miktarda pozitif etkisi olduğunu savunmasına rağmen,<sup>201</sup> bunların ARS'de kullanımı ile ilgili sınırlı çalışma mevcuttur. Nazal dekonjestan/vazokonstriktörlerin ARS'de kullanımı ile ilgili çalışmaları sistematik olarak inceledik. ABRS veya postviral rinosinüziti içeren çalışmalar dahil edildi. Soğuk algınlığını içeren çalışmalar ise dışlandı. Bir tane randomize kontrollü çalışmanın (RKÇ) postviral ARS'li erişkinlerde nazal dekonjestan kullanımının klinik bulgulara etkisini değerlendirdiğini tespit ettik. İnanlı ve ark.<sup>277</sup> 60 hastada pek çok farklı topikal ajanın postviral ARS'deki (yazarlar ABRS'den bahsetmesine rağmen, yazıda tanımlandığı şekliyle) mukosilier temizlemeye (MST) etkisini inceledi. Üç hafta sonra oksimetazolin grubunun son MST skorları, diğer gruplardan anlamlı farklılık göstermedi. Ancak oksimetazolin grubunda tedavi boyunca MST skorlarında anlamlı düzelme mevcuttu. İlginç olan, tedavi ayırt etmeksizin, postviral ARS'si olan hastaların

Tablo 4.6.6. Akut postviral rinosinüzitli çocuklarda bakteriyel izatlar.

Çalışma	Metotlar	Katılımcılar	Tedaviler	Sonlanım	Bulgular
Barreto 1998 <sup>283</sup>	ÇKPKÇ	ARS'li 18 ay - 9 yaş arası çocuklar	<ul style="list-style-type: none"> <li>OM-85-BV (3.5 mg) (n=26)</li> <li>10 gün boyunca günlük plasebo (n=30)</li> </ul> Her iki grup da 21 gün boyunca günde 3 kez amoksisilin/klavulanik asit (40/10 mg/kg) kullandı	<ul style="list-style-type: none"> <li>Düzelme</li> <li>Nekahat</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>OM-85-BV grubu plaseboya göre daha erken düzeldi (5,56±4,98'e karşı 10±8,49; p&lt;0,05)</li> <li>OM-85-BV grubunda plaseboya göre daha kısa nekahat süresi (15,38±8,91'e karşı 20,28±7,17; p&lt;0,05)</li> </ul>

ÇKPKÇ, çift kör, plasebo kontrollü, randomize çalışma; OM-85-BV, oral bakteri ekstresi.

sağlıklı kontrollere göre 3 haftalık tedavi sonrası anlamlı olarak daha kötü MST skorları olmasıydı. Bu çalışmanın kısıtlılığı, her iki grup arasındaki MST skorlarının başlangıçta anlamlı olarak farklı olmasıydı. Başlangıç MST skoru oksimetazolin grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksekti, bu nedenle bu grupta tespit edilen herhangi bir iyileşme tip 1 hata olarak kabul edilebilir.

#### 4.6.8.2. Sonuç

Erişkin hastalarda postviral ARS'de nazal dekonjestan kullanımı hastalığın akut fazı boyunca mukosilier klirensi iyileştirerek etki gösterebilir ama daha fazla RKÇ'ye ihtiyaç vardır. ARS semptomlarında azalma veya düzelmeyi araştıran herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Klinik olarak uygun verilerin olmaması

nedeniyle, EPOS 2020 yönlendirme grubu akut postviral rinosinüzitte dekonjestan kullanımını önermemektedir.

#### 4.6.9. Tuzlu su

##### 4.6.9.1. Kanıt Özeti

Tuzlu su irrigasyonu ve spreyley ARS tedavisinin bir parçası olarak hem aile hekimleri hem de KBB hekimleri tarafından yaygın olarak önerilmektedir.

Erişkin ARS'li hastalarda nazal tuzlu su irrigasyonu/spreylerin klinik sonuçlara etkisi üzerine yapılmış üç tane RKÇ bulduk. ABRIS veya postviral rinosinüzitleri içeren çalışmalar dahil edildi. Çalışmaların tasarım, süre ve sonuçların ölçüm şekli ile ilgili farklılıkları vardı. Her iki çalışmada da etki olmadığı bildirildi (Tablo 4.6.11 ve 4.6.12.).

Tablo 4.6.7. Akut postviral rinosinüzit için homeopati.

Çalışma	Metotlar	Katılımcılar	Tedaviler	Sonlanım	Bulgular
Zabolotnyi 2007 <sup>285</sup>	ÇKPKÇ	Akut maksiller sinüziti radyolojik olarak doğrulanmış erişkinler	Sinfrontal'e (n=57) karşı plasebo (n=56) ; ilk düzelmeye olana kadar her saat 1 tablet (günde maks. 12 tablet). İyileşmenin ilk bulgusundan sonra ya da 3. gün, günde 3 kez 2 tablet. Tabletler yemeklerden 30 dakika önce ya da sonra, ağızda yavaşça eritildi.	0, 7, 14 ve 21. günlerde değerlendirildi: • SŞS • Radyolojik kür • Klinik kür • Sağlık durumunda iyileşme (EQ-GAÖ) • Günlük aktiviteleri yapabilme ya da çalışabilme • Tedavi sonuçları	• Plaseboya göre SŞS'de anlamlı azalma (5,8±2,3[6,0] puana karşı 2,3 ± 1,8[2,0] puan; p<0,0001) • 3. haftada, ilaç kullananların %68,4'ünde, plasebo hastalarının %8,9'unda semptomlarda tam remisyon vardı • Sinfrontal grubunda plaseboya kıyasla anlamlı derecede daha fazla radyografik iyileşme kaydedildi (%77,2'ye karşı %21,4, p<0,0001) • 7. günde, sinfrontal grubundaki hastaların %52,6'sı günlük aktiviteleri gerçekleştirirken, plasebo grubunda bu oran %17,9'du • Sinfrontal grubu plasebo grubu ile karşılaştırıldığında EQ-GAÖ için ortalama değişim anlamlı derecede farklıydı (17,3 ± 9,1'e karşı 6,2 ± 8,1, p<0,01)

ÇKPKÇ, çift kör, plasebo kontrollü, randomize çalışma; EQ-GAÖ, Euroqol görsel analog ölçeği; SŞS, sinüzit şiddet skoru.

Tablo 4.6.8. Akut postviral rinosinüzitli çocuklarda oral antibiyotiklere nazal kortikosteroid eklenmesi.

Çalışma	Metotlar	Katılımcılar	Tedaviler	Sonlanım	Bulgular
Rahmati 2013 <sup>268</sup>	TKRÇ	Çoğunluğu postviral ARS'li 100 çocuk (2-14 yaş)	• 14 gün boyunca günde iki kez her burun deliğine 50 µg FPBS ile günde 80 - 100 mg /kg/gün amoksisilin (n=50) • 14 gün boyunca 80-100 mg/kg/gün amoksisilin (n=50)	10-14.günlerde: • Kür • Toplam semptom skoru (0-50)	Amoksisilin ve FPBS alan grup sadece amoksisilin alan grupla karşılaştırıldığında: • Anlamlı derecede daha çok hasta kür oldu • Semptom skoru anlamlı derecede daha az
Barlan 1997 <sup>269</sup>	ÇKPKÇ	Çoğunluğu postviral ARS'li 151 çocuk (89 değerlendirilen (ort. yaş 7 yıl))	• 3 hafta boyunca her burun deliğine günde iki kez 50 µg budesonid nazal sprey (n=43) • 3 hafta boyunca her burun deliğine günde iki kez 50 µg plasebo nazal sprey (n=46) Tüm hastalar 3 hafta boyunca günde 3 kez 40 mg/kg/gün amoksisilin-klavulanat potasyum kullandı.	İlk 3 hafta değerlendirmesi: • Pürülan burun akıntısı, öksürük, ateş ve baş ağrısı semptomlarını içeren skor kayıt kartları (günlük olarak aileler tarafından dolduruldu) (0-3)	Budenosid grubu plasebo grubu ile karşılaştırıldığında: • 1 ve 3. haftalarda değil, ancak 2. haftanın sonunda öksürük ve burun akıntısında anlamlı ölçüde daha fazla düzelmeye görüldü

ARS, akut rinosinüzit; ÇKPKÇ, çift kör, plasebo kontrollü, randomize çalışma; FPBS, Flutikazon propiyonat burun spreyi; TKRÇ, tek kör randomize çalışma.

Adam ve ark.<sup>278</sup> ABR5'li 75 erişkini kısmi kör RKÇ ile değerlendirdi. Günde 3 kez verilen hipertonic ve normal tuzlu su nazal sprey karşılaştırıldı. Çalışmada semptomlarda hastalığın 3. gününde ve iyileşme süresince gruplar arasında farklılık bulunmadı. Rabago ve ark.<sup>279</sup> yaptıkları körleme yapılmayan RKÇ'de postviral ARS ve KRS'li hastalarda günlük yüksek hacimli (her bir taraf için 150 ml) hipertonic tuzlu su kullanımını araştırdılar. Çalışma popülasyonunun %80'i postviral ARS tanılıydı, bu nedenle bu çalışma dahil edildi. Sonuçlar 6. hafta, 3. ay ve 6. ayda ölçüldü. Altıncı hafta sonuçları ARS bağlantılı semptomların zamanlamasına en yakın süre olması nedeniyle, dahil edildi. Müdahalede bulunan grubun Rinosinüzit Engellilik Endeksi (RSEE), tek -soru Sinüs Şiddet Değerlendirmesi (SŞD) ve SF-12 sonuçlarında anlamlı düzelleme olmadı. Gelardi ve ark.<sup>280</sup> iki irrigasyon sisteminin etkinliği arasındaki farklılığı; 10 gün boyunca levofloksasin 500 mg/gün ve 7 gün boyunca günde iki kez topikal nafazolin (her nostrile 2

kez) kullanılan 20 akut (postviral olduğu düşünülen) rinosinüzit vakasında değerlendirdi. Hastalar rastgele olarak ya nazal enjektör (10 ml tuzlu su solüsyonu, günde 3 kez, 14 gün boyunca) ya da yüksek hacimli (250 ml) sıcak tuzlu su irrigasyon sistemi (günde 2 kez, 14 gün boyunca) kullandılar. Nazal yüksek volümlü sıcak tuzlu su irrigasyon sistemi kullanımı, 10 mL nazal tuzlu su ile karşılaştırıldığında, yedinci günde anlamlı olarak daha az hastada pürülan rinore raporlandı ve yedi ve 14. günlerde anlamlı olarak daha az hastada post-nazal akıntı saptandı. Rinomanometrik incelemelerde nazal obstrüksiyonda anlamlı fark saptanmadı.

#### 4.6.9.2. Sonuç

Biri ABR5<sup>278</sup> biri postviral ARS'lileri<sup>279</sup> içeren nispeten küçük iki çalışmada tuzlu su nazal sprey ile hiç tedavi verilmemesi arasında farklılık bulunamadı. Çok küçük bir çalışma yüksek hacimli tuzlu su yıkamanın pürülan rinore ve postnazal akıntı üzerine düşük

Tablo 4.6.9. Başlıca akut postviral rinosinüzitlerde sistemik kortikosteroidler ile plaseboyu karşılaştıran çalışmalar.

Çalışma	Metotlar	Katılımcılar	Tedaviler	Sonlanım	Bulgular
Venekamp ve ark. 2012 <sup>271</sup>	ÇKPKÇ	Postviral rinosinüziti olan 185 hasta (174'ü değerlendirilmiş)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prednizolon 30 mg/gün, 7 gün boyunca (n=88)</li> <li>• Plasebo, 7 gün boyunca (n=86)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 7. günde semptomları (yüz ağrısı veya basıncı, nazal konjesyon veya burun tıkanıklığı, postnazal akıntı, burun akıntısı, uyku bozukluğu, öksürük, verimlilikte azalma) gerileyen hastaların yüzdesi</li> <li>• 1,7 ve 14. günlerde SNOT-20</li> <li>• Semptomların median süresi</li> </ul>	Klinik olarak belirgin yararlı etki yok
Ratau 2004 <sup>272</sup>	ÇKPKÇ	Postviral rinosinüziti olan 42 hasta	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Günde 1 kez oral betametazon 1 mg, 5 gün boyunca (n=21)</li> <li>• Plasebo tablet, 5 gün boyunca (n=21)</li> </ul> <p>Bütün hastalara günde 3 kez 625 mg amoksisilin klavunat, 5 gün boyunca oral olarak verildi.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 gün boyunca; tedaviye bağlı etkilerdeki değişimler terapi süresince günlük semptom skor kartlarına (baş ağrısı, yüz ağrısı, nazal konjesyon ve dizziness) dayanarak eğim değerleri olarak gösterildi.</li> <li>• 6. günde basınç ile ağrı ve nazal sekreyonu olan hastaların yüzdeleri</li> <li>• 6 gün boyunca parasetamol kullanımı</li> </ul>	Plaseboya karşı betametazon kullanımı şu şekilde sonuçlandı: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Baş ağrısı (ağrı yok/ hafif / orta-ağır) ve yüz ağrısı, nazal konjesyon ve dizziness'te (semptom yok /var) anlamlı şekilde daha fazla azalma.</li> <li>• 6. günde anlamlı olarak daha az hastada perküsyon ile ağrı ve nazal sekresyon</li> <li>• Parasetamol alımında anlamlı fark izlenmedi</li> </ul>
Klossek 2004 <sup>273</sup>	ÇKPKÇ	Soğuk algınlığı/akut rinosinüziti olan, semptom süresi 5 günden kısa 289 hasta (prednizon n=142, plasebo n=147)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prednizon (40-60 kg vücut ağırlığı: 40mg, 60-80 kg vücut ağırlığı: 60mg, &gt;80 kg vücut ağırlığı: 80 mg) 3 gün boyunca (n=142)</li> <li>• Plasebo (n=147)</li> </ul> <p>Her iki grup 10 gün boyunca günde 2 kez sefpodoksim 100 mg ile tedavi edildi</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1-3 günde ortalama ağrı yoğunluğunda farklılık, burun tıkanıklığı (GAÖ), başlangıç ile karşılaştırılması</li> <li>• 1-3 günlerde parasetamol kullanımı</li> </ul>	Plaseboya karşı prednizon kullanımı şu şekilde sonuçlandı: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ortalama ağrı yoğunluğu farkı, burun tıkanıklığı ve 1-3 günlerde parasetamol kullanımında anlamlı azalma</li> </ul>
Gehanno 2000 <sup>274</sup>	ÇKPKÇ	Başlıca postviral rinosinüzitli 417 erişkin hasta	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metilprednizon 8 mg, günde 3 kez, 5 gün boyunca (n=208)</li> <li>• Plasebo, günde 3 kez, 5 gün boyunca (n=209)</li> </ul> <p>Tüm hastalara 5 gün boyunca, günde 3 kez; hastaların yarısına ise 10 gün boyunca, 500 mg amoksisilin klavulanat verildi.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 14. günde klinik ve/veya radyolojik iyileşme</li> <li>• 4. günde kraniyofasiyal ağrı ve burun akıntısı</li> </ul>	Plaseboya karşı 24 mg metilprednizon kullanımı şu şekilde sonuçlandı: <ul style="list-style-type: none"> <li>• İyileşmede farklılık yok</li> <li>• 4. günde kraniyofasiyal ağrıda anlamlı azalma ama burun akıntısında azalma yok</li> </ul>

ÇKPKÇ, çift kör plasebo kontrollü çalışma; GAÖ, görsel analog ölçeği



hacimli tuzlu su ile yıkamadan daha fazla etkisi olduğunu gösterdi. Kanıtların niteliğinin çok düşük olmasına dayanarak, ABRs ve postviral ARS'de nazal tuzlu su irrigasyonu kullanımı ile ilgili öneride bulunulamamaktadır.

#### 4.6.10. Buhar / Sıcak hava

Buhar inhalasyonu ARS tedavisinde ilave tedavi olarak önerilmiştir.

Sistemik olarak literatür gözden geçirildiğinde, buhar inhalasyonunun etkisini inceleyen iki adet RKÇ saptanmış, ancak bu her iki makale de çalışma dışında bırakılmıştır. Little ve ark.<sup>281</sup> solunum yolu enfeksiyonu olan hastalarda buhar ve analjezinin etkilerini inceledi. Bu makale çalışmadaki hastaların alt solunum yolu enfeksiyonu olan (ASYE) ve ASYE olmayan kohort şeklinde gruplandırılması nedeniyle dahil edilmedi. ARS semptomları olan hastalar spesifik olarak incelenmemiştir. Little ve ark.<sup>282</sup> ise KRS ve rekürren ARS'de buhar inhalasyonu ve nazal irrigasyonunun etkinliğini karşılaştırdı. Bu çalışma da ilk kontrol değerlendirmesinin tedaviden 3 ay sonra olması nedeniyle ve bu süre ARS hastalarının değerlendirilebilme zamanının dışında kaldığından, dahil edilmemiştir.

Sonuç olarak, buhar/sıcak havanın postviral ARS ve ABRs'de etkisini araştıran çalışma bulunmamaktadır.

#### 4.6.11. Fiziksel girişimler

Olası ABRs'de ultrason tedavisini amoksisilin tedavisi ile karşılaştıran 48 hasta ile yapılmış (42'si analiz edilmiş) bir makale bulabildik.<sup>234</sup> Çalışma grubu ardışık dört gün boyunca ultrason tedavisi; kontrol grubu ise 10 gün amoksisilin tedavisi aldı. Tedavi grupları arasında fark izlenmedi, sadece burun çevresi ağrıda 4. günde anlamlı azalma izlendi. Gruplar arasında girişimden memnuniyet, yan etkiler veya relaps oranları açısından da başka fark izlenmedi. Plasebo grubu bulunmamasından dolayı bu çalışmadan geçerli bir sonuç çıkarılamadı.

#### 4.6.12. Bakteriyel lizatlar

##### 4.6.12.1. Kanıt özeti

Barreto ve ark.<sup>283</sup> akut rinosinüzitli çocuklarda amoksisilin klavunat (40/10 mg/kg, 21 gün) tedavisine ek olarak, 10 gün boyunca OM-85-BV (3,5 mg)'nin etkisini plasebo ile karşılaştırdılar. Araştırmacılar en az 30 gündür aşağıdaki semptomları olan 18 aylıktan 9 yaşına kadar çocukları değerlendirdiler: Post-nazal akıntı, nazal konjesyon, halitozis, yüz ağrısı ve basınç, nazal mukoza irritasyonu, ateş, retro-orbital baş ağrısı ve radyolojik olarak bilateral sinüs opasitesi varlığı veya paranasal sinüslerde ödem. Hastalar 0, 3, 15, 21, 30, 60, 90 ve 180. günlerde söz konusu enfeksiyon ve rekürren hava yolu enfeksiyonları açısından değerlendirildi. OM-85-BV kullanan hastalar plasebo ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha kısa sürede düzelmeye gösterdiler (5,56±4,98'e karşı 10±8,49; p<0,05). Nekahat dönemi, plasebo ile karşılaştırıldığında OM-85-BV kullanan grupta anlamlı olarak daha kısaydı (15,38±8,91'e karşı 20,28±7,17; p<0,05). Tek yan etki, ilacın üç gün kesilmesinden sonra geçen döküntüydü (Tablo 4.6.6.).

##### 4.6.12.2. Sonuç

Postviral rinosinüzitte OM-85-BV'nin hastalık süresini kısaltmada yarar sağladığını gösteren bir çalışma mevcuttur. Postviral ARS ve ABRs'de etkinliğine karar verebilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

#### 4.6.13. Homeopati

##### 4.6.13.1. Kanıt Özeti

İki çalışma<sup>284,285</sup> akut postviral rinosinüzitte homeopati kullanımı araştırmıştı. Friese ve ark.'nın<sup>284</sup> çalışması bu analize dahil edilmedi çünkü çalışma başlarken hastaların 3-8 gündür devam eden semptomları mevcuttu, böylece de postviral rinosinüzit tanı kriterlerini karşılamıyorlardı.

4.6.17. Sistemik kortikosteroid tedavisi ile plasebo karşılaştırmasında 4-7 gün tedaviden sonra yüz ağrısı iyileşen hastaların oranı.

Çalışma veya Alt Grup	Sistemik kortikosteroidler		Plasebo		Ağırlık	Risk oranı M-H, Sabit, %95 GA	Risk oranı M-H, Sabit, %95 GA
	Olay	Toplam	Olay	Toplam			
Venekamp 2012	61	88	50	86	%25,9	1,63 [0,87, 3,03]	
Gehanno 2000	140	208	136	209	%74,1	1,11 [0,74, 1,66]	
<b>Toplam (%95 GA)</b>		<b>296</b>		<b>295</b>	<b>%100,0</b>	<b>1,24 [0,88, 1,74]</b>	
Toplam olay	201		186				
Heterojenite: $KI^2 = 1,04$ , $df = 1$ ( $P=0,31$ ); $I^2 = \%4$							
Toplam etki için test: $Z = 1,24$ ( $P=0,21$ )							

GA, güven aralığı; M-H, Mantel Haenszel.

4.6.18. Sistemik kortikosteroid tedavisi ile plasebo karşılaştırmasında 4-7 gün tedaviden sonra burun akıntısı iyileşen hastaların oranı.

Çalışma veya Alt Grup	Sistemik kortikosteroidler		Plasebo		Ağırlık	Risk oranı M-H, Sabit, %95 GA	Risk oranı M-H, Sabit, %95 GA
	Olay	Toplam	Olay	Toplam			
Venekamp 2012	61	88	50	86	%25,9	1,63 [0,87, 3,03]	
Gehanno 2000	140	208	136	209	%74,1	1,11 [0,74, 1,66]	
<b>Toplam (%95 GA)</b>		<b>296</b>		<b>295</b>	<b>%100,0</b>	<b>1,24 [0,88, 1,74]</b>	
Toplam olay	201		186				
Heterojenite: $KI^2 = 1,04$ , $df = 1$ ( $P=0,31$ ); $I^2 = \%4$							
Toplam etki için test: $Z = 1,24$ ( $P=0,21$ )							

GA, güven aralığı; M-H, Mantel Haenszel.

Tablo 4.6.10. ABRS ve postviral ARS'de antihistaminikler.

Çalışma	Metotlar	Katılımcılar	Tedaviler	Sonlanım	Bulgular
Braun 1997 <sup>276</sup>	RKÇ, plasebo kontrollü	Alerjik rinit ve ABRS'li 130 erişkin	<ul style="list-style-type: none"> <li>Loratadin (10mg) günde 4 kez, 28 gün boyunca (n=71)</li> <li>Plasebo, günde 4 kez, 28 gün boyunca (n=68)</li> </ul> Tüm hastalara verildi: Augmentin (2 g/gün)x14 gün +prednizon 40 mg günde 4 kez x 4 gün ve 20 mg, 4 gün	28. günde yapılan değerlendirilmede: <ul style="list-style-type: none"> <li>Toplam semptom skoru</li> <li>Burun tıkanıklığı</li> <li>Burun akıntısı</li> <li>Hapşırma</li> <li>Burun kaşıntısı</li> <li>Öksürük</li> </ul>	28. günde: <ul style="list-style-type: none"> <li>Toplam semptom skorlarında anlamlı gerileme yok</li> <li>Burun tıkanıklığında anlamlı azalma</li> <li>Diğer semptomlarda anlamlı azalma yok</li> </ul>
McCormick 1996 <sup>275</sup>	ÇKPKÇ	Akut postviral rinosinüzitli 68 çocuk (yaş 6-16 yıl)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nazal oksimetazon ve bromfeniramin + fenilpropanolamin içeren şurup (yaş bağımlı doz) (n=34)</li> <li>Plasebo (n=34)</li> </ul> Tüm çocuklar günde 3 kez kilolarına göre hesaplanmış dozlarda amoksisilin kullandı.	3 ve 14. gün değerlendirmesinde: <ul style="list-style-type: none"> <li>Ortalama semptom skoru</li> </ul>	Tedavi grupları arasında fark izlenmedi.

ABRS, akut bakteriyel rinosinüzit; RKÇ, randomize kontrollü çalışma

Tablo 4.6.11. Erişkin ABRS'de nazal tuzlu su sprey.

Çalışma	Metotlar	Katılımcılar	Tedaviler	Sonlanım	Bulgular
Adam 1998 <sup>278</sup>	RKÇ, kısmi kör	ABRS'li erişkinler (n=75)	<ul style="list-style-type: none"> <li>HTS sprey; her nostrilden 2 defa, günde 3 kez, 10 gün boyunca (n=26)</li> <li>NTS sprey; her nostrilden 2 defa, günde 3 kez, 10 gün boyunca (n=23)</li> <li>Tedavi verilmedi (n=26)</li> </ul> Tüm hastalara antibiyotik verildi (hangisi olduğu belli değil).	3. günde nazal semptom skoru <ul style="list-style-type: none"> <li>Sağlıklı hissedilen gün (semptomların kaybolduğu gün)</li> </ul>	Gruplar arasında aşağıdakiler için anlamlı fark saptanmadı: <ul style="list-style-type: none"> <li>3. gün nazal semptom skorları</li> <li>Sağlıklı hissedilen gün</li> </ul>

ABRS, akut bakteriyel rinosinüzit; RKÇ, randomize kontrollü çalışma; HTS, hipertonic tuzlu su; NTS, nazal tuzlu su

#### 4.6.12. Erişkin postviral ARS'de tuzlu su kullanımı.

Çalışma	Metotlar	Katılımcılar	Tedaviler	Sonlanım	Bulgular
Gelardi 2009 <sup>280</sup>	RKÇ, körleme yok	ARS'li (postviral?) 20 hasta	<ul style="list-style-type: none"> <li>Yüksek hacimli (250ml) sıcak tuzlu su irrigasyon sistemi günde 2 kez, 14 gün boyunca</li> <li>Tuzlu su, 10 mL şırınga ile günde 3 kez, 14 gün boyunca</li> </ul> Tüm hastalara 10 gün boyunca levofloksasin 500mg/gün ve 7 gün boyunca topikal nafazolin her bir nostrile iki defa olarak verildi.	7, 14 ve 21. günlerde <ul style="list-style-type: none"> <li>Semptomlar</li> <li>Nazal endoskopi</li> <li>Rinomanometri</li> </ul>	Yüksek volümlü sıcak tuzlu su irrigasyonu ile 10 ml tuzlu su irrigasyonunun karşılaştırılması sonucunda: <ul style="list-style-type: none"> <li>7 günde anlamlı olarak daha az hastada pürülan rinore</li> <li>7 ve 14. günde anlamlı olarak daha az hastada post nazal akıntı</li> <li>Rinomanometride fark yok</li> </ul>
Rabago 2002 <sup>279</sup>	RKÇ, körleme yok	Birbirini takip eden 2 yıl boyunca yılda 2 kez ARS atağı veya bir kez KRS atağı olan 76 erişkin hasta, 63'ü postviral ARS tanılı	<ul style="list-style-type: none"> <li>Karbonatlı %2 tuzlu su, her nostrilden, günde 150 ml (n=52)</li> <li>Tedavi yok</li> </ul>	Başlangıç, 3 hafta, 3 ay, 6 ay <ul style="list-style-type: none"> <li>SF-12</li> <li>RSEE</li> <li>SŞS</li> <li>Tedaviye uyum günlüğü</li> </ul>	Raporlanan sonuçlarda anlamlı fark saptanmadı.

ABRS, akut bakteriyel rinosinüzit; ARS, akut rinosinüzit; KRS, kronik rinosinüzit; RKÇ, randomize kontrollü çalışma, RSEE, rinosinüzit engellilik indeksi; SF-12, kısa form yaşam kalite anketi; SŞS, sinüs şiddet skoru

Bir çalışma<sup>285</sup> sinfrontal (Cinnabaris (Trit. D4), Ferrum fosforikum (Trit. D3), Mercurius solubilis Hahnemanni'nin (Trit.D6)) akut maksiller sinüzitte kullanımını araştırmıştı. Bu çalışma 22 gün boyunca sinfrontal tedavisi ile plaseboyu karşılaştırmış ve hastalar çalışma süresi boyunca dört defa (0, 7, 14, 21. günler) değerlendirilmişti. Tedaviden sonra, ilaç verilmeyen sekiz haftalık tedavi sonrası gözlem aşaması mevcuttu. Sonuç değerlendirmesi aşağıdaki altı semptomun toplam skorundan oluşan sinüzit şiddet skoru (ŞŞS) ile ölçüldü: Baş ağrısı, maksiller ağrı, öne eğilmek, perküsyon veya basınçla artan maksiller ağrı, burun tıkanıklığı, pürülan nazal sekresyon, pürülan geniz akıntısında orta meatustan görülen pürülan burun akıntısı. Her semptom 0-4 skalasında (0- yok, 4-çok ağır) puanlandı. Her hastaya sinüs radyografisi çekildi ve bunlar van Buchem<sup>243</sup> tarafından kullanılan sistemin modifiye versiyonuna göre, 'değerlendirilebilir değil'den hava sıvı seviyesi görülmesi puanı olan 6'ya kadar puanlandı. Yanıt, yedinci günde ŞŞS <10 ve ŞŞS'de 0 ve 7. gün arasında  $\geq 4$  puan azalma olması; klinik kür bulgu ve semptomlarda tam remisyon olması (ŞŞS:0); önemli düzelme ise semptom ve bulgularda azalma (her semptom ŞŞS  $\leq 1$  puan) olarak tanımlandı. Plasebo ile karşılaştırıldığında ŞŞS'de anlamlı azalma mevcuttu (5,8 $\pm$ 2,3[6,0] puana karşı 2,3 $\pm$ 1,8[2,0] puan; p<0,0001).

Sinfrontal grubundaki hastalar tedaviye plasebo grubuna göre daha fazla oranda cevap vermişti (%66,7'ye karşı %5,4, p<0,0001). Plaseboya göre sinfrontal grubunda daha fazla hastada belirgin radyolojik düzelme saptandı (%77,2'ye karşı %21,4, p<0,0001). Yedinci günde, sinfrontal grubundaki hastaların %52,6'sı günlük aktiviteleri gerçekleştirebilirken, plasebo grubunda bu oran %17,9 idi. Sinfrontal grup ile plasebo kıyaslandığında EQ-GAÖ'deki ortalama değişim sinfronta grupta anlamlı olarak farklıydı (17,3 $\pm$ 9,1'e karşı 6,2 $\pm$ 8,1, p<0,01). Çalışma boyunca yedi hastada (%6,3) yan etki izlendi. Aktif ilaç tedavisi grubunda altı hasta (%10,5) ve plasebo grubunda bir hastada (%1,8) yan etki izlendi, en sık gastrointestinal şikayetlerdi. Yan etkiler sıklıkla sinfrontal ve plasebonun yapı taşlarından birinin laktoz olması nedeniyle, laktoz maruziyetine bağlandı. Bu çalışma ayrıca sağlık ekonomisi açısından da değerlendirildi. Yirmi iki gün kullanımdan sonra sinfrontal grubunda plaseboya göre hasta başına 275 euro tasarruf sağlandı; bu temel olarak iş gücü kaybındaki azalmaya bağlandı (7,83'e karşı 12,9 iş günü). Arttırılan zamanın miktarı 0,0087 QALY (kalite ayarlanmış yaşam yılı) (%95 GA 0,0052, 0,0123) ya da 3,2 kalitesi arttırılmış yaşam günüdür (QALD [kalite ayarlanmış yaşam günü])<sup>286</sup> (Tablo 4.6.7).

#### 4.6.13.2. Sonuç

Homeopatinin (sinfrontal) etkisini araştıran bir çalışma bulabildik ve bu çalışmada plaseboya göre semptomlarda belirgin azalma ve radyolojik düzelme gösterilmişti. Sınırlı sayıdaki kanıtlara dayalı olarak EPOS2020 yönlendirme grubu akut postviral rinosinüzitte homeopati kullanımı ile ilgili net bir öneride bulunamamaktadır.

#### 4.6.14. Bitkisel bileşikler

##### 4.6.14.1. Kanıt Özeti

Üst solunum yolu hastalıklarının tedavisinde bitkisel bileşiklerin kullanımı geniş olarak incelenmiştir. Farklı kalitelere çok sayıda

randomize çalışma, viral, postviral, akut bakteriyel rinosinüzitte bitkisel bileşiklerin kullanımının etkinliği ve güvenilirliğini incelemek amacıyla gerçekleştirilmiştir. Ancak pek çok çalışmada hangi ARS grubuyla çalışmanın gerçekleştirildiği belirsizdir. Bitkisel bileşiklerin postviral ARS olarak düşünülen durumların tedavisinde etkinliğini araştıran altı ÇKPK randomize çalışma bulduk (Tablo 4.6.13.). Ancak bu altı çalışmadan dördünde hastaların kesin ARS fenotipi belirsizdi.<sup>228,287-289</sup> Bu çalışmalarda akut başlangıç sonrası semptom süresi belirtilmemişti ve ABR'S'yi işaret edebilecek yüksek ateş ya da şiddetli tek taraflı ağrı gibi bulguları olan bazı hastalar dahil edilmişti.<sup>228,287</sup> Sadece iki çalışma net olarak postviral hastaları içeriyordu; Pfaar ve arkadaşları amoksisilin tedavisine ek olarak verilen Cyclamen europaeum nazal sprey ile plaseboya<sup>290</sup> ve Bachert'in çalışması ise pelargonium sidoides ile plasebo karşılaştırmasını araştırdı.<sup>291</sup> Cyclamen europeaeum bitkisinin dondurulmuş, kurutulmuş, doğal sıvı ekstresinin intranasal verilmesinin nazal drenajı arttırarak konjesyonu azaltmada yararlı olduğu ve antiinflamatuvar etkisi olduğu düşünüldü. Postviral rinosinüziti olan 99 hastada Cyclamen europaeum burun spreynin ilaç tedavisine ek olarak (amoksisilin 500 mg, günde 3 kez, günler boyunca) verilmesi ile plasebo karşılaştırıldı.<sup>290</sup> Toplam semptom skorları, burun tıkanıklığı, yüz ağrısı ve basınç, koku bozukluğu, müköz sekresyon ve uyku kalitesi ortalama değişikliklerin rinosinüzit GAÖ ile değerlendirilmesinde, gruplar arasında 5-7 gün sonunda fark izlenmedi. Benzer durum 12-15 günlerde de izlendi. Önemli olarak; 5-7. günler sonunda yüz ağrısında anlamlı azalma Cyclamen europaeum (OF:-1,20, (-2,32, -0,08); p=0,04) protokolü uygulanan grup lehine idi. Endoskopik muayenede 5-7 gün sonunda mukoza ödemi ve burun tıkanıklığında Cyclamen europaeum'da plaseboya göre anlamlı oranda fazla azalma görüldü (OF:-0,76, (-1,44'ten -0,08'e); p<0,03). Değerlendirme yapılan herhangi bir noktada gruplar arasında orta meatusta mukopürülan sekresyon puanlarında anlamlı farklılık izlenmedi. Çalışma boyunca hiçbir hastada rinosinüzit için ek tedaviye ihtiyaç duyulmadı ve ARS progresyonuna bağlı medikal bir komplikasyon izlenmedi. Yan etkiler Cyclamen europaeum grubunda %67 ve plasebo alanlarda %29 olarak raporlandı ama ciddi yan etkiler rapor edilmedi. Cyclamen europaeum ile plaseboyu karşılaştıran başka bir ÇKPK çalışması ise (post)viral ARS kabul edilen 29 hastada; toplam semptom skorlarında karşılaştırılabilir düzelme gösterdi, sinüs opasifikasyonunda değişim yüzdelerinde tedavi grupları arasında Cyclamen europaeum lehine anlamlı farklılık gösterdi. Plasebo (%37,5) grubunda Cyclamen europaeum'a (%15) göre daha fazla tedavi ile ilişkili yan etki rapor edildi. Her iki çalışma birbirinden çok farklı olduğundan, meta analiz yapılamadı.

Pelargonium sidoides'in (P. sidoides) bitkisel bir tedavi olup, üst solunum yolu enfeksiyonları tedavisinde etkin olduğu düşünülmektedir.<sup>292</sup> Sadece bir RKÇ postviral ARS kabul edilen 103 hastada etkinliğini inceledi.<sup>291</sup> Hastalar randomize edilerek, P. sidoides 60 damla ağızdan, günde 3 kez olacak şekilde veya uygun plasebo maksimum 22 gün boyunca verildi. Yedinci günde P. sidoides grubunda sinüzit şiddet skorunda azalma 5,5 puan, plasebo grubunda 2,5 puandı (gruplar arasında farklılık 3,0 puan; %95 GA (2,0'den 3,9'a); p<0,0001). Yedinci günde plasebo ile karşılaştırıldığında P. sidoides grubunda SNOT-20 (0,6'ya karşı 0,2; p<0,0001) ve EQ-GAÖ'de de (18,1 $\pm$ 14,1'e karşı 5,1 $\pm$ 11,0; p<0,0001)

Tablo 4.6.13. Akut postviral rinosinüzitte bitkisel bileşiklerle plasebonun karşılaştırılması.

Çalışma	Metotlar	Katılımcılar	Tedaviler	Sonlanım	Bulgular
Pfaar 2012 <sup>290</sup>	ÇKPKÇ	Erişkin akut postviral rinosinüzit hastaları (n=99)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cyclamen europaeum burun spreyi (1,3mg) günde bir kez her iki burun deliğine, 15 gün boyunca (n=48)</li> <li>• Plasebo, 15 gün boyunca (n=51)</li> <li>Tüm hastalar amoksisilin 500 mg günde 3 kez, ilk 8 gün boyunca aldı.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TSS 5-7 günde (GAÖ)</li> <li>• 5-7 ve 12-15 günlerde tek tek semptom skorları (nazal konjesyon, mukus sekresyonu, yüz ağrısı, koku bozukluğu) (GAÖ)</li> <li>• 5-7 ve 12-15 günlerde endoskopik muayene bulguları</li> <li>• Tedavi başarısızlığı/ek tedavi ihtiyacı</li> <li>• Rinosinüzitin medikal komplikasyonlarının başlangıcı</li> <li>• Uyku kalitesi</li> <li>• Toplam hasta ve araştırmacı memnuniyet değerlendirmesi</li> <li>• Güvenlilik değerlendirmesi</li> </ul>	<p>Cyclamen europaeum'un plasebo ile karşılaştırılması sonucunda:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ortalama hasta (p=0,03) ve araştırmacı (p=0,04) memnuniyet skorlarında artış</li> <li>• TSS, burun tıkanıklığı, yüz ağrısı, uyku kalitesi ortalama değişimi (GAÖ) ya da endoskopik mukopürülan sekresyonlarda fark yok</li> <li>• 5-7 günde puanlamada burun tıkanıklığı /mukoza ödemi endoskopik puanında iyileşme (p=0,03)</li> <li>• Çalışma süresince hiçbir hasta rinosinüzit için ek tedaviye ihtiyaç duymadı, ARS'nin progresyonu ile ilgili medikal komplikasyonlar olmadı</li> <li>• Yan etkiler Cylamen europaeum grubunda %67 ve plasebo grubunda %29 olarak raporlandı, ancak ciddi bir yan etki raporlanmadı</li> </ul>
Ponikau 2012 <sup>287</sup>	ÇKPKÇ	Erişkin akut (post)viral rinosinüzit hastaları (n=29)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cyclamen europaeum burun spreyi (2,6mg) günde bir kez her iki burun deliğinden, 7 gün (n=24)</li> <li>• Steril su plasebo sprey, günde bir kez, 7 gün (n=24)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• BT'de sinüs opasitesi yüzdesi 15, 29. günler veya tedavi sonunda</li> <li>• Tedavi sonunda TSS'de azalma</li> <li>• 7. günde endoskopik inflamasyon</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sinüs opasifikasyonu yüzdesinde Cyclamen lehine anlamlı düzelmeye (p=0,045)</li> <li>• Toplam semptom skorlarında karşılaştırılabilir düzelmeye</li> <li>• Tedavi bağımlı yan etki plasebo grubunda (%37,5) Cyclamen grubuna (%15) göre daha fazla</li> </ul>
Bachert 2009 <sup>291</sup>	ÇKPKÇ	Çoğu akut (post)viral rinosinüzit olan erişkin hastalar, ancak bazı hastalar ABRS olabilir (n=103).	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pelargonium sidoides (P. sidoides) ağızdan 60 damla, günde 3 kez, maksimum 22 gün boyunca (n=51)</li> <li>• Uygun plasebo günde 3 kez, maksimum 22 gün boyunca (n=52)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 7. günde SSS</li> <li>• 21. günde radyolojik kür</li> <li>• 7. günde SNOT-20</li> <li>• 7. günde EQ-GAÖ</li> <li>• 7. günde aktivite seviyesi</li> <li>• 7. günde çalışabilme veya rutin aktiviteleri yapabileceği</li> <li>• 7. günde kendini genel olarak iyi hissetme</li> <li>• IMOS'ta hasta ve araştırmacı tarafından rapor edilen tedavi değerlendirmesi</li> <li>• Güvenlilik değerlendirilmesi</li> </ul>	<p>Plasebo ile karşılaştırıldığında, P. sidoides sunuları gösterdi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sinüzit şiddet skoru (p&lt;0,0001) ve SNOT-20 skorunda (p&lt;0,0001) daha fazla anlamlı azalma</li> <li>• İşgücü kaybı süresinde azalma (p=0,002)</li> <li>• 7. günde çalışma veya rutin aktiviteleri yapabileceği becerisi olan bireylerde (p=0,003) ve IMOS'ta 'majör iyileşme' olarak değerlendiren katılımcılarda (p&lt;0,0001) artış</li> <li>• Maksiller sinüste radyolojik düzelmeye (p=0,002)</li> <li>• 21. günde frontal ve etmoid sinüslerde anlamlı radyolojik düzelmeye yok</li> </ul>
Federspil 1997 <sup>288</sup>	Randomize, çift kör, çift plasebo çalışma	Akut (postviral) rinosinüzit hastaları (n=331)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Standardize Myrtil 300 mg, günde 4 kapsül, 6±2 gün boyunca (n=109)</li> <li>• Esansiyel yağ (tescil edilmemiş) 300 mg, günde 4 kapsül, 6±2 gün boyunca (n=110)</li> <li>• Uygun plasebo, günde 4 kapsül, 6±2 gün boyunca (n=111)</li> <li>• Tüm hastalara 4 gün boyunca ksilometazolin 2 puff verildi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 14. günde semptom skorlarında tedavi öncesi ve sonrası arasında farklılık</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Standardize Myrtil ve diğer esansiyel yağların plaseboya göre üstün olduğu ispatlandı</li> <li>• Tolerans standardize Myrtil için esansiyel yağlardan biraz daha iyiydi</li> </ul>

Tablo 4.6.13. Akut postviral rinosinüzitte bitkisel bileşiklerle plasebonun karşılaştırılması (Devamı).

Çalışma	Metotlar	Katılımcılar	Tedaviler	Sonlanım	Bulgular
Neubauer 1994 <sup>289</sup>	ÇKPKÇ	Akut (postviral) rinosinüzit hastaları (n=160)	• Sinupret günde 3 kez 2 tablet, 14 gün boyunca (n=81) • Plasebo (şeker kaplı tablet) günde 3 kez 2 tablet, 14 gün boyunca (n=79) Tüm hastalar doksisisiklin ve ksilometazolin aldı.	• 14. günde tedavinin hasta tarafından değerlendirilmesi (üç kategori: asemptomatik/ iyi etki / etkisiz) • 14. günde rinosinüzitin klinik semptomları • Radyografik bulgular (tümüyle opak / gölgeli/ anormal bir şey yok)	Plasebo ile karşılaştırıldığında, Sinupret şunları gösterdi: • Hasta tarafından belirtilen semptomların tam olarak geçmesinde daha fazla ilerleme (p=0,0002) • 14 günlük tedavi sonrası radyografik bulgularda düzelme (p=0,02) • Burun tıkanıklığı ve mukosa ödemeine etkili • Nazal hava yolu açıklığı, burun akıntısı veya baş ağrısına cevap oranlarında fark izlenmedi

ABRS, akut bakteriyel rinosinüzit; ARS, akut rinosinüzit; ÇKPKÇ, çift kör, plasebo kontrollü çalışma; EQ-GAÖ, Euroqol görsel analog ölçek skoru; IMOS, 'Integrated Medicine Outcomes Scale'; SNOT-20, Sino-nazal Sonuç Testi-20; ŞŞS, Sinüzit Şiddet Skoru; TSS, toplam semptom skorları.

anlamli tedavi etkisi izlendi. Benzer şekilde, 7. günde hastaların çalışmadığı günlerin süresi (8,7±6,4'e karşı 15,9±11,8; p=0,002), çalışan veya günlük aktivitelerini gerçekleştirebilen hasta sayısı (32'ye [%63]) karşı 19 [%37]) ve uyku bozukluğu düzelme izlenen hastaların sayısı (40'a [%82] karşı 27 [%54]; p=0,003) P. sidoides lehine belirlendi. Araştırmacı, P. sidoides grubunun 15'inde (%30) plasebo grubunun ise 3'ünde (%5,8) tedavi çıktıklarını "majör düzelme" olarak değerlendirdi (p<0,0001); tedavi çıktıklarının hastalar tarafından değerlendirilmesinde de P. sidoides grubu lehine benzer bir örüntü izlendi. Sonuçlar ayrıca maksiller sinüslerin radyolojik iyileşmesi açısından P. sidoides'in istatistiksel olarak anlamlı üstünlüğünü gösterdi (24'e [%69] karşı 22 [%44]; p=0,002). P. sidoides grubundaki 6 hasta (%11,8) ve plasebo grubundaki 2 hasta (%3,8) ciddi olmayan yan etkiler bildirdi. Federpil ve ark.<sup>288</sup> esansiyel yağlardan elde edilen bir bitkisel ekstre olan mrytol'un akut rinosinüzitte (n=331) terapötik bir alternatif olarak etkinliğini plasebo ve diğer esansiyel yağlarla karşılaştırarak incelediler. Sonuçlar standardize mrytol grubunda ve diğer esansiyel yağlar grubunda plaseboya göre 14 günde toplam rinosinüzit semptom skorunda istatistiksel olarak anlamlı düzelme gösterdi (10,5'e karşı 9,2 puan); mrytol ve diğer esansiyel yağlar grubu arasında ise fark izlenmedi.

BNO 1016 (Sinupret), beş bitkisel ilacın ekstresidir (centiyan kökü, çuhaçiçeği, kuzukulağı otu, büyük çiçek, mineçiçeği otu), antimikrobiyal ve antiviral aktivitesi gösterilmiştir ve soğuk algınlığında araştırıldı (bakınız bölüm 4.6.17.). Neubauer ve ark.'nın<sup>289</sup> bir çalışmasında akut postviral rinosinüzit düşündürülen semptom ve bulguları olan 160 hasta randomize edilerek doksisisiklin ve ksilometazolin yanına Sinupret veya plasebo eklendi. On dört günlük tedavi sonrasında Sinupret grubundaki büyük bir yüzde plasebo grubuna göre semptomlarda tümüyle düzelme (%60,3'e karşı %25 p=0,0002) ve radyolojik bulgularda ilerleme (%84'e karşı %68,4, p=0,02) gösterdi. Sinupret burun tıkanıklığı (farklı cevap oranları: 0,23 [ 0,09, 0,39]) ve mukozal ödemde (0,32 [0,17, 0,46]) küçük ama anlamlı etki gösterirken, hava yolu açıklığı (0,10 [-0,05, 0,26]), burun akıntısı (0 [-0,17, 0,20]) veya baş ağrısında (0,15 [0,00, 0,3]) tedaviye cevap oranlarında farklılık izlenmedi. Başka bir çalışmada Sinupret'in etkinliği flutikazon furoat ile karşılaştırıldı (Tablo 4.6.14.).<sup>293</sup> Altmış ARS'li hasta 14 gün boyunca Sinupret ve intranasal flutikazon furoata randomize edildi. Büyük ihtimalle tip II hataya bağlı olarak, iki grup arasında

fark bulunmadı. Sinupret grubunda yan etki izlenmedi. Flutikazon furoat alan hastalar arasında üç hastada minör yan etkiler (epistaksis ve burunda kaşıntı) raporlandı.

#### 4.6.15. Aşılama

Postviral ARS de aşılamanın direkt etkisini gösteren RKÇ yoktur. İnaktif parental influenza virus aşılmasını araştıran bir sistemik derleme, konfirme edilmiş influenzadan korunmada %59 etkinlik raporladı (RR 0,41 %95 GA 0,36-0,47).<sup>294</sup> Pnömonok aşısı da invaziv hastalıklar (menenjit ve bakteriyemi) ve akut otitis mediada azalmaya neden olmakta,<sup>295</sup> ama ABRS veya postviral ARS'de azalmaya dair veri bulunmamaktadır.<sup>296</sup> ARS'ye neden olan organizmalarda heptavalan konjuge pnömokok aşısı (PCNV7) sonrasında bir kayma olmaktadır; akut maksiller sinüzitli erişkinlerde kültürden izole edilen *Streptococcus pneumoniae* azalmakta, ancak izole edilen *Haemophilus influenzae* artmaktadır.<sup>297</sup> Bunun ABRS oluşumunu nasıl etkileyeceği ise hala tartışılmaktadır.<sup>296-298</sup>

#### 4.6.16. Sodyum hyaluronat

EPOS kriterlerine göre ABRS'li olan 48 hastayı inceleyen bir çalışmada; yüksek molekül ağırlıklı sodyum hyaluronat (%3) ve tuzlu su solüsyonu (3ml sodyum klorür-%0,09) ile tedavi ve plasebo, nebül ampulün nazal yıkama için günde 2 kere kullanılmasıyla karşılaştırıldı.<sup>299</sup> Tüm hastalar levofloksasin (500 mg, 10 gün boyunca) ve prednizon (50 mg sekiz gün boyunca, 25 mg dört gün boyunca ve 12,5 mg 4 gün boyunca) kullandı. Hyaluronat grubu plasebo ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha az semptom ve daha iyi koku eşiği olduğu bulundu (Tablo 4.6.15).

Sonuç olarak, sodyum hyaluronatın ABRS'li hastalarda antibiyotiklere ek katkısı olabilir.

#### 4.6.17. Mukolitikler

Mukolitik ajanların ABRS'li çocuklarda antibiyotik tedavisinde adjuvan olarak rolü olup olmadığını araştırmak için Unuvar ve ark. ABRS'li 92 çocukta (yaş 8,5±3,2 yıl) antibiyotik tedavisine ek olarak verilen erdostinin (5-8 mg/kg/gün) etkinliğini plasebo ile karşılaştırdı.<sup>300</sup> Gruplar arasında anlamlı fark bulmadılar (Tablo 4.6.16.).

Tablo 4.6.14. Akut postviral rinosinüzitte bitkisel bileşikler ile kortikosteroidlerin karşılaştırılması.

Çalışma	Metotlar	Katılımcılar	Tedaviler	Sonlanım	Bulgular
Passali 2015 <sup>293</sup>	Randomize, prospektif, açık etiketli çalışma	Akut post(viral) rinosinüzitli erişkinler (n=60)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sinupret Forte 1 tablet günde 3 kez, 14 gün boyunca (n=30)</li> <li>• FFNS 55 µg her bir burun deliğine, günde 1 kez 14 gün boyunca (n=30)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Araştırmacı değerlendirmesine göre 3., 7., 10. ve 14. günlerde MSS</li> <li>• 3., 7., 10. ve 14. günlerde SNOT-20 skoru</li> <li>• Akut rinosinüzit için eş zamanlı ilaç tedavisi</li> <li>• Akut rinosinüzit için verilen antibiyotik tedavisi nedeniyle tedavinin erken kesilmesi</li> <li>• 14. günde, MSS ≤ 1 olan hasta yüzdesi</li> <li>• 14. günde, MSS &gt;1 olan hasta yüzdesi</li> <li>• Güvenlilik değerlendirmesi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• İstatistiksel analiz yapılmadı</li> <li>• 14. günde karşılaştırılabilir ortalama majör semptom skoru, SNOT-20 skoru ve hasta yüzdesi</li> <li>• Sinupret grubunda yan etki bildirilmedi</li> <li>• FFNS tedavi grubunda 3 hastada minör yan etki saptandı (epistaksis ve burun kaşıntısı)</li> </ul>

MSS, majör semptom skoru; SNOT-20, Sino-nazal Sonuç Testi-20.

Tablo 4.6.15. ABRS'de sodyum hyaluronat ile plasebo karşılaştırması.

Çalışma	Metotlar	Katılımcılar	Tedaviler	Sonlanım	Bulgular
Ciofalo 2017 <sup>299</sup>	ÇKPKÇ	ABRS'li erişkinler (EPOS kriterleri, detay verilmemiş) (n=48)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sodyum hyaluronat (%3) artı tuzlu su çözümü (3 ml sodyum klorür-NaCl-%0,9) ile günde iki kez (n=24)</li> <li>• Nebulizer ampulü günde 2 kez nazal duş olarak kullanarak plasebo (n=24)</li> <li>• Tüm hastalara levofloksasin (500 mg 10 gün boyunca) ve prednizon (50 mg 8 gün boyunca, 25 mg 4 gün boyunca ve 12,5 mg 4 gün boyunca) verildi.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 14-18 günlerde ve 30-35. günlerde:</li> <li>• Semptomlar (0-3)</li> <li>• Koku (0-3)</li> <li>• Koku testi (eşik, ayırt etme, tanımlama)</li> <li>• Mukosilier klirens zamanı</li> </ul>	Plasebo ile karşılaştırıldığında hyaluronat grubu: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 14 günde anlamlı olarak daha az burun tıkanıklığı</li> <li>• Her iki zaman aralığında anlamlı olarak daha az burun akıntısı</li> <li>• 14 günde daha iyi koku (0-2), ancak 30 günde değil</li> <li>• Her iki zaman diliminde anlamlı olarak daha iyi ortalama eşik koku skoru ama koku testlerinde başka fark yok</li> <li>• Her iki zaman diliminde daha iyi mukosilyer temizlik zamanı</li> </ul>

ABRS, akut bakteriyel rinosinüzit; ÇKPKÇ, çift kör plasebo kontrollü çalışma.

Tablo 4.6.16. ABRS'de mukolitikler ile plasebo karşılaştırması.

Çalışma	Metotlar	Katılımcılar	Tedaviler	Sonlanım	Bulgular
Unuvar 2010 <sup>300</sup>	ÇKPKÇ	ABRS'li çocuklar (8,5±3,2 yaş) (81'i değerlendirildi) (n=92)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erdostin (5-8 mg/kg/gün) (n=49)</li> <li>• Plasebo (n=43)</li> <li>Tüm hastalar antibiyotik aldı, dozajı ve süresi belirsiz</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 14. günde kür</li> <li>• 14 gün boyunca günlük genel değerlendirme</li> <li>• 14 gün boyunca günlük semptomlar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tedavi grupları arasında fark izlenmedi</li> </ul>

ABRS, akut bakteriyel rinosinüzit; ÇKPKÇ, çift kör plasebo kontrollü çalışma.

## 4.7. Akut bakteriyel rinosinüzit (ABRS) komplikasyonları

ABRS komplikasyonları periorbital, kafa içi ve osseöz klinik komplikasyonları ifade etmektedir, bunlar nadir hayatı tehdit etme potansiyeli olan durumlardır. Periorbital komplikasyonlar preseptal selülit, orbital selülit, subperiosteal ve intraorbital apseyi içerir; uzun dönem morbidite ve mortaliteden kaçınabilmek için hızlı tanı ve tedavi (intravenöz antibiyotikler ve /veya cerrahi drenajı içeren) zorunludur. Kafa içi komplikasyonlar epidural ampiyem, subdural ampiyem, beyin apsisi, menenjit, ensefalit, superior sagittal ve kavernoöz sinüs trombozunu içerir. Spesifik olmayan semptom ve bulgular ile ortaya çıkabilirler ve bu nedenle tanı, özellikle çocuklarda, hekimin yüksek klinik şüphesini gerektirir. Osseöz komplikasyonlar osteomyelit sonucunda meydana gelir ve subperiosteal frontal kemik absesi (Potts Puffy tümör) ya da frontokütanöz fistül olarak ortaya çıkabilir. Yüksek kaliteli çalışmaların hem sayısı az hem de kalitesi düşüktür, bunun nedeni kısmen komplikasyon sıklığının az olması ve komplikasyonların acil doğasıdır.

*Hala akut bakteriyel rinosinüzitin sporadik, tedavi edilmemiş veya tedavi edilmiş mikrobiyal enfeksiyonlara bağlı gelişen komplikasyonlar ile beraber olduğu vakalar mevcuttur.*

### 4.7.1. Giriş

Son altı dekattır antibiyoterapinin yaygın şekilde kullanımına rağmen, rinosinüzit komplikasyonları hala önemli morbidite ve bazen de mortaliteye neden olmaktadır. Çağdaş tanısal yöntemlere [başlıca BT ve manyetik rezonans görüntüleme(MRG)] ve cerrahi tekniklerin gelişmesine (asıl olarak endoskopik sinüs cerrahisi) bağlı olarak, bakteriyel rinosinüzite bağlı komplikasyonların insidansı ve morbidite ve mortalitesi dramatik şekilde azalmıştır. Yine de akut bakteriyel sinüzitin sporadik,<sup>12</sup> tedavi edilmemiş veya tedavi edilmiş mikrobiyal enfeksiyonlara<sup>301-303</sup> bağlı gelişen komplikasyonlar ile beraber olduğu vakalar mevcuttur veya bazı toplumlarda modern tanısal ve terapötik yöntemlere ulaşamaması nedeniyle, gözden

kaçabilmektedir.<sup>304-305</sup> Diğer vakalar ise oral antimikrobiyal ajanların kullanımının kontrendike olduğu, örneğin gebe kadınlar gibi hastaları içerir.<sup>306-308</sup> ABRs komplikasyonları tipik olarak orbital (yaklaşık olarak %60-80), kafa içi (yaklaşık olarak %15-20) ve nadiren osseöz'dür (yaklaşık olarak %5) (Tablo 4.7.1.).<sup>302,309-317</sup> ancak bazen bazı alışılmadık komplikasyonlar da gelişebilir (aşağıya ve Tablo 4.7.5'e bakınız).<sup>302,303,318,319</sup> Hatta yakın zamanda yapılmış bir kohort çalışması akut bakteriyel rinosinüziti artmış inme riski ile ilişkilendirmiştir.<sup>318</sup> Nedeni belirleyebilmek için bu kohort planlaması yeterli olmasına rağmen, kronik veya tedavi edilmemiş rinosinüzitte inmeyi bir komplikasyon olarak sınıflayabilmek için daha fazla çalışma gereklidir.<sup>318</sup>

#### 4.7.2. Komplikasyonların epidemiyolojisi

Rinosinüzit komplikasyonlarının insidans ve prevalansına dair kanıtlar düzensizdir ve farklı komplikasyon tiplerinin prevalansları hakkında görüş birliği yoktur. Ayrıca, mikrobiyal sinüs enfeksiyonu ve bildirilmiş komplikasyonlar arasındaki neden sonuç ilişkisi literatürde bildirilmişse bile, nadirdir. ABRs komplikasyonlarının insidansı farklı ülkelerde antibiyotiklerin çok farklı kullanım şekillerine rağmen yaklaşık olarak bir yılda bir milyon popülasyonda üç olarak gösterilmiştir (bakınız Tablo 4.7.1.) ve bu sayı yaygın antibiyotik kullanımına rağmen azalmamıştır. ABRs ile hastaneye yatırılmış hastalarda rapor edilen komplikasyon oranları yaklaşık %3 ile %20 arasında değişiklik göstermektedir.<sup>12,320,321</sup> ancak çalışmalarda seçimde taraf tutma yanlılığı nedeniyle, mevcut seriler muhtemelen bu komplikasyonların insidansını olduğundan fazla vermektedir. En yüksek başvuru sayıları Ocak'tan Mart'a kadar olan sürede ortaya çıkmaktadır.<sup>173,310</sup> İncelememizde ulusal veya büyük ölçekli verileri toplamaya çalışmış yedi çalışma (2019'a kadar) bulundu ve insidans sonuçları aşağıda kısaca özetlendi (Tablo 4.7.1.). Bu çalışmaların çoğunda erkekler kadınlara göre daha sık etkilendi ve çocuklarda allta yatan en sık faktör ABRs idi, buna karşılık erişkinlerde ise NP'li veya NP'siz KRS daha önemliydi.<sup>173,301,322,323</sup> Tüm çalışmalarda en sık izlenen orbital komplikasyonlar iken, osseoz komplikasyon görünmesi fazlasıyla nadirdi (Tablo 4.7.1.).

*ABRS komplikasyonlarının insidansı farklı ülkelerde antibiyotiklerin çok farklı kullanım şekillerine rağmen yaklaşık olarak bir yılda bir milyon popülasyonda üç olarak gösterilmiştir ve bu sayı yaygın antibiyotik kullanılmasına rağmen azalmamıştır.*

Yaş dağılımına göz atıldığında, orbital komplikasyonlar küçük çocuklarda daha sık gibi görünmekte, kafa içi komplikasyonlar her yaş grubunda ortaya çıkabilirse de 20'nci yaş civarındaki genç erişkinlerde çöktür.<sup>301-324</sup> ABRs komplikasyonlarının seyri hastaların yaşıyla paralel olacak şekilde daha uzun raporlanmıştır.<sup>311-323</sup>

Bilinmesi gereken önemli bir durum da; ABRs'li hastalarda yapılan üç çalışmada komplikasyon gelişiminden önce antimikrobiyal ajan kullanım öyküsünün yararı olmadığını bildirilmesidir. Bu bağlamda Babar-Craig'in<sup>122</sup> çalışmasında, İngiliz Rinoloji Derneği üyeleri tarafından doldurulan anket çalışmasında; ABRs için

antimikrobiyal kullanımının komplikasyonların oluşumunu önlemediği gösterilmiştir. Antibiyotiklere direnç ve intrakraniyal komplikasyonların maskelenmesi olasılığı ile birlikte bu gerçekler nedeniyle, ABRs'de rutin antibiyotik kullanımına şiddetle karşı çıkılması savunulmaktadır.<sup>302</sup> Bu çalışmalar yine antibiyotik alınınsın veya alınmasın komplikasyonlara karşı uyanık olunması gerektiğine ve komplikasyonların hasta henüz ilk basamakta görülmeden bile ortaya çıkabileceğine vurgu yapmaktadır.

*Oral antibiyotik kullanımı komplikasyonların önlenmesinde avantaj sağlamadı.*

#### 4.7.3. ABRs'nin orbital komplikasyonları

##### 4.7.3.1. Sınıflandırma

Sıklıkla ABRs'ye bağlı olan orbital komplikasyonlar (azalan oranlarda) etmoid, maksiller, frontal ve nadiren sfenoid sinüsleri ilgilendirmektedir (Tablo 4.7.2.). Enfeksiyonlar direkt olarak ince ve sıklıkla dehisansı olan lamina papyracea yoluyla veya rekürren periorbital selülitte olduğu gibi önceden var olan anatomik anomaliden veya venöz dönüş yoluyla yayılmaktadır.<sup>302,303,309</sup> Orbital komplikasyonlar en çok çocukları etkiler,<sup>322,323,325-327</sup> bu popülasyon klinik olarak daha az semptom ve bulgu vermesi ile bilinmektedir, yani ABRs'si olan çocuklarda orbital komplikasyon ihtimali açısından tanı için yüksek klinik şüphe duyulması zorunludur. Pnömonok konjuge açısının ortaya çıkışı sonrası çocuklarda akut rinosinüzite bağlı hastane yatışı azalmıştır, ancak orbital komplikasyon insidansında buna paralel bir düşüş mevcut değildir.<sup>328,329</sup>

Chandler sınıflandırması yaygın olarak kullanılmasına rağmen, bazı problemleri vardır. Orbital septum, gözün ön sınırındır; bu nedenle preseptal selülitin bir orbital enfeksiyondan çok göz kapağı enfeksiyonu olarak sınıflandırılmasının gerektiği yönünde öneriler bildirilmiştir.<sup>302</sup> Buna istinaden preseptal selülitin seyrek olarak rinosinüzit ile ilişkili olduğu, klinik tablo, yaklaşım ve prognozdan diğer orbital enfeksiyonlardan farklı olduğu konusunda tartışmalar mevcuttur.<sup>302</sup> Orbital tutulumun (daha uygun olarak: post-septal selülit) şişlik, ekzoftalmi ve diplopi ile beraber ekstraoküler kas hareketlerinde ağrı ile ortaya çıktığı savunulmaktadır. Şişlik dışındaki diğer bulgular preseptal selülitte izlenmez ve bu da preseptal selüliti gerçek orbital enfeksiyonlardan ayırır.<sup>302</sup> Ek olarak, kavernöz sinüs trombozu Mortimore tarafından 1997'de<sup>315</sup> öne sürüldüğü gibi orbital enfeksiyonların son aşaması olarak değil, bir intrakraniyal komplikasyon olarak düşünülmüştür ve etmoid ve frontal sinüs enfeksiyonundan çok, sıklıkla sfenoid sinüs ile ilişkilidir.<sup>302</sup>

Chandler sınıflamasına göre orbital komplikasyonlar klinik ve radyolojik bulgulara göre 5 basamağa ayrılabilir<sup>309</sup>

- Evre 1: Preseptal selülit
- Evre 2: Orbital selülit
- Evre 3: Subperiostal apse
- Evre 4: Orbital apse
- Evre 5: Kavernöz sinüs trombozu

Tablo 4.7.1. ABRS komplikasyonları epidemiyolojik verileri.

Yazar, yıl, kaynak	Ülke	Yaş	Hastalık	Hastalar	İnsidans (1 yılda 1 milyon popülasyonda)	Orbital	Intrakraniyal	Kemik	Yumuşak doku
Dennison 2019 <sup>328</sup>	İsveç	Çocuk	ABRS	29		%100			
El Mograbi 2019 <sup>322</sup>	İsrail	Erişkin	ABRS+KRS	70		%100 (70)	%2,8 eş zamanlı (2)		
Hamill 2018 <sup>364</sup>	ABD	Çocuk	ABRS	250		%61,6 (154)	%11,6 (29)		
Sholin Ask 2017 <sup>323</sup>	İsveç	Çocuk	ABRS+KRS	213	3,6 (sadece orbital) hastane yatışı; erkek 5,3, kız 3,6	%80 (171)			
Nicoli 2016 <sup>383</sup>	Finlandiya	Erişkin/çocuk	ABRS		3,2 (sadece intrakraniyal)		6		
Chaiyasate 2015 <sup>312</sup>	Çin	Erişkin/çocuk	ABRS	1655	Komplikasyonlu 85 hasta	41	24	2	3
Capra 2015 <sup>320</sup>	ABD	Çocuk	ABRS		2000'de çocuklarda 0,738 ve 2009'da 0,605				
Miah 2015 <sup>314</sup>	Birleşik Krallık	Erişkin/çocuk	ABRS	31/248		21	9		
Sedaghat 2014 <sup>317</sup>	ABD	Çocuk	ABRS	696		%90,2	%9,8		
Hansen 2012 <sup>301</sup>	Hollanda (Ulusal veri tabanı 2004)	Erişkin/çocuk	ABRS	48	(48/16,3 milyon=3)	%67 (32)	%33 (16)		
Piatt 2011 <sup>384</sup>	ABD (Ulusal yatan hasta veri tabanı 1997, 2000, 2001, 2003, 2006)	Çocuk	ABRS	695	2,7-4,3				
Babar-Craig 2010 <sup>12</sup>	Birleşik Krallık Ulusal anket	Erişkin/çocuk	ABRS	78	Uyarlanamaz	%76	%9	%5	
Stoll 2006 <sup>14</sup>	Fransa (2001-2003)	Erişkin ve adolesan	ABRS	43	(30/12 milyon=2,5)	%35 (15)	%37 (16)		%18 (8)
Oxford 2005 <sup>316</sup>	ABD	Çocuk	ABRS/KRS	104	Uyarlanamaz	%91 (95)	%16 (17)	%3 (3)	
Eufinger 2001 <sup>313</sup>	Almanya	Erişkin/çocuk	ABRS	25	Uyarlanamaz	%88 (22)	%20 (5)	2 hasta (ikisi de var)	
Mortimore 1997 <sup>315</sup>	Güney Afrika	Erişkin/çocuk	ABRS/KRS	63	Uyarlanamaz	%81 (51)	%13 (8)	%10 (6)	%24 (15)

ABRS, akut bakteriyel rinosinüzit; KRS, kronik rinosinüzit.

Chandler sınıflandırmasının hala en sık kullanılan sınıflama olması nedeniyle ve geçmiş ve günümüzdeki çok sayıda makaleden verileri toplamaya çalışma çabamız nedeniyle, EPOS 2012'de de tartışmamıza rağmen hala Tablo 4.7.2. 'deki bu sınıflandırmayı kullanmaktayız.<sup>302</sup>

Periorbital ve orbital selülit sinüs enfeksiyonlarının direkt yayılımı ya da vasküler yayılım ile oluşabilir.<sup>330-335</sup> Sinüs enfeksiyonlarının orbitaya yayılımı iyi tanımlanmış bir örüntüyü takip eder, ilk bulgusu göz kapağı medialinde ödem ve eritemdir. Maksiller veya frontal sinüsten enfeksiyon yayılımı ilk olarak, enfeksiyonun geldiği sinüse göre alt veya üst göz kapağında şişlik ile ortaya çıkar. Klinik ve mediko-legal sebepler nedeniyle göz hastalıkları konsültasyonu bazı vakalarda günde iki kez yapılmalı ve proptozis (eksoftalmometre), göz tansiyonu (tonometre), görme keskinliği, renkli görme (kötüye gidişte önemli ve erken

bulgu) ve göz hareketlerinin objektif değerlendirilmesi net olarak belgelendirilmelidir.<sup>302,315,319</sup> Snellen kartları kolayca ücretsiz android uygulamaları olarak indirilebilir ve uzman olmayan kişilerce görme keskinliği ve renkli görme için hızlı ve tekrarlanabilir bir değerlendirme yoludur.

#### 4.7.3.2. Preseptal selülit

Preseptal selülit göz kapağının inflamasyonunu ifade eder ve konjunktiva ve orbital septumun anteriorundaki dokuları tutar. BT görüntüleme yumuşak doku şişliği olarak izlenir. MRG T2 sekansı yumuşak dokudaki inflamasyonu göstermede daha iyidir.<sup>336</sup> ÜSYE, dakriyosistit veya cilt enfeksiyonunun komplikasyonu olarak meydana gelebilir, rinosinüzit ise nadir bir nedendir.<sup>302,315,326</sup> Preseptal selülit orbital ağrı, göz kapağı ödemi, eritem ve ateş ile bulgu verir. Klinik muayenede belirgin proptozis ve göz



Tablo 4.7.2. ABRS'nin orbital komplikasyonları.

Yazar, yıl, kaynak	Sayı	Yaş	Hastalık	Komplikasyon tipleri	Tedavi
Tachibana 2019 <sup>311</sup>	21	Erişkin/çocuk	ABRS/KRS	Preseptal selülit (4) Postseptal orbital selülit (8) Subperiostal apse (9)	Cerrahi (%29,8)
Trivic 2019 <sup>346</sup>	61	Çocuk	ABRS	Preseptal selülit (%50) Orbital selülit (%50)	Medikal ve cerrahi
El Mograbi 2019 <sup>322</sup>	70	Erişkin	ABRS/KRS	Preseptal /orbital selülit (%61,5) Orbital selülit (%23) Subperiostal apse (%11) Orbital apse (%3) Kavernöz sinüs trombozu (%1,5)	Sadece medikal Sadece medikal Cerrahi, ESC (5), ESC&EXS (2) Cerrahi, ESC(1), ESC&EXS (1) Cerrahi, ESC(1)
Jabarin 2019 <sup>344</sup>	123	Çocuk	ABRS	Preseptal selülit (%57) Orbital selülit (%1,5) Subperiostal apse (%41,5)	Sadece medikal Sadece medikal Medikal (29) ve Cerrahi (24)
Gavriel 2018 <sup>341</sup>	37	Erişkin	ABRS	Preseptal selülit (%49) Subperiostal apse (%51)	Sadece medikal Medikal (12) ve Cerrahi (7)
Sholin Ask 2017 <sup>323</sup>	203	Okul öncesi çocuk	ABRS	Preseptal selülit (%96,5) Orbital selülit/Subperiostal apse (%2) Orbital apse(%1,5)	Sadece medikal Sadece medikal Medikal (2) ve Cerrahi (1)
Chang 2017 <sup>334</sup>	71	Erişkin/çocuk	ABRS/KRS	Preseptal selülit (%47) Orbital selülit (%9,6) Subperiostal apse (%19,3) Orbital apse (%9,6)	Cerrahi(13) Cerrahi (3) Cerrahi (13) Cerrahi (6)
Li 2017 <sup>385</sup>	28	Çocuk		Preseptal selülit (1) Orbital selülit (9) Subperiostal orbital apse (13) Orbital apse (5)	Sadece medikal (8) Medikal ve Cerrahi (20)
Wan 2016 <sup>325</sup>	31	Çocuk	ABRS	Preseptal selülit (4) Orbital selülit (14) Subperiostal apse (13)	Medikal (16) Cerrahi (15)
Miah 2015 <sup>314</sup>	31	Erişkin/çocuk	ABRS	Preseptal selülit (16) Orbital selülit (6) Intrakraniyal apse (9)	
Radovani 2013 <sup>335</sup>	35	Erişkin/çocuk	ABRS	Preseptal selülit(15) Orbital selülit (10) Subperiostal apse (6) Orbital apse (3) Kavernöz sinüs trombozu (1)	Medikal (12) Medikal + Cerrahi (3) Cerrahi Cerrahi Cerrahi Cerrahi
Al -Madani 2013 <sup>333</sup>	35	Erişkin/çocuk	ABRS	Preseptal selülit (26) Orbital selülit (8) Orbital apse (2)	Hepsi Medikal Cerrahi (1)
Huang 2011 <sup>343</sup>	64	Çocuk	ABRS	Subperiostal /Intraorbital apse %56 (36) Preseptal /Orbital selülit %44 (28)	Sadece Medikal %53 (34) Medikal + Cerrahi %47 (30)
Georgakopoulos 2010 <sup>326</sup>	83	Çocuk	ABRS/KRS	Preseptal /orbital selülit %83 (69) Orbital selülit %12 (10) Subperiostal apse %5 (4)	Sadece Medikal %95 (79) Medikal + Cerrahi %5 (4)
Siedek 2008 <sup>345</sup>	127	Erişkin/çocuk	ABRS/KRS	Preseptal selülit %36 (46) Orbital selülit %44 (56) Subperiostal apse %6 (8) Intraorbital apse %14 (17)	Sadece Medikal %51 (65) Cerrahi %49 (62)
Eviatar 2008 <sup>338</sup>	52	Çocuk	ABRS	Preseptal selülit %92 (48) Subperiostal apse %8 (4)	Sadece Medikal %98 (51) Cerrahi %2 (1)
Mekhitarian 2007 <sup>327</sup>	25	Çocuk	ABRS	Preseptal selülit %96 (24) Subperiostal apse %4 (1)	Sadece Medikal %92 (23) Cerrahi %8 (2)
Oxford 2006 <sup>348</sup>	43	Çocuk	ABRS	Subperiostal apse %100 (43)	Sadece Medikal %42 (18)
Mortimore 1997 <sup>315</sup>	51	Erişkin/ çocuk	ABRS	Preseptal selülit %55 (28) Orbital selülit %10 (5) Subperiostal apse %33 (17) Intraorbital apse %2 (1)	Belirtilmemiş

ABRS, akut bakteriyel rinosinüzit; KRS, kronik rinosinüzit.

hareketlerinde kısıtlılık olmayabilir. Önemli konu, proptozis ve göz hareketlerinde kısıtlılık bulgularının değerlendirilmesinin pediatrik hastalarda zor olabileceğidir.<sup>325,326,337</sup> Çoğu vakada preseptal selülit oral antibiyoterapiye cevap verir, ama zamanında ve uygun olarak tedavi edilmezse, orbital septumun arkasına yayılım yapabilir.<sup>334,335,338</sup> Çoğu vakada, preseptal selülit klinik bir tanıdır ve inflamasyonun yüzeysel vasıfta olması nedeniyle BT görüntüleme gerekli değildir.<sup>302,336</sup>

#### 4.7.3.3. Orbital Selülit

Preseptal selülitin sık olarak üst solunum yolu enfeksiyonları sonrası gelişmesine karşılık (yukarıya bakınız); orbital selülit, orbital apse ve subperiostal apse sıklıkla akut rinosinüzit ile ilişkili komplikasyonlardır.<sup>302</sup> İnflamasyon orbitaya doğru yayıldığında göz hareketlerinde bir miktar kısıtlanma (aşırı dış bakışta diplopi ortaya çıkabilir) ile beraber proptozis (göz küresinin dışa itilmesi) gelişmesi, orbital selüliti göstermektedir. Orbital selülitin diğer tipik bulguları ise kemozis (konjunktival ödem), oküler ağrı ve hassasiyet ve ekstraoküler kasların oftalmoplejisidir (kısıtlanmış ve ağırlı göz hareketleri).<sup>302</sup> Bu komplikasyon intravenöz antibiyotikler ile acil ve agresif tedavi gerektirmektedir ve hastaya orbital selülit, intraorbital, subperiostal apse ayrımı için sinüslerin detaylı bir kontrastlı BT görüntülemesi yapılmalıdır.<sup>336</sup> Ancak progresyon açısından yakın takip yapılarak cerrahi girişim için eşik düşük tutulmalıdır, antibiyotik tedavisine cevap vermeyenler 24-48 saat içinde hızlı progresyon gösterebilir. Eş zamanlı kafa içi komplikasyon da düşünülen hastalarda, MRG görüntüleme orbital komplikasyonların tanısında daha iyidir.<sup>313,338-340</sup> Her üç komplikasyon da (orbital selülit, subperiostal ve intraorbital apse) göz küresinde proptozis ve göz hareketlerinde kısıtlanmaya neden olur. Baştaki intravenöz (iv) antibiyotik tedavisine rağmen BT görüntülemeye apse varlığı, progresif orbital bulgular veya görme bozuklukları orbital eksplorasyon ve drenaj için endikasyon olarak kabul edilmelidir (aşağıya bakınız). Görme keskinliği için mükerrer oftalmolojik muayeneler gerçekleştirilmelidir ve eğer hasta 48 saat ateşsiz ise, oftalmolojik semptom ve bulguları düzeliyorsa, i.v. antibiyoterapi oral tedaviye dönüştürülebilir.<sup>302,337,341,342</sup>

ABRS'de orbital komplikasyonlar için cerrahi girişim endikasyonları:

- BT veya MRG'de subperiostal veya intraorbital apse varlığı (küçük hacimli apselerin dışarıda tutma ihtimalini göz önünde bulundurarak).
- Azalmış görme keskinliği/azalmış renkli görme/etkilenmiş afferent pupil refleksi veya görme değerlendirmesinin yapılamaması.
- İntravenöz 48 saat antibiyoterapi sonrası orbital bulguların (diplopi, oftalmopleji, proptozis, şişlik ve kemozis) progresyon göstermesi veya düzelme olmaması.
- İntravenöz 48 saat antibiyoterapi sonrasında genel durumda (ateş, enfeksiyon parametreleri) progresyon veya düzelme olmaması.

#### 4.7.3.4. Subperiostal ve orbital apse

Subperiostal apse periorbita ve sinüsler arasında meydana gelir ve oküler kasların dışında (veya ekstrakonal) yerleşir. Subperiostal

apsenin klinik bulguları ödem, eritem, kemozis ve göz kapağında proptozis ile beraber göz hareketlerinde kısıtlılıktır; ekstraoküler kasların paralizisinin sonucu olarak göz küresi sabitlenir (oftalmopleji) ve görme keskinliği azalır. Çoğu vaka serisinde ateş yüksekliği ve lökositlerde artış ile sola kayma (periferik kanda immatür lökosit sayısında artış, özellikle nötrofil bandı hücrelerde) olması (subperiostal veya intraorbital) apse gelişimi ile güçlü bir şekilde ilişkili bulunmuştur.<sup>309,311,321,322,325,326,333-335,339,341,343-346</sup>

Orbital apse; oküler kaslar ve göz küresi tarafından sınırlanan boşluk içindedir, yani intrakondaldir ve genellikle tanıda gecikme, uygun olmayan antimikrobiyal tedavi veya hastanın immünsupresyonuna<sup>335,341,347</sup> bağlı olarak oluşur; orbital komplikasyonlarla ilgili pediatrik çalışmalarda sıklığı %1,5 ile %14 arasındadır (Tablo 4.7.2.). Apsenin klinik veya radyolojik ispatı ya da 24-48 saat i.v. antibiyotiklere rağmen klinik düzelme olmaması, mümkünse endoskopik yaklaşımla, hızlı cerrahi eksplorasyon ve drenaj endikasyonudur.

Daha önce belirtildiği gibi sinüslerin detaylı bir kontrastlı BT görüntülemesi ve mümkünse üç boyutlu rekonstrüksiyonu, selülit ve orbital veya subperiostal apse ayrımına yardım edebilir. Subperiostal apse durumunda, BT'de genellikle medial rektus kasında ödem, periorbitada itilme ve göz küresinde dışa-ışağıya yer değişimi izlenir.<sup>336,337,342</sup> BT görüntülemeye süperpoze olan kitle ile ekstraoküler kas detaylarının ve optik sinirin silik izlendiği vakalarda orbital selülit intraorbital apseye ilerlemiş demektir, bu durumda bazen göz içinde anaerob bakteri varlığına bağlı hava olabilir. Klinik muayenenin tek başına orbital apse tanısındaki başarısı yaklaşık olarak %80'dir; bu oran BT görüntülemenin eklenmesi ile yaklaşık olarak %90'a yükselir. BT görüntüleme sonrası tanıda belirsizlik mevcutsa veya intrakraniyal komplikasyondan şüpheleniliyorsa, MRG yararlı olabilir.<sup>348,349</sup>

Çocuklarda subperiostal apse acil cerrahi girişim için kesin endikasyon değildir. Konservatif yaklaşımlar hastanın özellikleri, muayene bulguları, klinik seyri ve görüntülemelere bağlı olarak uygun şekilde kullanıldığında güvenli ve etkilidir.<sup>350</sup> Oftalmologlar tarafından hastalığın erken döneminden itibaren görme keskinliği değerlendirilmelidir. İntravenöz antibiyotikler aerob ve anaerob patojenlere etkili olmalıdır. BT görüntülemeye apse varlığı veya 24-48 saatlik i.v. antibiyotik tedavisinin klinik düzelme izlenmemesi, orbital eksplorasyon ve drenaj endikasyonudur.<sup>349</sup> Apsenin radyolojik hacmine bağlı olarak, eğer hacim büyük ise, cerrahi eksplorasyona öncelik verilebilir. Buna karşılık küçük apselerde en tedbirli karar i.v. antibiyotiklerin devamı ve hastanın takibidir.<sup>351</sup> Güncel bir rehber göre preseptal ve orbital selülit antibiyotiklerle tedavi edilmeliyken, subperiostal ve intraorbital apseler için cerrahi sadece apsenin değil, paranazal sinüslerin de eksplorasyonunu içermelidir,<sup>302</sup> zira selülitin uygun antimikrobiyal tedavi ile iyileşmesi beklenirken, drenaj her türlü apse tedavisinin temelidir. Rehber, endoskopik yaklaşımla lamina papyracea'nın açılması ve total etmoidektomi sonrası apse drenajını önermektedir. Lateral ve medial orbital apseler için eksternal yaklaşımlar (lateral ve medial orbitotomi), gerekli ise kullanılabilir. Ancak çocuklarda subperiostal apselerde i.v. antibiyotik kullanımının başarılı sonuçlarını gösteren çok sayıda güncel çalışma mevcuttur.<sup>302,345,347,349</sup> Bu tür vakalarda ve şu özellikleri taşıyanlarda:<sup>302</sup> 24-48 saat içinde belirgin klinik düzelme; görme

keskinliğinde azalma yok; küçük (<0,5-1 ml hacminde); medial yerleşimli subperiostal apse, belirgin sistemik tutulum yok; cerrahi drenaj ertelenebilir ve hasta takibe alınabilir.<sup>341,342</sup> Önemli olarak, son zamanlarda aynı konservatif yaklaşımın orbital apseleri olan erişkin hastalarda da geçerli olduğu bildirilmiştir. Gavriel ve ark. erişkin orbital apseleri hastalarda konservatif medikal yaklaşım ile cerrahi yaklaşım arasında benzer prognoz bildirdiler.<sup>341</sup> Bu nedenle, bu kanıtı dayanarak, erişkin hastalar da endoskopik drenaj yerine dikkatle gözlemleyerek bekleme için aday olabilir. Körlük; santral retinal arter oklüzyonu, optik nörit, korneal ülserasyon veya panoftalmite bağlı gelişebilir. Sepsis için intrakraniyal, aynı zamanda orbita anterioruna ilerleme nadir değildir.<sup>302,303,319</sup> Geç başvuru ve ek risk faktörleri olan hastalar kalıcı körlük için daha yüksek risk taşırlar.<sup>352</sup>

**Çocuklarda subperiostal apse acil cerrahi girişim için kesin endikasyon değildir. Konservatif yaklaşımlar; hastanın özellikleri, muayene bulguları, klinik seyri ve görüntülemelere bağlı olarak, uygun kullanıldığında güvenli ve etkili olabilir.**

#### 4.7.4. Kafa içi komplikasyonlar

ABRS'nin kafa içi (intrakraniyal) komplikasyonları epidural veya subdural ampiyem, beyin apseleri, menenjit, serebrit ve superior sagittal sinüs ve kavernoöz sinüs trombozudur (Tablo 4.7.3.). Bu komplikasyonlar sistemik inflamatuvar cevabın spesifik olmayan semptom ve bulguları ile (yüksek ateş, baş ağrısı, letarji, bilinç bulanıklığı) veya fokal nörolojik defisit ya da artmış intrakraniyal basınca bağlı spesifik santral sinir sistemi bulguları ile ortaya çıkabilir. Bilinmelidir ki bu komplikasyonlardan herhangi birinin baş ağrısına eşlik eden yüksek ateş gibi nonspesifik semptomlar veya bulgu vermeden sessiz olarak ortaya çıkması nadir değildir.<sup>315</sup> İntrakraniyal apseler asemptomatik olabilmelerine rağmen, hafif duygudurum ve davranış değişiklikleri nadir değildir; bunlar nörolojik fonksiyon, oryantasyon ve kognitif bozuklukların belirtileridir. Yürürken dengesizlik, şiddetli progresif baş ağrısı da sık görülen semptomlar olarak bildirilmiştir.<sup>302</sup> Ancak ABRS'nin kafa içi komplikasyonlarının çoğunluğu, bulantı ve kusma, ense sertliği, mental durum değişikliği gibi intrakraniyal inflamatuvar tutulumu düşündürülen daha spesifik semptom ve bulgular ile ortaya çıkmaktadır.<sup>301,312,324,347,353-358</sup> Subdural ve epidural ampiyemin klinik yansıması farklıdır. Subdural ampiyem sıklıkla acil vaka olarak, nörolojik semptomlar ile ortaya çıkar. Buna karşılık epidural ampiyem daha sık olarak görüntüleme yöntemleri ile tanı alır.<sup>359</sup> İntrakraniyal apse sıklıkla intrakraniyal basınç bulguları, menengial irritasyon ve üç, altı ve yedinci kraniyal sinirlerde fokal nörolojik defisit ile prezente olur.<sup>301,305,316,330,347,349,360,361</sup>

Kafa içi komplikasyonlar genellikle frontoetmoid veya sfenoid rinosinüzit ile ilişkilidir.<sup>312,324,354,355,357,361,362</sup> Enfeksiyon paranazal boşluklardan kafa içi yapıları iki farklı yolla ulaşır: (a) hematolojik - patojenler diploik venlerden geçerek beyine ulaşır; (b) doku devamlılığı yayılımı - patojenler sinüslerin ince osseöz duvarlarını erode ederek intrakraniyal yapıları ulaşır.<sup>354-356,361</sup> Beynin inflamatuvar komplikasyonları inflamasyon olarak başlar (örneğin ensefalit), bu beyin apseleri etrafında reaktif bağ doku kapsülünün geliştiği, beyin dokusunda nekroz ve lifefaksiyon gelişen tabloya ilerler.

Tanı için minimum olarak kontrastlı BT görüntüleme, osseöz doku tutulumunu kesin olarak gösterdiğinden, gereklidir. MRG, BT'den daha duyarlı olması nedeniyle 'altın standart' olarak kabul edilir ve ulaşılabildiği yerlerde tercih edilen görüntüleme yöntemi olmalıdır; ayrıca kavernoöz sinüs trombozunun dışlanması ve doğrulanmasında ve yine yumuşak doku tutulumunda ek tanınal değeri mevcuttur.<sup>336,357</sup> Çalışmalar, endokraniyal komplikasyon olan hastalarda anaerobik veya karışık aerobik-anaerobik organizma insidansının yüksek olduğunu göstermiştir. Menenjitte şüphe edilen ve radyolojik olarak intrakraniyal apsenin dışlandığı olgularda, lomber ponksiyon ile patojen saptanır ve hastaya özel antimikrobiyal uygun tedaviye karar verilir.<sup>357</sup> Lomber ponksiyon ile en sık izole edilen mikroorganizmalar *Streptococcus* ve metislin dirençlileri (MRSA) de içeren *Staphylococcus* türleridir.<sup>363-365</sup> Başarılı bir tedavi için uzun süreli yüksek doz i.v. antimikrobiyal tedavi sonrası nöroşürüjik burr hole drenaj, apseyi boşaltımı için kraniyotomi ya da görüntü rehberliğinde aspirasyon sıklıkla gerekmektedir.<sup>312,349,354,359,361</sup> Tedavinin mantığı intrakraniyal kolleksiyonun boşaltılması ve enfeksiyon kaynağına yönelik tedavinin rinolojik yaklaşım kullanılarak yapılması, bu sırada mikrobiyolojik örnekler sağlanmasıdır. Sinüs drenajının erken yapılması, tekrarlayan kraniyotomi ihtiyacı ile ilişkilidir.<sup>357,366</sup> Akut bakteriyel rinosinüzitin intrakraniyel komplikasyonlarının prognozu nörolojik bulguların şiddeti ile tanı ve tedavide gecikmeye bağlıdır.<sup>354,366</sup> Mortalite oranları %0'dan %19'a kadar değişiklik gösterir (Tablo 4.7.3.)<sup>312,361,362,367</sup> ve kortikal ven trombozu ile serebral vasküler infarktlara bağlıdır.<sup>357,366</sup>

#### 4.7.5. Kavernoöz sinüs trombozu

Kavernoöz sinüs trombozu nadir bir komplikasyondur ve intrakraniyal komplikasyonlar içinde oranı %10'dan daha düşük olarak tahmin edilmektedir (Tablo 4.7.3.).<sup>353,356</sup> Paranazal sinüslerin yaygın anastomozlu ven sistemi, enfeksiyonun kavernoöz sinüs retrograd yayılımına izin verir; bu da sepsis ve çoklu kraniyal sinir paralizilerine neden olur.<sup>316,330,353,356,362,368</sup> Protopsis, pitozis, diplopi, kemozis, gözün motor sinirlerinin tutulumu ile V. kraniyal sinirin oftalmik ve maksiller dallarında (oftalmik sinir nevaljisi) fonksiyon kaybı, papilödem ve menengial irritasyon bulguları olan pik yapan ateş ve halsizlik, tanı koydurur.<sup>301, 356, 361</sup> Semptomlar tek gözde başlar ve karşı tarafa ilerler.

Tam kan sayımında sola kayma ile beraber beyaz kan hücresi sayısı, C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve D-dimer yüksek izlenirken, lomber ponksiyonda artmış açılış basıncı görülebilir ve kültür negatif örneklerde bile pleositoz izlenebilir, kan kültürü ise sıklıkla pozitifdir.<sup>353,356</sup> Antikoagülasyon tedavisi altındayken trombofilik için tarama yanlış sonuç verir ve tedavi sonlanana kadar ertelenmelidir.

Tanıda önemli araç MR venogramdır, etkilenen kavernoöz sinüste venöz akımın yokluğunu gösterir. Yüksek rezolüsyonlu kontrastlı BT görüntüleme de dolmuş defektlerini gösterebilir.<sup>336,337</sup> Önceki makalelerde erişkin popülasyonda mortalite oranı %30 ve morbidite oranı %60 civarındadır ama güncel literatürde daha iyi sonuçlar bildirilmiştir.<sup>369</sup> Lize ve ark. akut bakteriyel rinosinüzite sekonder septik kavernoöz sinüs tromboflebiti nedeniyle tedavi edilen yedi hasta bildirmişlerdir. Tüm hastalar yüksek doz i.v. antibiyotikler, antikoagülasyon tedavisi ve enfekte sinüslerin endoskopik sinüs drenajı ile tedavi edilmiştir. Mortalite oranını %0 olarak raporlamışlar, ancak bir hastada kalıcı tek taraflı görme

kaybı ve dört kalıcı nörolojik sekel geliştiğini bildirmişlerdir.<sup>370</sup> Çoğu uzman, kesin kontrendikasyonu yok ise (yüksek kanama riski veya öykü, muayene ve görüntüleme yeni bir kanama yoksa) antikoagülasyon önermektedir, ancak antikoagülasyon yine de tartışmalıdır. Retrospektif derlemelerde septik kavernöz sinüs trombozunda antikoagülanların antibiyotikler ile beraber kullanımında mortalitede olası azalma ve nörolojik morbiditede

düşüş olacağı öne sürülmüşse de vaka yokluğu nedeniyle bunu destekleyen prospektif klinik çalışma mevcut değildir.<sup>302</sup> Kortikosteroidler sıklıkla antibiyotikler ile beraber verilir, ancak etkinliği kanıtlanmamıştır. Olası bir yararı inflamasyonu ve kraniyal sinirler ile orbita yapıları etrafındaki vazojenik ödemi azaltması olabilir. Etkilenen sinüsün (neredeyse her zaman sfenoid) acil endoskopik drenajı zorunludur.

Tablo 4.7.3. ABRs'de kafa içi komplikasyonlar.

Yazar, yıl, kaynak	Sayı	Komplikasyonlar	Tedavi (tümü medikal tedavi aldı)	Mortalite/diğer defektler
Mulvey 2019 <sup>367</sup>	43	Menenjit (10) Epidural ampiyem (28) Subdural ampiyem (19) İntraserebral apse (2)	ESC (43) NŞ(23)	Mortalite yok. 14 hasta (%16) semptomların kötüleşmesi veya tedavi komplikasyonları nedeniyle tekrar başvurdu
Shupper 2018 <sup>361</sup>	16	Epidural apse (10) Subdural apse (9) İntraserebral apse (3) Çoklu apse, 6 hastada Kavernöz sinüs trombozu (2)	İlk girişimde eş zamanlı ESC ve NŞ (16)	Mortalite yok
Kou 2018 <sup>362</sup>	22	Subdural ampiyem (10) Epidural apse (10) Menenjit (5) Serebral apse (5) Kavernöz sinüs trombozu (2)	ESC (19) NŞ (8) Eş zamanlı ESC ve NŞ (6)	Mortalite yok Nörolojik defisit %4,5 (kısa dönem takip, ortalama: 7 ay)
Patel 2015 <sup>358</sup>	27	Epidural ampiyem (14) Subdural ampiyem (9) Serebral apse (4)	ESC (11) ESC ve NŞ (18) Sadece NŞ (3)	Mortalite yok Nörolojik defisit bilişsel/kişilik değişiklikleri %33 (6 aylık takip)
Garin 2015 <sup>359</sup>	17	Subdural ampiyem (9) Epidural ampiyem (8)	ESC ve NŞ (15) Sadece ESC (2)	Mortalite yok Bilişsel ve eğitim problemleri: Subdural ampiyem %67, epidural ampiyem %29
Khamassi 2015 <sup>366</sup>	23	Subdural ampiyem (11) Epidural ampiyem (7) İntraserebral apse (5) Serebral tromboflebit (4)	Sadece medikal tedavi (3) NŞ (19) ESC (1)	Mortalite %8,7 Morbidite %34,7
Chaiyasate 2015 <sup>312</sup>	24	Menenjit (13) Beyin apsesi (5) Kavernöz tromboz (8) Transvers sinüs ve sigmoid sinüs trombozu (2) Superior sagittal sinüs (1)		Mortalite %11,3 Morbidite %25,3
Deutschman 2013 <sup>365</sup>	50	Menenjit (23) Epidural apse (10) Subdural apse (8) İntraserebral apse (3) Kavernöz sinüs trombozu (2) Diğer (4)	Sadece medikal tedavi (23) NŞ (14) ESC (8) Diğer (5)	Mortalite yok Morbidite %6
Hansen 2012 <sup>301</sup>	16	Subdural ampiyem (9) Menenjit (3) Epidural apse (2) İntraserebral apse (2) Ensefalit (1) Superior sagittal sinüs trombozu (1)		Mortalite %19 Morbidite %19
DelGaudio 2010 <sup>355</sup>	23	Epidural ampiyem (8) Subdural ampiyem (10) İntraserebral apse (2) Menenjit (3)	Sadece medikal tedavi (3) ESC (1) NŞ (18)	Mortalite %4 Morbidite %12
Bayonne 2009 <sup>354</sup>	25	Epidural ampiyem Subdural ampiyem Menenjit		Sekel %16 Mortalite %0

Tablo 4.7.3. ABRS'de kafa içi komplikasyonlar (Devamı).

Yazar, yıl, kaynak	Sayı	Komplikasyonlar	Tedavi (tümü medikal tedavi aldı)	Mortalite/diğer defektler
Germiller 2006 <sup>357</sup>	25 (ortalama yaş 13)	Epidural ampiyem (13) Subdural ampiyem (9) Menenjit (6) Ensefalit (2) İntraserebral apse (2) Kavernöz sinüs trombozu (2)	ESC (21) EXS (7) NŞ (13)	Morbidite %8 Mortalite %4
Quraishi 2006 <sup>305</sup>	12 (ortalama yaş 14)	Frontal lob apsesi (2) Subdural ampiyem (8) Kavernöz sinüs trombozu (2)		Mortalite %8 Morbidite %16
Oxford 2005 <sup>316</sup>	18 (ortalama yaş 12)	Epidural ampiyem (7) Subdural ampiyem (6) İntraserebral apse (2) Menenjit (2) Kavernöz sinüs trombozu (1)		Mortalite yok Morbidite %11
Younis 2002 <sup>349</sup>	39	Epidural ampiyem (7) Subdural ampiyem (4) Menenjit (21) İntraserebral apse (4) Superior sagittal sinüs trombozu (1)	Sadece medikal tedavi(21) NŞ (15) EXS (4) ESC (2)	Sekel%10 Mortalite yok
Jones 2002 <sup>347</sup>	47	Subdural ampiyem (%38) Menenjit (%2) Epidural ampiyem (%23) İntrakraniyal apse (%30)	NŞ (47) EXS (17) ESC (6)	Mortalite %2 Morbidite %19
Albu 2001 <sup>353</sup>	16	Menenjit (6) Frontal lob apsesi (6) Epidural ampiyem (5) Subdural ampiyem (5) Kavernöz sinüs trombozu (2)		Mortalite %6 Morbidite %25
Gallagher 1998 <sup>356</sup>	15	Menenjit (%18) Serebral apse (%14) Epidural ampiyem (%23)		Mortalite %7 Morbidite %13
Clayman 1991 <sup>324</sup>	24	Menenjit (%29) Serebral apse (%46) Epidural ampiyem (%5) Subdural ampiyem (%8) Kavernöz sinüs trombozu (%8) Sagittal ven trombozu (%4)		Mortalite %4 Morbidite %33

ABRS, akut bakteriyel rinosinüzit; KRS, kronik rinosinüzit; ESC, endoskopik sinüs cerrahisi; EXS, eksternal sinüs cerrahisi; NŞ, beyin cerrahisi prosedürleri.

#### 4.7.6. Osseöz komplikasyonlar

ABRS kemik sinüs duvarlarını etkileyerek osteomyelite ve subperiostal apseye neden olabilir, sonucunda da beyin dokusu ve sinir sistemine yayılabilir. En sık intrakraniyal yayılım frontal sinüsten olsa da herhangi bir sinüs enfeksiyonu osseöz komplikasyona neden olabilir. En sık izlenen osseöz komplikasyon maksiller (tipik olarak infantlarda) veya frontal kemik osteomyelitidir.<sup>330,336,365,371</sup>

Frontal sinüs enfeksiyonu frontal sinüs duvarlarında osteit ve osteomyelite neden olabilir ve yumuşak doku şişliği ile beraber subperiostal apse ve anterior duvarda basıyla çöken ödem (Pott's puff tümör) gelişebilir. Sino-kütanöz fistül daha nadir bir prezentasyondur. İnflamatuvar süreç frontal sinüs posterioruna direkt olarak veya kapakçksız diploik venler tromboflebiti yoluyla ilerlediğinden, hastalarda menenjit, epidural ve subdural ampiyem, beyin apsesi gibi eş zamanlı komplikasyonlar izlenebilir.<sup>316,371,372</sup>

Leong<sup>316,371,372</sup> 29 Pott's puff tümörü (PPT) vakasını değerlendirdi ve en sık etiyoloji akut frontal sinüzitti (%62). Kemik komplikasyonları komplike ABRS vakalarının %3-10'unda gelişmekteydi.<sup>316,371,372</sup>

İntrakraniyal tutulumun semptom ve bulguları yumuşak doku ödemi (özellikle üst göz kapağı), yüksek ateş, şiddetli baş ağrısı, menengial irritasyon, bulantı ve kusma, diplopi, fotofobi, papil ödemi, koma ve fokal nörolojik bulgulardır. Göz bulguları kontralateral tarafta da ortaya çıkabilir. Tanının doğrulanması için kontrastlı BT görüntüleme gereklidir. Lomber ponksiyon eğer intrakraniyal basınç yüksek ise endike değildir, ancak bazı vakalarda tanı değeri olabilir. Tedavi esas olarak i.v. geniş spektrumlu antibiyotiklerin verilmesi ve sekestre kemiğin debridmanı ile drenajın kombinasyonudur.<sup>302,321,373</sup> Komplike olmamış PPT'nin endoskopik yaklaşım/ minimal eksternal drenaj ve uzun süreli antibiyotik kombinasyonu ile başarılı şekilde tedavi edileceği yönünde artan kanıtlar mevcuttur.<sup>316,371,372</sup>

*Komplike olmamış PPT'nin endoskopik yaklaşım/ minimal eksternal drenaj ve uzun süreli antibiyotik kombinasyonu ile başarılı şekilde tedavi edileceği yönünde artan kanıtlar mevcuttur.*

#### 4.7.6. Sonuç

Bakteriyel rinosinüzit komplikasyonları nadir, ancak tehlikelidir. Çok sayıda çalışma, rutin olarak antibiyotik reçete edilmesi ile önlenemeyeceğini göstermiştir, yani erken tanı koyabilmek için şüphe eşiği her zaman düşük tutulmalıdır.

#### 4.7.7. Rinosinüzitin nadir komplikasyonları

ABRS'li hastalarda bazı nadir komplikasyonlar bildirilmiştir. Bunlar Tablo 4.7.4'te gösterilmiştir. ABRS komplikasyonlarının yönetiminin her zaman multidisipliner olması gerektiğinin bilinmesi önemlidir; ve oftalmoloji, nöroloji/nöroşirürji, pediatri, radyoloji ve mikrobiyoloji gibi branşlar ile kooperasyon zorunludur.

#### 4.7.8. Komplikasyonların takibi

ABRS komplikasyonları ara sıra eş zamanlı olarak görülebilir (örneğin subperiostal frontal apse ve intrakraniyal yayılım, orbital ve intrakraniyal komplikasyonlar) ve intrakraniyal komplikasyonlarda nörolojik defisit olabilir. Bu nedenle bu hastalarda hastalığın tam olarak ortadan kalktığını gözlemlemek, aynı zamanda herhangi bir hastalık nüksünü dışlamak veya tedavi komplikasyonunu izleyebilmek için 6-12 ay boyunca uzun süreli takip endikedir. Sinüslerin özenli bakımı ilk öncelik olmalıdır.

Tablo 4.7.4 ABRS'de nadir komplikasyonlar.

Yazar, yıl (kaynak)	Komplikasyon tipi	Sonuç
Abou-Al-Ahaar 2019 <sup>386</sup>	Klival osteomyelit ve VI, XII sinir felci ile	Medikal ve cerrahi tedavi sonrası tam iyileşme
Fabre 2018 <sup>387</sup>	Akut inme	Medikal tedavi ve ESC sonrası tam iyileşme
Raghini 2009 <sup>388</sup>	Akut iskemik inme	Medikal tedavi ve ESC sonrası minimal nörolojik sekel
Sanan 2017 <sup>340</sup>	Görme kaybının eşlik ettiği optik sinir içi apse	Medikal tedavi ve ESC sonrası stabil oftalmolojik bulgular
Korkmaz 2017 <sup>389</sup>	İzole tek taraflı üst göz kapağı pitozu	Medikal tedavi sonrası tam iyileşme
Huth 2015 <sup>390</sup>	Temporal ven tromboflebiti (kavernöz sinüs trombozu olmadan)	Medikal tedavi ve ESC sonrası tam iyileşme
Tien 2016 <sup>391</sup>	Nazal septum apsesi (5 vaka)	Medikal ve cerrahi tedavi sonrası morbidite yok
Zielnik-Jurkiewicz 2005 <sup>392</sup>	Nazal septum ve palatin çıkıntı apsesi	Medikal ve cerrahi tedavi sonrası morbidite yok
Gradoni 2010 <sup>393</sup>	Nazal septum apsesi	Medikal ve cerrahi tedavi sonrası morbidite yok
Nomura 2014 <sup>394</sup>	Orbital hematoma	Medikal tedavi ve ESC sonrası tam iyileşme
Nomura 2014 <sup>394</sup>	Orbital hematoma	Medikal tedavi, ESC ve superior orbitotomi sonrası tam iyileşme
Yim 2013 <sup>395</sup>	Kontralateral rinosinüzite sekonder orbital apse	Medikal tedavi, ESC ve superior orbitotomi sonrası tam iyileşme
Chan 2009 <sup>396</sup>	Toksik şok sendromu	Medikal tedavi ve ESC sonrası tam iyileşme
Chen MC 2019 <sup>330</sup>	Septik şok	Medikal tedavi ve ESC sonrası tam iyileşme
Rimal 2006 <sup>332</sup>	Septisemi	Sadece medikal tedavi sonrası tam iyileşme
Suzuki 2005 <sup>360</sup>	İnternal karotid arter pseudoanevrizması, çoklu kraniyal sinir felci ile beraber	Anevrizmaya coil yerleştirilmesi sonrası görme bozukluğunda kısmi düzelme
Patel 2003 <sup>397</sup>	Lakrimal bez apsesi	Medikal tedavi ve drenaj sonrası tam iyileşme
Mirza 2001 <sup>398</sup>	Lakrimal bez apsesi	Medikal tedavi ve ESC sonrası tam iyileşme
Sidwell 2001 <sup>399</sup>	Göz kapağı pyoderma gangrenosumu	Medikal tedavi sonrası göz kapağında skar oluşumu
Sahjpaal 1999 <sup>400</sup>	Hipofiz apsesi ve kavernöz sinüs tromboflebiti	Medikal tedavi ve ESC sonrası sağ gözde körlük ve hipofiz yetmezliği

ESC, endoskopik sinüs cerrahisi.

## Kaynaklar

1. Fokkens W, Lund V, Bachert C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and nasal Polyps. *Rhinology Suppl.* 2005;18.
2. Bachert C, Hormann K, Mosges R, et al. An update on the diagnosis and treatment of sinusitis and nasal polyposis. *Allergy* 2003;58:176-91.
3. Hoffmans R, Wagemakers A, van Drunen C, Hellings P, Fokkens W. Acute and chronic rhinosinusitis and allergic rhinitis in relation to comorbidity, ethnicity and environment. *PLoS One* 2018;13:e0192330.
4. Revai K, Dobbs LA, Nair S, Patel JA, Grady JJ, Chonmaitree T. Incidence of acute otitis media and sinusitis complicating upper respiratory tract infection: the effect of age. *Pediatrics* 2007;119:e1408-12.
5. Fokkens W, Lund V, Mullol J. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. *Rhinol Suppl* 2007;20:1-136.
6. Aring AM, Chan MM. Current Concepts in Adult Acute Rhinosinusitis. *Am Fam Physician* 2016;94:97-105.
7. Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS, et al. Clinical practice guideline (update): Adult sinusitis. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery (United States)* 2015;152:S1-S39.
8. Smith SS, Ference EH, Evans CT, Tan BK, Kern RC, Chandra RK. The prevalence of bacterial infection in acute rhinosinusitis: a Systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope* 2015;125:57-69.
9. Seresirikachorn K, Snidvongs K, Chitsuthipakorn W, et al. EPOS2012 has better specificity compared to IDSA2012 for diagnosing acute bacterial rhinosinusitis. *Rhinology* 2018;56:241-4.
10. Jaume F, Quintó L, Albidí I, Mullol J. Overuse of diagnostic tools and medications in acute rhinosinusitis in Spain: a population-based study (the PROSINUS study). *BMJ open* 2018;8:e018788.
11. Stjärne P, Odebäck P, Ställberg B, Lundberg J, Olsson P. High costs and burden of illness in acute rhinosinusitis: real-life treatment patterns and outcomes in Swedish primary care. *Primary Care Respiratory Journal* 2012;21:174-9.
12. Babar-Craig H, Gupta Y, Lund VJ. British Rhinological Society audit of the role of antibiotics in complications of acute rhinosinusitis: a national prospective audit. *Rhinology* 2010;48:344-7.
13. Hansen FS, Hoffmans R, Georgalas C, Fokkens WJ. Complications of acute rhinosinusitis in The Netherlands. *Fam Pract* 2011;29:147-53.
14. Stol I D, K los sek JM, Barbaza MO. [Prospective study of 43 severe complications of acute rhinosinusitis]. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)* 2006;127:195-201.
15. van Gageldonk-Lafeber AB, Heijnen ML, Bartelds AI, Peters MF, van der Plas SM, Wilbrink B. A case-control study of acute respiratory tract infection in general practice patients in The Netherlands. *Clin Infect Dis* 2005;41:490-7.
16. Fairlie T, Shapiro DJ, Hersh AL, Hicks LA. National trends in visit rates and antibiotic prescribing for adults with acute sinusitis. *Arch Intern Med* 2012;172:1513-4.
17. Hoffmans R, Schermer T, van der Linde K, et al. Rhinosinusitis in morbidity registrations in Dutch General Practice: a retrospective case-control study. *BMC Fam Pract* 2015;16:120.
18. Finley CR, Chan DS, Garrison S, et al. What are the most common conditions in primary care? Systematic review. *Can Fam Physician* 2018;64:832-40.
19. Britt H MG, Henderson J, Bayram C, Harrison C, Valenti L, Pan Y, Charles J, Pollack AJ, Wong C, Gordon J. General practice activity in Australia 2015-16. Sydney: Sydney University Press, 2016.
20. Akkina SR, Novis SJ, Keshavarzi NR, Pynnonen MA. Academic institution pilot study shows far fewer diagnoses of sinusitis than reported nationally. *Laryngoscope Investig Otolaryngol* 2016;1:124-9.
21. Caini S, Spreeuwenberg P, Donker G, Korevaar J, Paget J. Climatic factors and long-term trends of influenza-like illness rates in The Netherlands, 1970-2016. *Environ Res* 2018;167:307-13.
22. Pouwels KB, Dolk FCK, Smith DRM, Robotham JV, Smieszek T. Actual versus 'ideal' antibiotic prescribing for common conditions in English primary care. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2018;73:19-26.
23. Dallas A, van Driel M, Morgan S, et al. Antibiotic prescribing for acute otitis media and acute sinusitis: a cross-sectional analysis of the ReCenT study exploring the habits of early career doctors in family practice. *Fam Pract* 2017;34:180-7.
24. Jorgensen LC, Friis Christensen S, Cordoba Currea G, Llor C, Bjerrum L. Antibiotic prescribing in patients with acute rhinosinusitis is not in agreement with European recommendations. *Scand J Prim Health Care* 2013;31:101-5.
25. Al-Hashel JY, Ahmed SF, Alroughani R, Goadsby PJ. Migraine misdiagnosis as a sinusitis, a delay that can last for many years. *The Journal of headache and pain* 2013;14:97.
26. Godley FA, Casiano RR, Mehle M, McGeeney B, Gottschalk C. Update on the diagnostic considerations for neurogenic nasal and sinus symptoms: A current review suggests adding a possible diagnosis of migraine. *Am J Otolaryngol* 2019;40:306-11.
27. Davies PTG, Lane RJM, Astbury T, Fontebasso M, Murphy J, Matharu M. The long and winding road: the journey taken by headache sufferers in search of help. *Prim Health Care Res Dev* 2019;20:e4.
28. Benninger MS, Ferguson BJ, Hadley JA, et al. Adult chronic rhinosinusitis: Definitions, diagnosis, epidemiology, and pathophysiology. *Otolaryngology - Head & Neck Surgery* 2003;129:S1-32.
29. Shapiro DJ, Gonzales R, Cabana MD, Hersh AL. National trends in visit rates and antibiotic prescribing for children with acute sinusitis. *Pediatrics* 2011;127:28-34.
30. Leung R, Almassian S, Kern R, Conley D, Tan B, Chandra R. Patient level decision making in recurrent acute rhinosinusitis: a costbenefit threshold for surgery. *Laryngoscope* 2013;123:11-6.
31. Bhattacharyya N, Grebner J, Martinson NG. Recurrent Acute Rhinosinusitis: Epidemiology and Health Care Cost Burden. *Otolaryngology--head and neck surgery* 2012;146:307-12.
32. Lee LN, Bhattacharyya N. Regional and specialty variations in the treatment of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2011;121:1092-7.
33. Costa ML, Psaltis AJ, Nayak JV, Hwang PH. Medical therapy vs surgery for recurrent acute rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2015;5:667-73.
34. Hirsch AG, Stewart WF, Sundaresan AS, et al. Nasal and sinus symptoms and chronic rhinosinusitis in a population-based sample. *Allergy* 2017;72:274-81.
35. Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH, et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016;6 Suppl 1:S22-S209.
36. Chee L, Graham SM, Carothers DG, Ballas ZK. Immune dysfunction in refractory sinusitis in a tertiary care setting. *Laryngoscope* 2001;111:233-5.
37. Wise MT, Hagaman DD. An immunological approach to chronic and recurrent sinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;15:10-7.
38. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol* 1999;92:34-48.
39. Carr TF, Koterba AP, Chandra R, et al. Characterization of specific antibody deficiency in adults with medically refractory chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2011;25:241-4.
40. Edwards E, Razvi S, Cunningham-Rundles C. IgA deficiency: clinical correlates and responses to pneumococcal vaccine. *Clin Immunol* 2004;111:93-7.
41. van Gageldonk-Lafeber AB, van der Sande MA, Heijnen ML, Peeters MF, Bartelds AI, Wilbrink B. Risk factors for acute respiratory tract infections in general practitioner patients in The Netherlands: a case-control study. *BMC Infect Dis* 2007;7:35.

42. Koskinen OM, Husman TM, Meklin TM, Nevalainen AI. The relationship between moisture or mould observations in houses and the state of health of their occupants. *Eur Respir J* 1999;14:1363-7.
43. Shaw Stewart PD. Seasonality and selective trends in viral acute respiratory tract infections q. 2016, 10.1016/j.mehy.2015.11.005.
44. De Sario M, Katsouyanni K, Michelozzi P. Climate change, extreme weather events, air pollution and respiratory health in Europe. *Eur Respir J*, 2013, 826-43.
45. Neumark T, Brudin L, Engstrom S, Molstad S. Trends in number of consultations and antibiotic prescriptions for respiratory tract infections between 1999 and 2005 in primary healthcare in Kalmar County, Southern Sweden. *Scand J Prim Health Care* 2009;27:18-24.
46. Rank MA, Wollan P, Kita H, Yawn BP. Acute exacerbations of chronic rhinosinusitis occur in a distinct seasonal pattern. *J Allergy Clin Immunol* 2010, 10.1016/j.jaci.2010.03.041.
47. Eccles R. An explanation for the seasonality of acute upper respiratory tract viral infections. *Acta Otolaryngol* 2002;122:183-91.
48. Rudmik L, Muzychuk A, Oddone Paolucci E, Mechor B. Chinook wind barosinusitis: an anatomic evaluation. *Am J Rhinol Allergy* 2009;23:e14-6.
49. Suonpaa J, Antila J. Increase of acute frontal sinusitis in southwestern Finland. *Scand J Infect Dis* 1990;22:563-8.
50. Bhattacharyya N. Air quality influences the prevalence of hay fever and sinusitis. *Laryngoscope* 2009;119:429-33.
51. Trevino RJ. Air pollution and its effect on the upper respiratory tract and on allergic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1996;114:239-41.
52. Zuskin E, Mustajbegovic J, Schachter EN, et al. Respiratory findings in pharmaceutical workers. *Am J Ind Med* 2004;46:472-9.
53. Jaakkola MS, Jaakkola JJ. Office equipment and supplies: a modern occupational health concern? *Am J Epidemiol* 1999;150:1223-8.
54. Duclos P, Sanderson LM, Lipsett M. The 1987 forest fire disaster in California: assessment of emergency room visits. *Arch Environ Health* 1990;45:53-8.
55. Kuiper JR, Hirsch AG, Bandeen-Roche K, et al. Prevalence, severity, and risk factors for acute exacerbations of nasal and sinus symptoms by chronic rhinosinusitis status. *Allergy* 2018;73:1244-53.
56. Dietz de Loos D, Lourijsen ES, Wildeman MAM, et al. Prevalence of chronic rhinosinusitis in the general population based on sinus radiology and symptomatology. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:1207-14.
57. Sugiura S, Yasue M, Uchida Y, et al. Prevalence and Risk Factors of MRI Abnormality Which Was Suspected as Sinusitis in Japanese Middle-Aged and Elderly Community Dwellers. *BioMed Research International* 2018;2018.
58. Alkire BC, Bhattacharyya N. An assessment of sinonasal anatomic variants potentially associated with recurrent acute rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2010;120:631-4.
59. Jain R, Stow N, Douglas R. Comparison of anatomical abnormalities in patients with limited and diffuse chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2013;3:493-6.
60. Loftus PA, Lin J, Tabae A. Anatomic variants of the paranasal sinuses in patients with recurrent acute rhinosinusitis. *International Forum of Allergy & Rhinology* 2016;6:328-33.
61. Bomeli SR, Branstetter Bft, Ferguson BJ. Frequency of a dental source for acute maxillary sinusitis. *Laryngoscope* 2009;119:580-4.
62. Mathew AL, Pai KM, Sholapurkar AA. Maxillary sinus findings in the elderly: a panoramic radiographic study. *J Contemp Dent Pract* 2009;10:E041-8.
63. Wuokko-Landén A, Blomgren K, Välimaa H. Acute rhinosinusitis-are we forgetting the possibility of a dental origin? A retrospective study of 385 patients. *Acta Otolaryngol* 2019, 10.1080/00016489.2019.1634837.
64. Khan A, Vandeplas G, Huynh TMT, et al. The Global Allergy and Asthma European Network (GALEN rhinosinusitis cohort: a large European cross-sectional study of chronic rhinosinusitis patients with and without nasal polyps. *Rhinology* 2019;57:32-42.
65. Schatz M, Zeiger RS, Chen W, Yang S-J, Corrao MA, Quinn VP. The burden of rhinitis in a managed care organization. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 2008;101:240-7.
66. Scadding G, Bousquet J, Bachert C, et al. Rhinology future trends: 2017 EUFOREA debate on allergic rhinitis. *Rhinology* 2019;57:49-56.
67. Mortz CG, Andersen KE, Poulsen LK, Kjaer HF, Broesby-Olsen S, Bindeslev-Jensen C. Atopic diseases and type I sensitization from adolescence to adulthood in an unselected population (TOACS) with focus on predictors for allergic rhinitis. *Allergy* 2019;74:308-17.
68. Leth-Moller KB, Skaaby T, Linneberg A. Allergic rhinitis and allergic sensitisation are still increasing among Danish adults. *Allergy* 2019, 10.1111/all.14046.
69. Wang XY, Ma TT, Wang XY, et al. Prevalence of pollen-induced allergic rhinitis with high pollen exposure in grasslands of northern China. *Allergy* 2018;73:1232-43.
70. Reitsma S, Subramaniam S, Fokkens WWJ, Wang Y. Recent developments and highlights in rhinitis and allergen immunotherapy. *Allergy* 2018;73:2306-13.
71. Savolainen S. Allergy in patients with acute maxillary sinusitis. *Allergy* 1989;44:116-22.
72. Ulanovski D, Barenboim E, Raveh E, Grossman A, Azaria B, Shpitzer T. Sinusitis in pilots of different aircraft types: is allergic rhinitis a predisposing factor? *Am J Rhinol* 2008;22:122-4.
73. Pant H, Ferguson BJ, Macardle PJ. The role of allergy in rhinosinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;17:232-8.
74. Lin SW, Wang YH, Lee MY, et al. Clinical spectrum of acute rhinosinusitis among atopic and nonatopic children in Taiwan. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2012;76:70-5.
75. Leo G, Incorvaia C, AC-TJo, 2018 u. Could seasonal allergy be a risk factor for acute rhinosinusitis in children? cambridgeorg.
76. Vlastos I, Athanasopoulos I, Mastronikolis NS, et al. Impaired mucociliary clearance in allergic rhinitis patients is related to a predisposition to rhinosinusitis. *Ear Nose Throat J* 2009;88:E17-9.
77. Tamashiro E, Xiong G, Anselmo-Lima WT, Kreindler JL, Palmer JN, Cohen NA. Cigarette smoke exposure impairs respiratory epithelial ciliogenesis. *Am J Rhinol Allergy* 2009;23:117-22.
78. De S, Leong SC, Fenton JE, Carter SD, Clarke RW, Jones AS. The effect of passive smoking on the levels of matrix metalloproteinase 9 in nasal secretions of children. *Am J Rhinol Allergy* 2011;25:226-30.
79. Bonham GS, Wilson RW. Children's health in families with cigarette smokers. *Am J Public Health* 1981;71:290-3.
80. Eyigor H, Basak S. [Evaluation of predisposing factors and bacteriologic agents in pediatric rhinosinusitis]. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg* 2005;15:49-55.
81. Zuskin E, Mustajbegovic J, Schachter EN, et al. Respiratory findings in mail carriers. *Int Arch Occup Environ Health* 2000;73:136-43.
82. Brook I. Effects of exposure to smoking on the microbial flora of children and their parents. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010;74:447-50.
83. Brook I, Gober AE. Effect of smoking cessation on the microbial flora. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;133:135-8.
84. Davis KS, Casey SE, Mulligan JK, Mulligan RM, Schlosser RJ, Atkinson C. Murine complement deficiency ameliorates acute cigarette smoke-induced nasal damage. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;143:152-8.
85. Pacheco-Galvan A, Hart SP, Morice AH. Relationship between gastro-oesophageal reflux and airway diseases: the airway reflux paradigm. *Arch Bronconeumol* 2011;47:195-203.



86. Flook EP, Kumar BN. Is there evidence to link acid reflux with chronic sinusitis or any nasal symptoms? A review of the evidence. *Rhinology* 2011;49:11-6.
87. Tan BK, Chandra RK, Pollak J, et al. Incidence and associated premorbid diagnoses of patients with chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1350-60.
88. Adams TB, Wharton CM, Quilter L, Hirsch T. The association between mental health and acute infectious illness among a national sample of 18- to 24-year-old college students. *J Am Coll Health* 2008;56:657-63.
89. Taylor G, McNeill A, Girling A, Farley A, Lindson-Hawley N, Aveyard P. Change in mental health after smoking cessation: Systematic review and meta-analysis. *BMJ (Online)* 2014;348.
90. Loughlin J, Poullos N, Napalkov P, Wegmuller Y, Monto AS. A study of influenza and influenza-related complications among children in a large US health insurance plan database. *Pharmacoeconomics* 2003;21:273-83.
91. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinol Suppl* 2012;23:3 p preceding table of contents, 1-298.
92. Eloy P, Poirrier AL, De Dorlodot C, Van Zele T, Watelet JB, Bertrand B. Actual concepts in rhinosinusitis: a review of clinical presentations, inflammatory pathways, cytokine profiles, remodeling, and management. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011;11:146-62.
93. Tan KS, Yan Y, Ong HH, Chow VTK, Shi L, Wang D-Y. Impact of Respiratory Virus Infections in Exacerbation of Acute and Chronic Rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2017;17:24.
94. Chuang C-Y, Kao C-L, Huang L-M, et al. Human bocavirus as an important cause of respiratory tract infection in Taiwanese children. *Journal of microbiology, immunology, and infection=Wei mian yu gan ran za zhi* 2011;44:323-7.
95. Braciale TJ, Sun J, Kim TS. Regulating the adaptive immune response to respiratory virus infection. *Nature Reviews Immunology* 2012;12:295-305.
96. Kolesnikova L, Heck S, Matrosovich T, Klenk H-D, Becker S, Matrosovich M. Influenza virus budding from the tips of cellular microvilli in differentiated human airway epithelial cells. *The Journal of general virology* 2013;94:971-6.
97. Tan KS, Ong HH, Yan Y, et al. In Vitro Model of Fully Differentiated Human Nasal Epithelial Cells Infected With Rhinovirus Reveals Epithelium-Initiated Immune Responses. *The Journal of infectious diseases* 2018;217:906-15.
98. Tan KS, Yan Y, Koh WLH, et al. Comparative Transcriptomic and Metagenomic Analyses of Influenza Virus-Infected Nasal Epithelial Cells From Multiple Individuals Reveal Specific Nasal-Initiated Signatures. *Front Microbiol* 2018;9:2685.
99. Greve JM, Davis G, Meyer AM, et al. The major human rhinovirus receptor is ICAM-1. *Cell* 1989;56:839-47.
100. Papi A, Johnston SL. Rhinovirus infection induces expression of its own receptor intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) via increased NF-kappaB-mediated transcription. *J Biol Chem* 1999;274:9707-20.
101. Lewis TC, Henderson TA, Carpenter AR, et al. Nasal cytokine responses to natural colds in asthmatic children. *Clin Exp Allergy* 2012;42:1734-44.
102. Medina RA, Garcia-Sastre A. Influenza A viruses: new research developments. *Nature reviews Microbiology* 2011;9:590-603.
103. Masaki T, Kojima T, Okabayashi T, et al. A nuclear factor- $\kappa$ B signaling pathway via protein kinase C  $\delta$  regulates replication of respiratory syncytial virus in polarized normal human nasal epithelial cells. *Mol Biol Cell* 2011;22:2144-56.
104. Lamb RA KR. Orthomyxoviridae: The viruses and their replication. In: Knipe DM HP, (ed). *Fields Virology* fourth edition. Philadelphia, 2001, 1487-531.
105. Sugrue RJ. Interactions between respiratory syncytial virus and the host cell: opportunities for antiviral strategies? *Expert Rev Mol Med* 2006;8:1-17.
106. Othumpangat S, Regier M, Piedimonte G. Nerve growth factor modulates human rhinovirus infection in airway epithelial cells by controlling ICAM-1 expression. *American Journal of Physiology Lung cellular and Molecular Physiology* 2012;302:L1057-66.
107. van Kempen M, Bachert C, Van Cauwenberge P. An update on the pathophysiology of rhinovirus upper respiratory tract infections. *Rhinology* 1999;37:97-103.
108. Suptawiwat O, Tantilipikorn P, Boonarkart C, et al. Enhanced Susceptibility of Nasal Polyp Tissues to Avian and Human Influenza Viruses. *PLoS One* 2010;5:e12973.
109. Matrosovich MN, Matrosovich TY, Gray T, Roberts NA, Klenk H-D. Human and avian influenza viruses target different cell types in cultures of human airway epithelium. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2004;101:4620-4.
110. Matrosovich M, Zhou N, Kawaoka Y, Webster R. The surface glycoproteins of H5 influenza viruses isolated from humans, chickens, and wild aquatic birds have distinguishable properties. *J Virol* 1999;73:1146-55.
111. Yan Y, Tan KS, Li C, et al. Human nasal epithelial cells derived from multiple subjects exhibit differential responses to H3N2 influenza virus infection in vitro. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2016;138:276-81.e15.
112. Aab A, Wirz O, van de Veen W, et al. Human rhinoviruses enter and induce proliferation of B lymphocytes. *Allergy* 2017;72:232-43.
113. Le T, Psaltis A, Tan LW, Wormald PJ. The efficacy of topical antibiofilm agents in a sheep model of rhinosinusitis. *Am J Rhinol* 2008;22:560-7.
114. Wang D-Y, Li Y, Yan Y, Li C, Shi L. Upper airway stem cells: understanding the nose and role for future cell therapy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2015;15:490.
115. Kast JI, McFarlane AJ, Globińska A, et al. Respiratory syncytial virus infection influences tight junction integrity. *Clin Exp Immunol* 2017;190:351-9.
116. Tian T, Zi X, Peng Y, et al. H3N2 influenza virus infection enhances oncostatin M expression in human nasal epithelium. *Exp Cell Res* 2018;371:322-9.
117. Yeo N-K, Jang YJ. Rhinovirus infection-induced alteration of tight junction and adherens junction components in human nasal epithelial cells. *The Laryngoscope* 2009, 10.1002/lary.20764:n/a-n/a.
118. Yan Y, Gordon WM, Wang D-Y. Nasal epithelial repair and remodeling in physical injury, infection, and inflammatory diseases. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;21:263-70.
119. Watelet JB, Van Zele T, Gjomarkaj M, et al. Tissue remodelling in upper airways: where is the link with lower airway remodelling? *Allergy* 2006;61:1249-58.
120. Clay CC, Reader JR, Gerriets JE, Wang TT, Harrod KS, Miller LA. Enhanced viral replication and modulated innate immune responses in infant airway epithelium following H1N1 infection. *J Virol* 2014;88:7412-25.
121. Wang Z, Wan Y, Qiu C, et al. Recovery from severe H7N9 disease is associated with diverse response mechanisms dominated by CD8+ T cells. *Nature Communications* 2015;6:6833.
122. Andres-Terre M, McGuire HM, Pouliot Y, et al. Integrated, Multi-cohort Analysis Identifies Conserved Transcriptional Signatures across Multiple Respiratory Viruses. *Immunity* 2015;43:1199-211.
123. Klinkhammer J, Schnepf D, Ye L, et al. IFN- $\lambda$  prevents influenza virus spread from the upper airways to the lungs and limits virus transmission. *eLife* 2018;7.
124. Huong TN, Yan Y, Jumat MR, et al. A sustained antiviral host response in respiratory syncytial virus infected human nasal epithelium does not prevent progeny virus production. *Virology* 2018;521:20-32.
125. Pedersen M, Sakakura Y, Winther B, Brofeldt S, Mygind N. Nasal mucociliary transport, number of ciliated cells, and beating pattern in naturally acquired common colds. *Eur J Respir Dis Suppl* 1983;128 (Pt 1):355-65.

126. Kuiken T, van den Hoogen BG, van Riel DAJ, et al. Experimental human metapneumovirus infection of cynomolgus macaques (*Macaca fascicularis*) results in virus replication in ciliated epithelial cells and pneumocytes with associated lesions throughout the respiratory tract. *Am J Pathol* 2004;164:1893-900.
127. Lopez-Souza N, Favoretto S, Wong H, et al. In vitro susceptibility to rhinovirus infection is greater for bronchial than for nasal airway epithelial cells in human subjects. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2009;123:1384-90.e2.
128. Smith CM, Kulkarni H, Radhakrishnan P, et al. Ciliary dyskinesia is an early feature of respiratory syncytial virus infection. *The European Respiratory Journal* 2014;43:485-96.
129. Juma t MR, Yan Y, Ravi LI, et al. Morphogenesis of respiratory syncytial virus in human primary nasal ciliated epithelial cells occurs at surface membrane microdomains that are distinct from cilia. *Virology* 2015;484:395-411.
130. Raphael GD, Baraniuk JN, Kaliner MA. How and why the nose runs. *The Journal of allergy and clinical immunology* 1991;87:457-67.
131. Hoggard M, Wagner Mackenzie B, Jain R, Taylor MW, Biswas K, Douglas RG. Chronic Rhinosinusitis and the Evolving Understanding of Microbial Ecology in Chronic Inflammatory Mucosal Disease. *Clin Microbiol Rev* 2017;30:321-48.
132. Naclerio RM, Proud D, Lichtenstein LM, et al. Kinins are generated during experimental rhinovirus colds. *J Infect Dis* 1988;157:133-42.
133. Linden M, Greiff L, Andersson M, et al. Nasal cytokines in common cold and allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 1995;25:166-72.
134. Yuta A, Doyle WJ, Gaumont E, et al. Rhinovirus infection induces mucus hypersecretion. *Am J Physiol* 1998;274:L1017-23.
135. Villenave R, Thavagnanam S, Sarlang S, et al. In vitro modeling of respiratory syncytial virus infection of pediatric bronchial epithelium, the primary target of infection in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109:5040-5.
136. Baños-Lara MDR, Piao B, Guerrero-Plata A. Differential mucin expression by respiratory syncytial virus and human metapneumovirus infection in human epithelial cells. *Mediators Inflamm* 2015;2015:347292.
137. Baos SC, Phillips DB, Wildling L, McMaster TJ, Berry M. Distribution of sialic acids on mucins and gels: a defense mechanism. *Biophys J* 2012;102:176-84.
138. Cohen M, Zhang X-Q, Senaati HP, et al. Influenza A penetrates host mucus by cleaving sialic acids with neuraminidase. *Viol J* 2013;10:321.
139. Morris DE, Cleary DW, Clarke SC. Secondary Bacterial Infections Associated with Influenza Pandemics. *Front Microbiol* 2017;8:1041.
140. Gipson IK, Spurr-Michaud S, Tisdale A, Menon BB. Comparison of the transmembrane mucins MUC1 and MUC16 in epithelial barrier function. *PLoS One* 2014;9:e100393.
141. Kim KC. Role of epithelial mucins during airway infection. *Pulm Pharmacol Ther* 2012;25:415-9.
142. Dhar P, McAuley J. The Role of the Cell Surface Mucin MUC1 as a Barrier to Infection and Regulator of Inflammation. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 2019;9.
143. McAuley JL, Corcilius L, Tan H-X, Payne RJ, McGuckin MA, Brown LE. The cell surface mucin MUC1 limits the severity of influenza A virus infection. *Mucosal Immunol* 2017;10:1581-93.
144. de Bentzmann S, Polette M, Zahm JM, et al. *Pseudomonas aeruginosa* virulence factors delay airway epithelial wound repair by altering the actin cytoskeleton and inducing overactivation of epithelial matrix metalloproteinase-2. *Laboratory Investigation; Journal of Technical Methods and Pathology* 2000;80:209-19.
145. Passariello C, Schippa S, Conti C, et al. Rhinoviruses promote internalisation of *Staphylococcus aureus* into non-fully permissive cultured pneumocytes. *Microbes Infect* 2006;8:758-66.
146. van Cauwenberge P, Ingels K. Effects of viral and bacterial infection on nasal and sinus mucosa. *Acta Otolaryngol* 1996;116:316-21.
147. Min J-Y, Shin S-H, Kwon HJ, Jang YJ. Levocetirizine inhibits rhinovirus-induced bacterial adhesion to nasal epithelial cells through down-regulation of cell adhesion molecules. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2012;108:44-8.
148. Wang JH, Lee SH, Kwon HJ, Jang YJ. Clarithromycin inhibits rhinovirus-induced bacterial adhesions to nasal epithelial cells. *Laryngoscope* 2010;120:193-9.
149. Wang JH, Kwon HJ, Jang YJ. Rhinovirus enhances various bacterial adhesions to nasal epithelial cells simultaneously. *Laryngoscope* 2009;119:1406-11.
150. Jang YJ, Lee Y-H, Shin S-H. Rhinovirus-infected nasal polyp epithelial cells: effect on the activation and migration of eosinophils by airborne fungi. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2010;104:434-9.
151. Mahdavinia M, Keshavarzian A, Tobin MC, Landay AL, Schleimer RP. A comprehensive review of the nasal microbiome in chronic rhinosinusitis (CRS). *Clinical and experimental allergy : Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 2016;46:21-41.
152. Vareille M, Kieninger E, Edwards MR, Regamey N. The airway epithelium: soldier in the fight against respiratory viruses. *Clin Microbiol Rev* 2011;24:210-29.
153. Kudva A, Scheller EV, Robinson KM, et al. Influenza A inhibits Th17-mediated host defense against bacterial pneumonia in mice. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)* 2011;186:1666-74.
154. Diavatopoulos DA, Short KR, Price JT, et al. Influenza A virus facilitates *Streptococcus pneumoniae* transmission and disease. *FASEB Journal* 2010;24:1789-98.
155. Marks LR, Davidson BA, Knight PR, Hakansson AP. Interkingdom signaling induces *Streptococcus pneumoniae* biofilm dispersion and transition from asymptomatic colonization to disease. *mBio* 2013;4.
156. Deng Y, Yan Y, Tan KS, et al. MicroRNA-146a induction during influenza H3N2 virus infection targets and regulates TRAF6 levels in human nasal epithelial cells (hNECs). *Exp Cell Res* 2017;352:184-92.
157. Grainge CL, Davies DE. Epithelial injury and repair in airways diseases. *Chest* 2013;144:1906-12.
158. Luukkainen A, Puan KJ, Yusof N, et al. A Co-culture Model of PBMC and Stem Cell Derived Human Nasal Epithelium Reveals Rapid Activation of NK and Innate T Cells Upon Influenza A Virus Infection of the Nasal Epithelium. *Front Immunol* 2018;9:2514.
159. Cui L, Zheng D, Lee YH, et al. Metabolomics Investigation Reveals Metabolite Mediators Associated with Acute Lung Injury and Repair in a Murine Model of Influenza Pneumonia. *Sci Rep* 2016;6:26076.
160. Ivan FX, Rajapakse JC, Welsch RE, et al. Differential pulmonary transcriptomic profiles in murine lungs infected with low and highly virulent influenza H3N2 viruses reveal dysregulation of TREM1 signaling, cytokines, and chemokines. *Functional & integrative genomics* 2012;12:105-17.
161. Ivan FX, Tan KS, Phoon MC, et al. Neutrophils infected with highly virulent influenza H3N2 virus exhibit augmented early cell death and rapid induction of type I interferon signaling pathways. *Genomics* 2013;101:101-12.
162. Li N, Parrish M, Chan TK, et al. Influenza infection induces host DNA damage and dynamic DNA damage responses during tissue regeneration. *Cell Mol Life Sci* 2015;72:2973-88.
163. Raval F, Nikolajczyk BS. The Bidirectional Relationship between Metabolism and Immune Responses. *Discoveries* 2013;1:e6.
164. Thomas M, Yawn BP, Price D, Lund V, Mullol J, Fokkens W. EPOS Primary Care Guidelines: European Position Paper on the Primary Care Diagnosis and Management of Rhinosinusitis and Nasal Polypos 2007 - a summary. *Prim Care Respir J* 2008;17:79-89.
165. Steurer J, Held U, Bachmann LM, Holzmann D, Ott P, Miettinen OS. Clinical diagnosis of acute bacterial rhinosinusitis, typical of experts. *J Eval Clin Pract* 2009;15:614-9.
166. Ashworth M, Charlton J, Ballard K, Latinovic R, Gulliford M. Variations in antibiotic prescribing and consultation rates for acute respiratory infection in UK general practices 1995-2000. *Br J Gen Pract* 2005;55:603-8.

167. Hansen JG. Management of acute rhinosinusitis in Danish general practice: a survey. *Clin Epidemiol* 2011;3:213-6.
168. Meltzer EO, Hamilos DL. Rhinosinusitis diagnosis and management for the clinician: a synopsis of recent consensus guidelines. *Mayo Clin Proc* 2011;86:427-43.
169. Desrosiers M, Evans GA, Keith PK, et al. Canadian clinical practice guidelines for acute and chronic rhinosinusitis. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;40 Suppl 2:S99-193.
170. Klossek JM, Mesbah K. Presentation and treatment of acute maxillary sinusitis in general practice: a French observational study. *Rhinology* 2011;49:84-9.
171. Hoffmans R, Schermer T, van Weel C, Fokkens W. Management of rhinosinusitis in Dutch general practice. *Prim Care Respir J* 2011;20:64-70.
172. McQuillan L, Crane LA, Kempe A. Diagnosis and management of acute sinusitis by pediatricians. *Pediatrics* 2009;123:e193-8.
173. Piatt JH, Jr. Intracranial suppuration complicating sinusitis among children: an epidemiological and clinical study. *J Neurosurg Pediatr* 2011;7:567-74.
174. Kristo A, Uhari M. Timing of rhinosinusitis complications in children. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:769-71.
175. Hicks CW, Weber JG, Reid JR, Moodley M. Identifying and managing intracranial complications of sinusitis in children: a retrospective series. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:222-6.
176. Wang DY, Wardani RS, Singh K, et al. A survey on the management of acute rhinosinusitis among Asian physicians. *Rhinology* 2011;49:264-71.
177. Dykewicz MS. 7. Rhinitis and sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:S520-9.
178. Berg O, Carenfelt C. Analysis of symptoms and clinical signs in the maxillary sinus empyema. *Acta Otolaryngol* 1988;105:343-9.
179. Williams Jr. JW, Simel DL, Roberts L, Samsa GP. Clinical evaluation for sinusitis. Making the diagnosis by history and physical examination. *Ann Intern Med* 1992;117:705-10.
180. Spector S. Parameters for the diagnosis and management of sinusitis *J Allergy Clin Immunol* 1998;dec:107-44.
181. Damm M, Quante G, Jungehuelsing M, Stennert E. Impact of functional endoscopic sinus surgery on symptoms and quality of life in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2002;112:310-5.
182. Benninger MS, Senior BA. The development of the Rhinosinusitis Disability Index. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;123:1175-9.
183. Metson RB, Gliklich RE. Clinical outcomes in patients with chronic sinusitis. *Laryngoscope* 2000;110:24-8.
184. Ebell MH, McKay B, Dale A, Guilbault R, Ermias Y. Accuracy of Signs and Symptoms for the Diagnosis of Acute Rhinosinusitis and Acute Bacterial Rhinosinusitis. *Ann Fam Med* 2019;17:164-72.
185. Hansen JG, Hojbjerg T, Rosborg J. Symptoms and signs in culture-proven acute maxillary sinusitis in a general practice population. *APMIS* 2009;117:724-9.
186. Lindbaek M, Hjortdahl P, Johnsen UL. Use of symptoms, signs, and blood tests to diagnose acute sinus infections in primary care: comparison with computed tomography. *Fam Med* 1996;28:183-8.
187. Ebell MH, McKay B, Guilbault R, Ermias Y. Diagnosis of acute rhinosinusitis in primary care: a systematic review of test accuracy. *Br J Gen Pract* 2016;66:e612-e32.
188. Hansen JG, Lund E. The association between paranasal computerized tomography scans and symptoms and signs in a general practice population with acute maxillary sinusitis. *APMIS* 2011;119:44-8.
189. Hansen JG, Schmidt H, Rosborg J, Lund E. Predicting acute maxillary sinusitis in a general practice population. *BMJ* 1995;311:233-6.
190. Dilger AE, Peters AT, Wunderink RG, et al. Procalcitonin as a Biomarker in Rhinosinusitis: A Systematic Review. *American Journal of Rhinology & Allergy* 2018;33:103-12.
191. Gwaltney Jr. JM, Gwaltney. Rhinovirus infection of the normal human airway. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:9. 192. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:466-76.
193. Kasapoglu F, Coskun H, Ozmen OA, Akalin H, Ener B. Acute invasive fungal rhinosinusitis: evaluation of 26 patients treated with endonasal or open surgical procedures. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;143:614-20.
194. Suslu AE, Ogretmenoglu O, Suslu N, Yucel OT, Onerci TM. Acute invasive fungal rhinosinusitis: our experience with 19 patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009;266:77-82.
195. Marshall AH, Jones NS, Robertson IJ. CSF rhinorrhoea: the place of endoscopic sinus surgery. *Br J Neurosurg* 2001;15:8-12.
196. Padua FG, Bezerra TF, Voegels RL, Bento RF. The efficacy of functional endoscopic sinus surgery in the evolution of fever of unknown origin in ICU patients. *Acta Otolaryngol* 2011;131:166-72.
197. Jardim Vieira FM, Nunes da Silva R, Stefanini R, et al. Safety of sphenoid aspiration for diagnosis and treatment of intensive care unit rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2010;24:389-91.
198. Kenealy T, Arroll B. Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013:CD000247.
199. Hayward G, Thompson MJ, Perera R, Del Mar CB, Glasziou PP, Heneghan CJ. Corticosteroids for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2016.
200. De Sutter AI, Saraswat A, van Driel ML. Antihistamines for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD009345.
201. Deckx L, De Sutter AI, Guo L, Mir NA, van Driel ML. Nasal decongestants in monotherapy for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;10:CD009612.
202. Li S, Yue J, Dong BR, Yang M, Lin X, Wu T. Acetaminophen (paracetamol) for the common cold in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013:CD008800.
203. Kim SY, Chang YJ, Cho HM, Hwang YW, Moon YS. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD006362.
204. De Sutter AI, van Driel ML, Kumar AA, Lesslar O, Skrt A. Oral antihistamine-decongestant-analgesic combinations for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2012:CD004976.
205. AlBalawi ZH, Othman SS, Alfaleh K. Intranasal ipratropium bromide for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6:CD008231.
206. King D, Mitchell B, Williams CP, Spurling GK. Saline nasal irrigation for acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD006821.
207. Singh AK, Gupta P, Verma N, et al. Fungal rhinosinusitis: Microbiological and histopathological perspective. *J Clin Diagnostic Res* 2017;11:DC10-DC2.
208. Quick M. Cochrane commentary: Probiotics for prevention of acute upper respiratory infection. *Explore: The Journal of Science and Healing* 2015;11:418-20.
209. Hemila H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2013:CD000980.
210. Quidel S, Gomez E, Bravo-Soto G, Ortigoza A. What are the effects of vitamin C on the duration and severity of the common cold? *Medwave* 2018;18:e7261.
211. Gomez E, Quidel S, Bravo-Soto G, Ortigoza A. Does vitamin C prevent the common cold? *Medwave* 2018;18:e7235.
212. Ran L, Zhao W, Wang J, et al. Extra Dose of Vitamin C Based on a Daily Supplementation Shortens the Common Cold: A Meta-Analysis of 9 Randomized Controlled Trials. *BioMed Research International* 2018;2018:1837634.
213. Vorilhon P, Arpajou B, Vaillant Roussel H, Merlin E, Pereira B, Cabailot A. Efficacy of vitamin C for the prevention and treatment of upper respiratory tract infection. A metaanalysis in children. *Eur J Clin Pharmacol* 2018;21:21.

214. Simancas-Racines D, Franco JV, Guerra CV, Felix ML, Hidalgo R, Martinez-Zapata MJ. Vaccines for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;2017.
215. Lee HK, Hwang IH, Kim SY, Pyo SY. The effect of exercise on prevention of the common cold: a meta-analysis of randomized controlled trial studies. *Korean Journal of Family Medicine* 2014;35:119-26.
216. Karsch-Volk M, Barrett B, Kiefer D, Bauer R, Ardjomand-Woelkart K, Linde K. Echinacea for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;CD000530.
217. Singh M, Das RR. Zinc for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;2013:CD001364.
218. Hemila H, Petrus EJ, Fitzgerald JT, Prasad A. Zinc acetate lozenges for treating the common cold: an individual patient data metaanalysis. *Br J Clin Pharmacol* 2016;82:1393-8.
219. Hemila H, Fitzgerald JT, Petrus EJ, Prasad A. Zinc Acetate Lozenges May Improve the Recovery Rate of Common Cold Patients: An Individual Patient Data Meta- Analysis. *Open Forum Infectious Diseases* 2017;4:ofx059.
220. Koch AK, Klose P, Lauche R, et al. [A Systematic Review of Phytotherapy for Acute Rhinosinusitis]. *Forschende Komplementarmedizin* (2006) 2016;23:165-9.
221. Jund R, Mondigler M, Steindl H, Stammer H, Stierna P, Bachert C. Clinical efficacy of a herbal drug combination in acute viral rhinosinusitis. *MMW fortschritte der medizin* 2015;157:6-11.
222. Jund R, Mondigler M, Steindl H, Stammer H, Stierna P, Bachert C. Clinical efficacy of a dry extract of five herbal drugs in acute viral rhinosinusitis. *Rhinology* 2012;50:417-26.
223. Vishnyakov VV, Sinkov DE. Herbal medicine as add-on therapy in acute Rhinosinusitis: results of an open randomized cohort study with the herbal combination Sinupret. *Zeitschrift fur phytotherapie* 2013;34:262-5.
224. Popovich VI, Koshel IV. Sinupret as add-on therapy to saline irrigation for children with acute Post-Viral Rhinosinusitis. *Clinical Phytoscience* 2017;3.
225. Kehrl W, Sonnemann U, Dethlefsen U. Therapy for acute nonpurulent rhinosinusitis with cineole: results of a doubleblind, randomized, placebo-controlled trial. *Laryngoscope* 2004;114:738-42.
226. Tesche S, Metternich F, Sonnemann U, Engelke JC, Dethlefsen U. The value of herbal medicines in the treatment of acute nonpurulent rhinosinusitis. Results of a doubleblind, randomised, controlled trial. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008;265:1355-9.
227. Cáceres DD, Hancke JL, Burgos RA, S, berg F, Wikman GK. Use of visual analogue scale measurements (VAS) to asses the effectiveness of standardized *Andrographis paniculata* extract SHA-10 in reducing the symptoms of common cold. A randomized double blind-placebo study. *Phytomedicine* 1999;6:217-23.
228. Gabrielian ES, Shukarian AK, Goukasova GI, et al. A double blind, placebo-controlled study of *Andrographis paniculata* fixed combination Kan Jang in the treatment of acute upper respiratory tract infections including sinusitis. *Phytomedicine* 2002;9:589-97.
229. Hawkins J, Baker C, Cherry L, Dunne E. Black elderberry (*Sambucus nigra*) supplementation effectively treats upper respiratory symptoms: A meta-analysis of randomized, controlled clinical trials. *Complement Ther Med* 2019;42:361-5.
230. Lund VJ, Grouin JM, Eccles R, Bouter C, Chabolle F. Efficacy of fusafungine in acute rhinopharyngitis: a pooled analysis. *Rhinology* 2004;42:207-12.
231. Fokkens WJJ, Lund VJJ, Mullol J, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology* 2012;50:1-12.
232. Lindbaek M, Hjortdahl P, Johnsen UL. Randomised, double blind, placebo controlled trial of penicillin V and amoxycillin in treatment of acute sinus infections in adults. *BMJ (clinical research ed)* 1996;313:325-9.
233. Hadley JA, Mösges R, Desrosiers M, Haverstock D, van Veenhuyzen D, Herman- Gnjidic Z. Moxifloxacin five-day therapy versus placebo in acute bacterial rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2010;120:1057-62.
234. Høsoien E, Lund AB, Vasseljen O. Similar effect of therapeutic ultrasound and antibiotics for acute bacterial rhinosinusitis: a randomised trial. *J Physiother* 2010;56:29-32.
235. Wald ER, Nash D, Eickhoff J. Effectiveness of amoxicillin/clavulanate potassium in the treatment of acute bacterial sinusitis in children. *Pediatrics* 2009;124:9-15.
236. Ragab A, Farahat T, Al-Hendawy G, Samaka R, Ragab S, El-Ghobashy A. Nasal saline irrigation with or without systemic antibiotics in treatment of children with acute rhinosinusitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2015;79:2178-86.
237. Garbutt JM, Banister C, Spitznagel E, Piccirillo JF. Amoxicillin for acute rhinosinusitis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012;307:685-92.
238. Meltzer EO, Bachert C, Staudinger H. Treating acute rhinosinusitis: comparing efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray, amoxicillin, and placebo. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:1289-95.
239. Merenstein D, Whittaker C, Chadwell T, Wegner B, D'Amico F. Are antibiotics beneficial for patients with sinusitis complaints? A randomized double-blind clinical trial. *J Fam Pract* 2005;54:144-51.
240. Haye R, Lingaas E, Høivik HO, Odegård T. Azithromycin versus placebo in acute infectious rhinitis with clinical symptoms but without radiological signs of maxillary sinusitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998;17:309-12.
241. Lindbaek M, Kaastad E, Dølvik S, Johnsen U, Laerum E, Hjortdahl P. Antibiotic treatment of patients with mucosal thickening in the paranasal sinuses, and validation of cut-off points in sinus CT. *Rhinology* 1998;36:7-11.
242. Stalman W, van Essen GA, van der Graaf Y, de Melker RA. The end of antibiotic treatment in adults with acute sinusitis-like complaints in general practice? A placebocontrolled double-blind randomized doxycycline trial. *Br J Gen Pract* 1997;47:794-9.
243. van Buchem F L, Knottnerus JA, Schrijnemaekers VJ, et al. Primary-carebased randomised placebo-controlled trial of antibiotic treatment in acute maxillary sinusitis. *Lancet* 1997;349:683-7.
244. Garbutt JM, Goldstein M, Gellman E, Shannon W, Littenberg B. A randomized, placebo-controlled trial of antimicrobial treatment for children with clinically diagnosed acute sinusitis. *Pediatrics* 2001;107:619-25.
245. Kristo A, Uhari M, Luotonen J, Ilkko E, Koivunen P, Alho OP. Cefuroxime axetil versus placebo for children with acute respiratory infection and imaging evidence of sinusitis: a randomized, controlled trial. *Acta Paediatr* 2005;94:1208-13.
246. Khoshdel A, Panahande GR, Noorbakhsh MK, Malek Ahmadi MR, Lotfizadeh M, Parvin N. A comparison of the efficacy of amoxicillin and nasal irrigation in treatment of acute sinusitis in children. *Korean J Pediatr* 2014;57:479-83.
247. Bell BG, Schellevis F, Stobberingh E, Goossens H, Pringle M. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infect Dis* 2014;14:13.
248. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005;365:579-87.
249. Dolk FCK, Pouwels KB, Smith DRM, Robotham JV, Smieszek T. Antibiotics in primary care in England: which antibiotics are prescribed and for which conditions? *J Antimicrob Chemother* 2018;73:ii2-ii10.
250. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2013 data: European Centre for Disease Prevention and Control, 2014.
251. Summary of the latest data on antibiotic consumption in the European Union. 2017. [https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/Final\\_2017\\_EAAD\\_ESAC-Net\\_Summary-edited%20-%20 FINALwith%20 erratum.pdf](https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/Final_2017_EAAD_ESAC-Net_Summary-edited%20-%20FINALwith%20erratum.pdf).
252. Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, Mant D, Hay AD. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *Bmj* 2010;340:c2096.
253. Cordoba G, Siersma V, Lopez-Valcarcel B, et al. Prescribing style and variation in antibiotic prescriptions for sore throat: crosssectional study across six countries. *BMC Fam Pract* 2015;16:7.

254. Lemiengre MB, Verbakel JY, Colman R, et al. Reducing inappropriate antibiotic prescribing for children in primary care: a cluster randomised controlled trial of two interventions. *Br J Gen Pract* 2018;68:e204-e10.
255. Vervloet M, Meulepas MA, Cals JWL, Eimers M, Van Der Hoek LS, Van Dijk L. Reducing antibiotic prescriptions for respiratory tract infections in family practice: results of a cluster randomized controlled trial evaluating a multifaceted peer-group-based intervention. *Npj primary care respiratory medicine* 2016;26.
256. van der Velden AW, Kuyvenhoven MM, Verheij TJM. Improving antibiotic prescribing quality by an intervention embedded in the primary care practice accreditation: The ARTI4 randomized trial. *J Antimicrob Chemother* 2016;71:257-63.
257. Rebnord IK, Svik H, Batman Mjelle A, Hunskaar S. Out-of-hours antibiotic prescription after screening with C reactive protein: a randomised controlled study. *BMJ open* 2016;6.
258. Persell SD, Doctor JN, Friedberg MW, et al. Behavioral interventions to reduce inappropriate antibiotic prescribing: a randomized pilot trial. *BMC Infect Dis* 2016;16:373.
259. Meeker D, Linder JA, Fox CR, et al. Effect of Behavioral Interventions on Inappropriate Antibiotic Prescribing Among Primary Care Practices: a Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;315:562-70.
260. Keith PK, Dymek A, Pfaar O, et al. Fluticasone furoate nasal spray reduces symptoms of uncomplicated acute rhinosinusitis: a randomised placebo-controlled study. *Prim Care Respir J* 2012;21:267-75.
261. Melitzer EO, Gates D, Bacher T C. Mometasone furoate nasal spray increases the number of minimal-symptom days in patients with acute rhinosinusitis. *Annals of allergy, asthma and immunology* 2012;108:275-9.
262. Williamson IG, Rumsby K, Bengt S, et al. Antibiotics and topical nasal steroid for treatment of acute maxillary sinusitis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;298:2487-96.
263. Bachert C, Meltzer EO. Effect of mometasone furoate nasal spray on quality of life of patients with acute rhinosinusitis. *Rhinology* 2007;45:190-6.
264. Dolor RJ, Witsell DL, Hellkamp AS, Williams JW, Califf RM, Simel DL. Comparison of cefuroxime with or without intranasal fluticasone for the treatment of rhinosinusitis. The CAFFS Trial: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;286:3097-105.
265. Nayak AS, Settignano GA, Pedinoff A, et al. Effective dose range of mometasone furoate nasal spray in the treatment of acute rhinosinusitis. *Annals of allergy, asthma & immunology* 2002;89:271-8.
266. Meltzer EO, Charous BL, Busse WW, Zinreich SJ, Lorber RR, Danzig MR. Added relief in the treatment of acute recurrent sinusitis with adjunctive mometasone furoate nasal spray. The Nasonex Sinusitis Group. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:630-7.
267. Svensson J, Lundberg J, Olsson P, Stjerne P, Tennvall GR. Cost-effectiveness of mometasone furoate nasal spray in the treatment of acute rhinosinusitis. *Primary Care Respiratory Journal* 2012;21:412-8.
268. Rahmati MB, Mohebi S, Shahmohammadi S, Rezaei MS. Fluticasone nasal spray as an adjunct to Amoxicillin for acute sinusitis in children: a randomized controlled trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17:3068-72.
269. Barlan IB, Erkan E, Bakir M, Berrak S, Basaran MM. Intranasal budesonide spray as an adjunct to oral antibiotic therapy for acute sinusitis in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;78:598-601.
270. Venekamp RP, Thompson MJ, Hayward G, et al. Systemic corticosteroids for acute sinusitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2014.
271. Venekamp RP, Bonten MJ, Rovers MM, Verheij TJ, Sachs AP. Systemic corticosteroid monotherapy for clinically diagnosed acute rhinosinusitis: a randomized controlled trial. *CMAJ : Canadian Medical Association Journal* 2012;184:E751-7.
272. Ratau NP, Snyman JR, Swanepoel C. Shortcourse, low-dose oral betamethasone as an adjunct in the treatment of acute infective sinusitis: a comparative study with placebo. *Clin Drug Investig* 2004;24:577-82.
273. Klossek JM, Desmots-Gohler C, Deslandes B, et al. Treatment of functional signs of acute maxillary rhinosinusitis in adults: Efficacy and tolerance of administration of oral prednisone for 3 days. [French]. *Presse Med* 2004;33:303-9.
274. Gehanno P, Beauvillain C, Bobin S, et al. Short therapy with amoxicillin-clavulanate and corticosteroids in acute sinusitis: results of a multicentre study in adults. *Scand J Infect Dis* 2000;32:679-84.
275. McCormick DP, John SD, Swischuk LE, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of decongestant-antihistamine for the treatment of sinusitis in children. *Clin Pediatr (Phila)* 1996;35:457-60.
276. Braun JJ, Alabert JP, Michel FB, et al. Adjunct effect of loratadine in the treatment of acute sinusitis in patients with allergic rhinitis. *Allergy* 1997;52:650-5.
277. Inanli S, Ozturk O, Korkmaz M, Tutkun A, Batman C. The effects of topical agents of fluticasone propionate, oxymetazoline, and 3% and 0.9% sodium chloride solutions on mucociliary clearance in the therapy of acute bacterial rhinosinusitis in vivo. *Laryngoscope* 2002;112:320-5.
278. Adam P, Stiffman M, Blake Jr. RL, P A, M S, Blake RL J. A clinical trial of hypertonic saline nasal spray in subjects with the common cold or rhinosinusitis. *Arch Fam Med* 1998;7:39-43.
279. Rabago D, Zgierska A, Mundt M, Barrett B, Bobula J, Maberry R. Efficacy of daily hypertonic saline nasal irrigation among patients with sinusitis: a randomized controlled trial. *J Fam Pract* 2002;51:1049-55.
280. Gelardi M, Mezzoli A, Fiorella ML, Carbonara M, Di Gioacchino M, Ciprandi G. Nasal irrigation with lavonase as ancillary treatment of acute rhinosinusitis: a pilot study. *J Biol Regul Homeost Agents* 2009;23:79-84.
281. Little P, Moore M, Kelly J, et al. Ibuprofen, paracetamol, and steam for patients with respiratory tract infections in primary care: pragmatic randomised factorial trial. *BMJ : British Medical Journal* 2013;347:f6041.
282. Little P, Stuart B, Mullee M, et al. Effectiveness of steam inhalation and nasal irrigation for chronic or recurrent sinus symptoms in primary care: a pragmatic randomized controlled trial. *CMAJ* 2016;188:940-9.
283. Gomez Barreto D, De la Torre C, Alvarez A, et al. Safety and efficacy of OM-85-BV plus amoxicillin/clavulanate in the treatment of subacute sinusitis and in the prevention of recurrent infections in children: Seguridad Y Eficacia De Om-85-Bv Mas Amoxicilina/ Clavulanato En El Tratamiento De La Sinusitis S. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1998;26:17-22.
284. Friese KH, Zabalotnyi DI. Homeopathy in acute rhinosinusitis. A double-blind, placebo controlled study shows the efficiency and tolerability of a homeopathic combination remedy. [German]. *HNO* 2007;55:271-7.
285. Zabolotnyi DI, Kneis KC, Richardson A, et al. Efficacy of a complex homeopathic medication (Sinfrontal) in patients with acute maxillary sinusitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial. *Explore (new york, NY)* 2007;3:98-109.
286. Kneis KC, Gandjour A. Economic evaluation of Sinfrontal in the treatment of acute maxillary sinusitis in adults. *Applied health economics and health policy* 2009;7:181-91.
287. Ponikau JU, Hamilos DL, Barreto A, et al. An exploratory trial of *Cyclamen europaeum* extract for acute rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2012;122:1887-92.
288. Federspil P, Wulkow R, Zimmermann T. Effects of standardized Myrtol in therapy of acute sinusitis—results of a double-blind, randomized multicenter study compared with placebo. *Laryngorhinootologie* 1997;76:23-7.
289. Neubauer N, Mährz RW. Placebo-controlled, randomized double-blind clinical trial with Sinupret sugar coated tablets on the basis of a therapy with antibiotics and decongestant nasal drops in acute sinusitis. *Phytomedicine* 1994;1:177-81.

290. Pfaar O, Mullol J, Anders C, Hormann K, Klimek L. Cyclamen europaeum nasal spray, a novel phytotherapeutic product for the management of acute rhinosinusitis: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Rhinology* 2012;50:37-44.
291. Bachert C, Schapowal A, Funk P, Kieser M. Treatment of acute rhinosinusitis with the preparation from *Pelargonium sidoides* EPs 7630: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rhinology* 2009;47:51-8.
292. Timmer A, Gunther J, Rucker G, Motschall E, Antes G, Kern WV. *Pelargonium sidoides* extract for acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD006323.
293. Passali D, Loglisci M, Passali GC, Cassano P, Rodriguez HA, Bellussi LM. A prospective open-label study to assess the efficacy and safety of a herbal medicinal product (Sinupret) in patients with acute rhinosinusitis. *ORL; Journal for Oto-rhino-laryng and its Related Specialties* 2015;77:27-32.
294. Demicheli V, Jefferson T, Al-Ansary LA, Ferroni E, Rivetti A, Di Pietrantonj C. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2014.
295. Myint TT, Madhava H, Balmer P, et al. The impact of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease: a literature review. *Adv Ther* 2013;30:127-51.
296. Benninger MS. Acute bacterial rhinosinusitis and otitis media: changes in pathogenicity following widespread use of pneumococcal conjugate vaccine. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;138:274-8.
297. Brook I, Gober AE. Frequency of recovery of pathogens from the nasopharynx of children with acute maxillary sinusitis before and after the introduction of vaccination with the 7-valent pneumococcal vaccine. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2007;71:575-9.
298. Marom T, Alvarez-Fernandez PE, Jennings K, Patel JA, McCormick DP, Chonmaitree T. Acute bacterial sinusitis complicating viral upper respiratory tract infection in young children. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33:803-8.
299. Ciofalo A, de Vincentiis M, Zambetti G, et al. Olfactory dysfunction in acute rhinosinusitis: intranasal sodium hyaluronate as adjuvant treatment. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017;274:803-8.
300. Unuvar E, Tamay Z, Yildiz I, et al. Effectiveness of erdosteine, a second generation mucolytic agent, in children with acute rhinosinusitis: a randomized, placebo controlled, double-blinded clinical study. *Acta Paediatr* 2010;99:585-9.
301. Hansen FS, Hoffmans R, Georgalas C, Fokkens WJ. Complications of acute rhinosinusitis in The Netherlands. *Fam Pract* 2012;29:147-53.
302. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology* 2012;50:1-12.
303. Wyler B, Mallon WK. Sinusitis Update. *Emerg Med Clin North Am* 2019;37:41-54.
304. Mehta VJ, Ling JD, Mawn LA. Socioeconomic Disparities in the Presentation of Acute Bacterial Sinusitis Complications in the Pediatric Population. *Semin Ophthalmol* 2016;31:405-8.
305. Quraishi H, Zevallos JP. Subdural empyema as a complication of sinusitis in the pediatric population. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006;70:1581-6.
306. Domville-Lewis C, Friedland PL, Santa Maria PL. Pott's puffy tumour and intracranial complications of frontal sinusitis in pregnancy. *J Laryngol Otol* 2013;127 Suppl 1:S35-8.
307. Gilbey P, McGruthers L, Morency AM, Shrim A. Rhinosinusitis-related quality of life during pregnancy. *Am J Rhinol Allergy* 2012;26:283-6.
308. Lal D, Jategaonkar AA, Borish L, et al. Management of rhinosinusitis during pregnancy: systematic review and expert panel recommendations. *Rhinology* 2016;54:99-104.
309. Chandler JR, Langenbrunner DJ, Stevens ER. The pathogenesis of orbital complications in acute sinusitis. *Laryngoscope* 1970;80:1414-28.
310. Sultesz M, Csakanyi Z, Majoros T, Farkas Z, Katona G. Acute bacterial rhinosinusitis and its complications in our pediatric otolaryngological department between 1997 and 2006. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2009;73:1507-12.
311. Tachibana T, Kariya S, Orita Y, et al. Factors that prolong the duration of recovery in acute rhinosinusitis with orbital complications. *Acta Otolaryngol* 2019;139:52-6.
312. Chaiyasate S, Fooanant S, Navacharoen N, Roongrotwattanasiri K, Tantilipikorn P, Patumanond J. The complications of sinusitis in a tertiary care hospital: types, patient characteristics, and outcomes. *Int J Otolaryngol* 2015;2015:709302.
313. Eufinger H, Machtens E. Purulent pansinusitis, orbital cellulitis and rhinogenic intracranial complications. *J Craniomaxillofac Surg* 2001;29:111-7.
314. Miah MS, Nix P, Koukkooullis A, Sandoe J. Microbial causes of complicated acute bacterial rhinosinusitis and implications for empirical antimicrobial therapy. *J Laryngol Otol* 2016;130:169-75.
315. Mortimore S, Wormald PJ. The Groote Schuur hospital classification of the orbital complications of sinusitis. *J Laryngol Otol* 1997;111:719-23.
316. Oxford LE, McClay J. Complications of acute sinusitis in children. *Otolaryngology - Head & Neck Surgery* 2005;133:32-7.
317. Sedaghat AR, Wilke CO, Cunningham MJ, Ishman SL. Socioeconomic disparities in the presentation of acute bacterial sinusitis complications in children. *Laryngoscope* 2014;124:1700-6.
318. Lee WH, Kim JW, Lim JS, Kong IG, Choi HG. Chronic rhinosinusitis increases the risk of hemorrhagic and ischemic stroke: A longitudinal follow-up study using a national sample cohort. *PLoS One* 2018;13:e0193886.
319. Sharma S, Josephson GD. Orbital complications of acute sinusitis in infants: a systematic review and report of a case. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;140:1070-3.
320. Capra G, Liming B, Boseley ME, Brigger MT. Trends in orbital complications of pediatric rhinosinusitis in the United States. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;141:12-7.
321. Torretta S, Guastella C, Marchisio P, et al. Sinonasal-Related Orbital Infections in Children: A Clinical and Therapeutic Overview. *J Clin Med* 2019;8.
322. El Mograbi A, Ritter A, Najjar E, Soudry E. Orbital Complications of Rhinosinusitis in the Adult Population: Analysis of Cases Presenting to a Tertiary Medical Center Over a 13-Year Period. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2019;128:563-8.
323. Schollin Ask L, Hultman Dennison S, Stjerne P, et al. Most preschool children hospitalised for acute rhinosinusitis had orbital complications, more common in the youngest and among boys. *Acta Paediatr* 2017;106:268-73.
324. Clayman GL, Adams GL, Paugh DR, Koopmann Jr. CF. Intracranial complications of paranasal sinusitis: a combined institutional review. *Laryngoscope* 1991;101:234-9.
325. Wan Y, Shi G, Wang H. Treatment of Orbital Complications Following Acute Rhinosinusitis in Children. *Balkan Med J* 2016;33:401-6.
326. Georgakopoulos CD, Eliopoulou MI, Stasinou S, Exarchou A, Pharmakakis N, Varvarigou A. Periorbital and orbital cellulitis: a 10-year review of hospitalized children. *Eur J Ophthalmol* 2010;20:1066-72.
327. Mekhitarian Neto L, Pignatari S, Mitsuda S, Fava AS, Stamm A. Acute sinusitis in children: a retrospective study of orbital complications. *Braz J Otorhinolaryngol* 2007;73:75-9.
328. Dennison SH, Ask LS, Eriksson M, et al. Serious complications due to acute rhinosinusitis in children up to five years old in Stockholm, Sweden - Still a challenge in the pneumococcal conjugate vaccine era. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2019;121:50-4.
329. Pena MT, Preciado D, Orestes M, Choi S. Orbital complications of acute sinusitis: changes in the post-pneumococcal vaccine era. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;139:223-7.
330. Chen J-H, Chen M-C, Ho Y-H, Chong P-N. A rare case of septic cavernous sinus thrombosis as a complication of sphenoid sinusitis. *Tzu Chi Medical Journal* 2019;31:63.

331. Park HW. Orbital subperiosteal hematoma associated with sinus infection. *Rhinology Journal* 2010;48.
332. Rimal D. An unusual presentation of sphenoid sinusitis with septicaemia in a healthy young adult. *Emergency Medicine Journal* 2006;23:e36-e.
333. Al-Madani MV, Khatatbeh AE, Rawashdeh RZ, Al-Khtoum NF, Shawagfeh NR. The prevalence of orbital complications among children and adults with acute rhinosinusitis. *Braz J Otorhinolaryngol* 2013;79:716-9.
334. Chang YS, Chen PL, Hung JH, et al. Orbital complications of paranasal sinusitis in Taiwan, 1988 through 2015: Acute ophthalmological manifestations, diagnosis, and management. *PLoS One* 2017;12:e0184477.
335. Radovani P, Vasili D, Xhelili M, Dervishi J. Orbital complications of sinusitis. *Balkan Med J* 2013;30:151-4.
336. Dankbaar JW, van Bommel AJ, Pameijer FA. Imaging findings of the orbital and intracranial complications of acute bacterial rhinosinusitis. *Insights Imaging* 2015;6:509-18.
337. Ho CF, Huang YC, Wang CJ, Chiu CH, Lin TY. Clinical analysis of computed tomography- staged orbital cellulitis in children. *J Microbiol Immunol Infect* 2007;40:518-24.
338. Eviatar E, Gavriel H, Pitaro K, Vaiman M, Goldman M, Kessler A. Conservative treatment in rhinosinusitis orbital complications in children aged 2 years and younger. *Rhinology* 2008;46:334-7.
339. Constantin F, Niculescu PA, Petre O, et al. Orbital cellulitis and brain abscess - rare complications of maxillo-spheno-ethmoidal rhinosinusitis. *Rom J Ophthalmol* 2017;61:133-6.
340. Sanan A, Shumrick C, Nyquist G, Rosen M. Intra-optic nerve abscess: A rare complication of acute sinusitis. *Otolaryngology Case Reports* 2017;2:13-5.
341. Gavriel H, Jabarin B, Israel O, Eviatar E. Conservative Management for Subperiosteal Orbital Abscess in Adults: A 20-Year Experience. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2018;127:162-6.
342. Hoxworth JM, Glastonbury CM. Orbital and intracranial complications of acute sinusitis. *Neuroimaging Clin N Am* 2010;20:511-26.
343. Huang SF, Lee TJ, Lee YS, Chen CC, Chin SC, Wang NC. Acute rhinosinusitis-related orbital infection in pediatric patients: a retrospective analysis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2011;120:185-90.
344. Jabarin B, Marom T, Gavriel H, Eviatar E, Pitaro J. Orbital complications secondary to acute rhinosinusitis in toddlers: A unique age group. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2019;121:46-9.
345. Siedek V, Kremer A, Betz CS, Tschiesner U, Berghaus A, Leunig A. Management of orbital complications due to rhinosinusitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010;267:1881-6.
346. Trivic A, Cevic M, Folic M, et al. Management of Orbital Complications of Acute Rhinosinusitis in Pediatric Patients: A 15-Year Single-Center Experience. *Pediatr Infect Dis J* 2019, 10.1097/INF.0000000000002414.
347. Jones NS, Walker JL, Bassi S, Jones T, Punt J. The intracranial complications of rhinosinusitis: can they be prevented? *Laryngoscope* 2002;112:59-63.
348. Oxford LE, McClay J. Medical and surgical management of subperiosteal orbital abscess secondary to acute sinusitis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006;70:1853-61.
349. Younis RT, Lazar RH, Anand VK. Intracranial complications of sinusitis: a 15-year review of 39 cases. *Ear Nose Throat J* 2002;81:636-8,40-42,44.
350. Wong SJ, Levi J. Management of pediatric orbital cellulitis: A systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2018;110:123-9.
351. Todman MS, Enzer YR. Medical management versus surgical intervention of pediatric orbital cellulitis: the importance of subperiosteal abscess volume as a new criterion. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2011;27:255-9.
352. Ismi O, Vayisoğlu Y, Bal KK, Helvacı I, Görür K, Özcan C. Surgical Treatment of Rhinosinusitis - Related Orbital Complications: Factors Affecting Irreversible Blindness. *J Craniofac Surg* 2018;29:1294-9.
353. Albu S, Tomescu E, Bassam S, Merca Z. Intracranial complications of sinusitis. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 2001;55:265-72.
354. Bayonne E, Kania R, Tran P, Huy B, Herman P. Intracranial complications of rhinosinusitis. A review, typical imaging data and algorithm of management\*. *Rhinology* 2009;47:59-65.
355. DelGaudio JM, Evans SH, Sobol SE, Parikh SL. Intracranial complications of sinusitis: what is the role of endoscopic sinus surgery in the acute setting. *Am J Otolaryngol* 2010;31:25-8.
356. Gallagher RM, Gross CW, Phillips CD. Suppurative intracranial complications of sinusitis. *Laryngoscope* 1998;108:1635-42.
357. Germiller J, Monin D, Sparano A, Tom L. Intracranial Complications of Sinusitis in Children and Adolescents and Their Outcomes *Archives of Otolaryngology -- Head & Neck Surgery* 2006;132:969-76.
358. Patel AB, Hoxworth JM, Lal D. Orbital Complications Associated with the Treatment of Chronic Rhinosinusitis. *Otolaryngol Clin North Am* 2015;48:749-68.
359. Garin A, Thierry B, Le Boulanger N, et al. Pediatric sinogenic epidural and subdural empyema: The role of endoscopic sinus surgery. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2015;79:1752-60.
360. Suzuki N, Suzuki M, Araki S, Sato H. A case of multiple cranial nerve palsy due to sphenoid sinusitis complicated by cerebral aneurysm. *Auris Nasus Larynx* 2005;32:415-9.
361. Schupper AJ, Jiang W, Coulter MJ, Brigger M, Nation J. Intracranial complications of pediatric sinusitis: Identifying risk factors associated with prolonged clinical course. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2018;112:10-5.
362. Kou YF, Killeen D, Whittemore B, et al. Intracranial complications of acute sinusitis in children: The role of endoscopic sinus surgery. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2018;110:147-51.
363. Giannoni CM, Stewart MG, Alford EL. Intracranial complications of sinusitis. *Laryngoscope* 1997;107:863-7.
364. Hamill CS, Sykes KJ, Harrison CJ, Weatherly RA. Infection rates of MRSA in complicated pediatric rhinosinusitis: An up to date review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2018;104:79-83.
365. Deutschmann MW, Livingstone D, Cho JJ, Vanderkooil OG, Brookes JT. The significance of *Streptococcus anginosus* group in intracranial complications of pediatric rhinosinusitis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;139:157-60.
366. Khamassi K, Mahfoudhi M, Ben Yahia A, et al. Management of Intracranial Complications of Sinusitis. *Open Journal of Clinical Diagnostics* 2015;5:86-95.
367. Mulvey CL, Kiell EP, Rizzi MD, Buzi A. The Microbiology of Complicated Acute Sinusitis among Pediatric Patients: A Case Series. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2019;160:712-9.
368. Ogunleye AO, Nwaorgu OG, Lasisi AO. Complications of sinusitis in Ibadan, Nigeria. *West Afr J Med* 2001;20:98-101.
369. van der Poel NA, Mourits MP, de Win MML, Coutinho JM, Dijkers FG. Prognosis of septic cavernous sinus thrombosis remarkably improved: a case series of 12 patients and literature review. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2018;275:2387-95.
370. Lize F, Verillaud B, Vironneau P, et al. Septic cavernous sinus thrombosis secondary to acute bacterial sinusitis: a retrospective study of seven cases. *Am J Rhinol Allergy* 2015;29:e7-12.
371. Ball SL, Carrie S. Complications of rhinosinusitis. *BMJ* 2016;352:i795.
372. Leong SC. Minimally Invasive Surgery for Pott's Puffy Tumor: Is It Time for a Paradigm Shift in Managing a 250-Year-Old Problem? *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2017;126:433-7.
373. Josephson JS, Rosenberg SI. Sinusitis. *Clin Symp* 1994;46:1-32.
374. Uijen JH, Bindels PJ, Schellevis FG, van der Wouden JC. ENT problems in Dutch children: trends in incidence rates, antibiotic prescribing and referrals 2002-2008. *Scand J Prim Health Care* 2011;29:75-9.
375. Oskarsson JP, Halldorsson S. [An evaluation of diagnosis and treatment of acute sinusitis at three health care centers]. *Laeknabladid* 2010;96:531-5.

376. Kaliner MA, Osguthorpe JD, Fireman P, et al. Sinusitis: bench to bedside. Current findings, future directions. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:S829-48.
377. Bhattacharyya N. Contemporary assessment of the disease burden of sinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2009;23:392-5.
378. Fokkens W, Lund V, Mullol J, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. *Rhinology* 2007;Suppl. 20:1-136.
379. Cherry DK, Woodwell DA, Rechsteiner EA. In National ambulatory medical care survey: 2005 summary., Hyattsville, 2007.
380. Louie JK, Hacker JK, Gonzales R, et al. Characterization of viral agents causing acute respiratory infection in a San Francisco University Medical Center Clinic during the influenza season. *Clin Infect Dis* 2005;41:822-8.
381. Varonen H, Rautakorpi UM, Huikko S, et al. Management of acute maxillary sinusitis in Finnish primary care. Results from the nationwide MIKSTRA study. *Scand J Prim Health Care* 2004;22:122-7.
382. Rautakorpi UM, Klaukka T, Honkanen P, et al. Antibiotic use by indication: a basis for active antibiotic policy in the community. *Scand J Infect Dis* 2001;33:920-6.
383. Nicoli TK, Oinas M, Niemela M, Makitie AA, Atula T. Intracranial Suppurative Complications of Sinusitis. *Scand J Surg* 2016;105:254-62.
384. Piatt Jr. JH. Intracranial suppuration complicating sinusitis among children: an epidemiological and clinical study. *J Neurosurg Pediatr* 2011;7:567-74.
385. Li N, Yu LG, Chen M, Yang L, Qin ZR, Jiang Y. [Clinical analysis of orbital complications due to rhinosinusitis in 28 cases]. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi* 2017;52:664-9.
386. Abou-Al-Shaar H, Mulvaney G, Alzhrani G, Gozal Y, Oakley G, Couldwell W. Nocardial clival osteomyelitis secondary to sphenoid sinusitis: an atypical skull base infection. *Acta Neurochir* 2019;161:529-34.
387. Fabre C, Atallah I, Wroblewski I, Righini CA. Maxillary sinusitis complicated by stroke. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2018;135:449-51.
388. Righini CA, Bing F, Bessou P, Boubagra K, Reyt E. An acute ischemic stroke secondary to sphenoid sinusitis. *Ear Nose Throat J* 2009;88:E23-8.
389. Korkmaz M, Güven M, Asil K. An Unusual Complication of Acute Sinusitis: Isolated Unilateral Ptosis. *Annals of Otolaryngology and Rhinology* 2017;4:1178.
390. Huth ME, Caversaccio MD. Thrombophlebitis of the temporal vein as an extracranial complication of acute bacterial rhinosinusitis. *Ear Nose Throat J* 2015;94:E48-51.
391. Tien DA, Krakovitz P, Anne S. Nasal septal abscess in association with pediatric acute rhinosinusitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2016;91:27-9.
392. Jurkiewicz D, Zielnik-Jurkiewicz B. Bacterial lysates in the prevention of respiratory tract infections. *Otolaryngologia Polska* 2018;72:1-8.
393. Gradoni P, Fois P. Nasal septal abscess complicating isolated acute sphenoiditis: case report and literature review. *B-ent* 2010;6:303-5.
394. Nomura K, Honkura Y, Ozawa D, et al. Endoscopic drainage of orbital subperiosteal hematoma secondary to acute rhinosinusitis in a child. *Tohoku J Exp Med* 2014;233:171-4.
395. Yim HB, Yoo YS, Oh SH, Lee NY. An unusual case of an orbital abscess secondary to contralateral sinusitis. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2013;29:e142-3.
396. Chan KH, Kraai TL, Richter GT, Wetherall S, Todd JK. Toxic shock syndrome and rhinosinusitis in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;135:538-42.
397. Patel N, Khalil HM, Amirfeyz R, Kaddour HS. Lacrimal gland abscess complicating acute sinusitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2003;67:917-9.
398. Mirza S, Lobo CJ, Counter P, Farrington WT. Lacrimal gland abscess: an unusual complication of rhinosinusitis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2001;63(6):379-81.
399. Sidwell RU, Patel NN, Francis N, Staughton RC. Pyoderma gangrenosum of the eyelid and acute rhinosinusitis. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:680-2.
400. Sahjpal RL, Lee DH. Infratentorial subdural empyema, pituitary abscess, and septic cavernous sinus thrombophlebitis secondary to paranasal sinusitis: case report. *Neurosurgery* 1999;44:864-6; discussion 6-8.
401. Gwaltney Jr. JM, Hendley JO, Simon G, Jordan Jr. WS. Rhinovirus infections in an industrial population. II. Characteristics of illness and antibody response. *JAMA* 1967;202:494-500.
402. Hawke K, van Driel ML, Buffington BJ, McGuire TM, King D. Homeopathic medicinal products for preventing and treating acute respiratory tract infections in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2018;4:CD005974.



## 5 KRS Epidemiyolojisi, predispozan faktörler, patofizyoloji ve tanı

### 5.1. KRS epidemiyolojisi ve predispozan faktörler

#### 5.1.1. KRS epidemiyolojisi

Kronik rinosinüzitin (KRS) epidemiyolojisi hakkındaki makale sayısı, tedaviye ilişkin makaleler ile karşılaştırıldığında daha azdır.

Anketler; KRS alanını keşfetmek, popülasyonu taramak ve genel popülasyonda KRS sıklığını belirlemek için en sık kullanılan yoldur. Bu, diğer rinolojik hastalıklarla örtüşmesi nedeniyle, KRS prevalansını muhtemelen olduğundan fazla tahmin etmektedir.

Son yıllarda, EPOS2012 belgesindeki epidemiyolojik tanımı temel alan ve KRS'nin sıklığını değerlendiren anketlerle, bir dizi toplum bazlı çalışma yapılmıştır.<sup>1</sup>

Ulusal Sağlık Görüşmesi Araştırmasına dayalı olarak 2009 yılında ABD'de yapılan daha önceki çalışmalarda, yetişkinlerin %13'ünde "sinüzit" bulunmuştur.<sup>2</sup> Bu çalışmalardan ilki, Küresel Alerji ve Astım Avrupa Ağı'nın (GA2LEN) bir parçasıydı. Avrupa'daki 19 merkezden, 15-75 yaş arası yetişkinlerden oluşan rastgele bir örnekleme, postayla gönderilen bir anketten oluşuyordu. Katılımcılar, KRS semptomları ve doktor tarafından teşhis edilen KRS, alerjik rinit, yaş, cinsiyet ve sigara öykülerini bildirdi. On iki ülkede yaşayan 57.128 yanıtlayıcıdan bilgi elde edildi. KRS'nin toplam sıklığı, ülkeler arasında Finlandiya'da %6,9'dan Portekiz'de %27,1'e kadar geniş bir varyasyonla, %10,9'du. KRS, sigara içenlerde sigara içmeyenlere göre daha sıkı (olasılık oranı (OR) 1,7: %95 güven aralığı (CI) 1,6-1,9). Merkezlerde hastanın kendi bildirdiği, hekim tarafından teşhis edilen KRS'nin sıklığı, EPOS ile tanı alan KRS'nin sıklığı ile yüksek oranda korelasyon göstermiştir. Aşağı yukarı aynı yöntemi izleyen daha sonraki çalışmalar prevalansı Brezilya'da %5,5,<sup>3</sup> Çin'de %8,<sup>4</sup> Güney Kore'de %11,<sup>5</sup> ABD'de %12,<sup>6</sup> Hollanda<sup>7</sup> ve İran'da %28<sup>8</sup> olarak bulmuştur.

GA2LEN Anketinin ikinci aşamasında her merkez, rastgele seçilmiş, 120 astımlı, 120 KRS'li, 40 astım ve KRS'li ve 120 ne astımı ne de KRS'si olmayan kişiyi, aralarında posta anketindeki soruların da yer aldığı bir ankete katılmak ve ileri araştırmalar yapmak için bir klinik ziyaretine davet etti. EPOS, ilk aşamada epidemiyolojik KRS tanısı alan hastalara, KRS'nin iki tanımını sağlar: görüntüleme veya nazal endoskopide bulunan mukozal inflamasyon belirtileriyle desteklenen semptomlara dayalı bir klinik tanım ve radyolojik görüntüleme veya endoskopik inceleme olmaksızın epidemiyolojik araştırmada kullanılacak semptom temelli tanım.<sup>1</sup> KRS, akut rinosinüzit ve (non)alerjik rinitin semptomlarının örtüşmesi nedeniyle, bu tanıları yalnızca semptomlara dayanarak ayırt etmek zor, hatta imkansız olabilir.

Nazal endoskopi veya bilgisayarlı tomografinin (BT) eklenmesi tanıyı daha güvenilir hale getirir. Bir popülasyon çalışmasında, klinik KRS tanısı koymak için nazal endoskopi kullanımını değerlendiren iki çalışma, prevalansın %1,2'ye (7343'te 88)<sup>5</sup> ve

%6,8'e<sup>9</sup> düştüğünü göstermiştir. İlginç şekilde, Tomassen ve ark.'nın makalesinde, semptom negatif hastaların %38'inde endoskopi pozitif. Bu iki makale arasındaki tutarsızlığın nedeni açık değildir. Her iki makale de klinik KRS'nin EPOS kriterlerini kullanmıştır: endoskopi pozitif KRS'yi tanımlamak için poliplerin varlığı, orta meatusta ödem varlığı veya orta meatusta koyu, pürülan akıntı varlığı.

Ayrıca iki çalışma, bir popülasyon çalışmasında klinik KRS tanısı koymak için BT kullanımını değerlendirdi. Bir çalışmada, rinolojik olmayan herhangi endikasyon için bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme çekilen bir grup denekten, KRS soruları da dahil olmak üzere GA2LEN anketini doldurmaları istendi.<sup>10</sup> Görüntülemeler Lund-Mackay (LM) skora sistemine göre değerlendirildi. Sekiz yüz otuz dört denek dahil edildi ve bunların 107'sinde (%12,8) EPOS'a göre epidemiyolojik tanıma dayalı KRS vardı. Bu deneklerin %50'sinin LM skoru 0, %26'sının LM skoru 1-3 ve %23'ünün LM skoru 4 veya daha yüksekti. Yirmi beş (%3,0) denekte klinik tanıma dayalı KRS (LM puanı  $\geq$  4'e göre) ve 53 (%6,4) denekte klinik tanıma dayalı KRS (LM puanı  $>$  0'a göre) vardı. Üst solunum yolu semptomları bildirmeyen deneklerin %57'sinin LM skoru 0, %30'unun LM skoru 1-3 ve %12'sinin LM skoru 4 veya daha yüksekti. Yazarlar, nispeten rastgele seçilmiş bir denek grubunda klinik tanıma dayalı KRS prevalansını %3,0 ile %6,4 arasında buldular (LM eşik değerine bağlı olarak; yani sırasıyla LM  $\geq$  4 veya LM  $>$  0). Diğer çalışma,<sup>11</sup> birinci basamak hastalarından oluşan bir kaynak popülasyondan seçilen 646 katılımcıya anket yaptı ve sinüs BT'lerini topladı. Semptomlar kılavuz kriterlerine dayanıyordu ve radyoloji, eşik değeri  $\geq$  3, 4 veya 6 olarak kullanılan LM skorunu esas alıyordu. Yazarlar, farklı LM eşik değerleri için prevalansı kadınlarda sırasıyla %11,1, %9,9 ve %5,7; erkeklerde ise %16,1, %14,6 ve %8,7 buldular. Semptomatoloji ile birleştirildiğinde, klinik tanıma dayalı KRS oranı kadınlarda %1,7, %1,6 ve %0,45; erkeklerde ise %8,8, %7,5 ve %3,6 idi. Bu iki çalışmanın rakamları oldukça benzerdir ve semptomlara ve BT taramasına göre yaklaşık %3'lük bir KRS prevalansına işaret etmektedir.

Son olarak KRS prevalansı, doktor tanısına dayalı olarak veri tabanlarından tahmin edilebilir. Sağlık hizmetleri idari veritabanları, az maliyet ve zaman harcayarak büyük örneklemli nüfusa dayalı kohort çalışmaları yapılmasına olanak sağlar. Bununla birlikte, hatalı kohort tanımlama riski, yanlış sonuçlara yol açabilir. Lui ve ark. sağlık kayıtları veri tabanından KRS'ye özgü verilerin elde edildiği 27 çalışmada, sekiz farklı KRS vaka tanımının belirlendiğini ve 13 idari veri tabanının değerlendirildiğini göstermiştir. En sık kullanılan KRS vaka tanımı, tek başına ICD-9 473.x koduydu.<sup>12</sup> Referans vakadan sonraki iki yıl içinde  $\geq$  2 KRS ICD-9 koduna (471.x veya 473.x) dayanan KRS vaka tanımının dengeli geçerlilik duyarlılığı %77 ve özgüllüğü %79'dur.<sup>13</sup> Yaygınlığı ve doktor ziyaretlerini değerlendirmek için kullanılacak veriler sınırlıdır.

2000 yılında, Olmsted İlçesinin 2405 sakinine KRS için ICD-9 tanı kodu verildi. Bunlardan 1627'si (%67,7) kadın, 778'i (%32,3) erkekti. 100.000 kişi başına, yaş ve cinsiyete göre ayarlanmış genel prevalans 1955'tir (%1,96).<sup>14</sup>

Kanada'da teşhis edilen KRS'nin yaşa ve cinsiyete göre standardize edilmiş ortalama insidansı 1000 kişi başına 2,5 (aralık 2,3-2,7) olarak rapor edilmiştir. Yaşa özgü insidansa dayalı tahmini prevalans, 2004-2005 ile 2013-2014 yılları arasında 1000 nüfus başına 18,8 (%95 GA, 18,7-18,9) ile 23,3 (% 95 CI, 23,1-23,5) arasında değişmiş ve belirgin bir yükselme eğilimi görülmemiştir. KRS tanısı insidans ve prevalansında coğrafi varyasyon yüksekti.<sup>15</sup>

[Pratisyen hekim (PH)] veritabanlarından yapılan çalışmalar, genellikle ARS ve KRS'nin suboptimal ayırt edilmesinden muzdariptir. Hoffmans ve ark. pratisyen hekimlerin genellikle iki hastalık arasında ayırım yapmadığını göstermiştir.<sup>16</sup>

Xiao ve ark.<sup>845</sup>, birinci basamak ve kulak burun boğaz bölümlerince verilen ICD-10 kodlarına dayanarak 2016 yılında KRS tanısı almış yetişkin hastaların rastgele bir örneğini retrospektif olarak gözden geçirdi. Amerikan Kulak Burun Boğaz Baş ve Boyun Cerrahisi Akademisi (AAO-HNS) kriterlerini karşılayan hastaların yüzdesi, PH hastalarında çok düşük (0,97) ve kulak burun boğaz uzmanlarının hastalarında (%28,9) düşüktü. İnflamasyon kanıtı olmadığı gibi (%97,4'e karşı %50,0, p<0,0001), birinci basamakta semptom süresi <12 hafta olan hastalar daha fazlaydı (%81,6'ya karşı %53,6, p<0,0001). En sık değerlendirilmeyen semptom koku alma duyusunun azalmasıydı (birinci basamakta %97,7, kulak burun boğaz hastalarında %69,1). Sağlık hizmetlerinde KRS üzerine araştırma yapmak için net kriterlere ihtiyaç vardır.

#### 5.1.1.1. KRS: NP'li KRS ve NP'siz KRS arasındaki farklar

Kronik rinosinüzitler; nazal poliplerle birlikte olan kronik rinosinüzitler (NP'li KRS) ve nazal poliplerin eşlik etmediği kronik rinosinüzitler (NP'siz KRS) olarak sınıflandırılabilir. NP'li KRS'nin prevalans verisi sınırlıdır. İki İskandinav çalışmasında<sup>17,18</sup> erişkin popülasyonda nazal poliplerin prevalansı araştırılmıştır. Bu çalışmalardan biri, Aralık 2000'de İsveç'in Skövde belediyesine kayıtlı 20 yaş üzeri cinsiyet ve yaşa göre ayrılmış, rastgele, 1900 nüfuslu popülasyon üzerinde yapılmıştır. Gönüllülerin klinik ziyaretlerinde rinit, astım ve aspirin intoleransı hakkında sorular sorulmuş ve nazal endoskopi ile muayene edilmişlerdir. Toplamda 1.387 gönüllünün (örneklemin %73'ü) araştırıldığı örnekleme, nazal poliplerin prevalansı %2,7 olarak bulunmuş (%95 güven aralığı, 1,9-3,5) ve polipler erkeklerde (2,2'ye 1), yaşlılarda (> veya = 60 yaşta %5) ve astımlılarda daha sık görülmüştür.<sup>18</sup> İlk kez tanı alan polip hastalarıyla (n=252; 174 erkek, 78 kadın) 6 yıllık bir süre boyunca prospektif olarak yapılan başka bir çalışmada, tahmini arka plan nüfusu İsveç'le karşılaştırılabilir olan Danimarka'da da benzer veriler bulunmuştur. Tüm yaş gruplarında erkekler ve kadınlar için ortalama tahmini insidans yılda sırasıyla binde 0,86 ve 0,39 idi. Hastalık süresince tahminen 20 yılda, erkekler ve kadınlar için bu insidans 1,92 ve 0,78 olacaktır. Klossek ve ark. rastgele örnekte doğrulanmış bir anket ve popülasyon tabanlı algoritma (%90 özgüllük ve duyarlılık) kullanımıyla, tahmini prevalansı %2,11 (% 95 güven aralığı, 1,83-2,39) bulmuşlardır. Bu çalışmada NP'li KRS hastalarının yaşı (n=212, %45 erkek) 49,4 ± 17,6 idi. Cinsiyet

yatkinliği izlenmedi, fakat NP yaşla birlikte artma eğilimindeydi. Nazal semptomların ortalama süresi 22,4±15,7 yıldır.

Tan ve ark. elektronik sağlık verileri kullanarak "Geisinger Clinic" birinci basamak hastalarından gelen 446.480 kayıtlı NP'siz KRS ve NP'li KRS insidansını belirlemeye çalışmışlardır.<sup>19</sup> Ortalama KRS insidansı 100.000 kişide yılda 83±13 NP'li KRS vakası ve 100.000 kişide yılda 1048±78 NP'siz KRS idi. 2007 ve 2009 yılları arasında NP'li KRS'li 595 hasta ve NP'siz KRS'li 7523 hasta tanımlandı ve 8118 kontrol deneği ile karşılaştırıldı. NP'li KRS hastaları, kontroller ve NP'siz KRS'li hastalarına göre daha yaşlıydı ve erkek olma olasılıkları daha yüksekti. Sonunda Won ve ark. NP'siz KRS ve NP'siz KRS prevalanslarını sırasıyla %3,5±0,2 ve %2,5±0,2 (ortalama ± standart hata) olarak bulmuşlardır. Yaş grubuna göre sınıflandırıldığında, yetişkinlerde (≥18 yaş) yaşla birlikte NP'li KRS prevalansı artmıştır; bu durum özellikle 40 yaşından sonra belirgindir ve NP'siz KRS 40 yaşın altındaki hastalarda daha sıktır. NP'li KRS'li kişilerin, NP'siz KRS veya KRS olmayan gruplara göre erkek olma, yüksek vücut kitle indeksine sahip olma, sigara içme ve astımları olma olasılığı daha yüksektir.

NP'li KRS, erişkin başlangıçlı astım (18 yaşından sonra başlayan) veya geç başlangıçlı astım (40 yaşından sonra başlayan) ile önemli derecede ilişkiliyken, NP'siz KRS çocukluk çağında başlayan astım (18 yaşından önce başlayan) ile veya erişkinlerde erken başlangıçlı astım (40 yaşından önce başlayan) ile ilişkiliydi. İki KRS alt grubu, geçirilmiş astım ile değil; mevcut astım ile anlamlı bir ilişki gösterdi. Ancak, komorbid astım oranı KRS'li kişilerde %10'dan düşüktü.<sup>20</sup>

Soler ve ark.<sup>21</sup> 2012 yılında NP'li KRS ve astımı olan hastaların cerrahi sonuçlarında cinsiyet ve ırkın rolünü değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada, NP'li KRS'li Afro-Amerikalılar endoskopik sinüs cerrahisini takiben beyaz ırka göre daha az iyileşme göstermişlerdir. Etnik kökene göre bu farkın kanıtlanması gerekir çünkü bu popülasyonda sağlık hizmetlerine erişim gibi diğer sosyoekonomik faktörler nedeniyle yanlış değerlendirme olabilir. Bu çalışma ayrıca KRS prevalansının Asyalı (%7) ve İspanyol popülasyonunda (%8,6) siyah popülasyona (% 13,3) veya beyaz popülasyona (prevalans %13 civarında) göre daha düşük olduğunu göstermektedir.

Bununla birlikte, cinsiyet açısından önemli bir fark yoktur. Bu, Hirsch ve ark.'nın<sup>6</sup> 2017 yılındaki çalışmalarıyla doğrulanmış, yazarlar kadınların akut rinosinüzite yakalanma olasılığının daha yüksek olduğunu, ancak KRS için cinsiyet eğiliminin bulunmadığını tespit etmişlerdir. Hoffmans ve ark.<sup>7</sup> da 2017'de Hollanda'da 8.347 yetişkinin dahil edildiği çalışmalarında, etnik köken ve cinsiyet konusunda benzer sonuçlara varmışlardır.

Brescia ve ark.<sup>22</sup> 2016'da yaşlılar ve gençler arasındaki KRS prevalans farkını incelemişlerdir. Yaşlılarda KRS'de, özellikle endoskopik sinüs cerrahisinden sonra, nüks riskini arttırdığı bilinen eozinofilik infiltrasyon daha az olduğu için burun polipleri daha az tekrarlamıştır. Ayrıca, alerjisi olan hastaların oranı gençlerde yaşlı nüfusa göre anlamlı olarak daha yüksekti, ancak her iki popülasyonda astım prevalansı açısından anlamlı bir fark yoktu. Cho ve ark.<sup>23</sup> da çalışmalarında benzer bir sonuca ulaşmışlardır; KRS yaşlılarda görüldüğünde patogenezin farklı olduğunu, alerji ve eozinofilik infiltrasyonla daha az bağlantılı olduğunu, ancak daha çok nazal polip oluşumu ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.

## 5.1.2. NP'li KRS ve NP'siz KRS için predispozan faktörler

### 5.1.2.1. Alerji

Atopi ve KRS arasındaki ilişki iyi çalışılmış ve birçok derleme yapılmıştır. Wilson tarafından 2014'te sistematik bir inceleme yapıldı.<sup>24</sup> Dahil edilme kriterlerini karşılayan toplam 24 makale bulunmuştur; 18 makale alerji ve NP'li KRS arasındaki ilişkiyi incelemiş, 10 makale bir ilişki göstermiş, 7 makale ise ilişki göstermemiştir ve 1 makale ise olası ilişki bildirmiştir. Dokuz makale alerji ve NP'siz KRS arasındaki ilişkiyi incelemiş, 4 makale bir ilişki göstermiş, 5 makale ise ilişki bulmamıştır. Dört çalışma, NP'li KRS ve NP'siz KRS'deki alerjinin rolünü doğrudan karşılaştırmıştır, sonuçlar karışıktır. Alerji tedavisini takiben NP'siz KRS veya NP'li KRS'nin sonuçlarını inceleyen hiçbir makale yoktu. Yazarlar, NP'li KRS ve NP'siz KRS'de alerjinin rolünün kanıt düzeyi zayıf olduğu için tartışmalı olmaya devam ettiği sonucuna varmışlardır. Mevcut verilere dayanarak, alerji testi ve tedavisinin NP'li KRS ve NP'siz KRS'de bir seçenek olması önerilmektedir. 2014'ten bu yana, dikkate değer birkaç çalışma yayınlanmıştır. Sistematik olmayan bir derlemede, farklı KRS fenotiplerinin / endotiplerinin alerji ile değişken bir ilişkiye sahip olabileceği görülmektedir. Yazarlar alerjik fungal rinosinüzite (AFRS) (bakınız 8.6) ve merkezi kompartman atopik hastalığa (CCAD)<sup>25</sup> (bakınız 8.1.2.1.) işaret etmektedir. Bu nokta, İngiltere'den yapılan ve KRS'nin farklı fenotipleri ile ikinci basamaktaki kontroller arasındaki farkları analiz eden yakın tarihli bir çalışmada da belirtilmiştir.<sup>26</sup> Analiz 1470 katılımcıyı içermiştir: 221 kontrol, 553 NP'siz KRS, 651 NP'li KRS ve 45 AFRS. İnhalan alerji prevalansı sırasıyla 13,1, 20,3, 31,0 ve 33,3 idi; ev tozu akarı alerjisi, bu çalışmada NP'li KRS'lerde (%16) NP'siz KRS'lere (%9) göre anlamlı olarak daha yüksekti.

Sonuç olarak, KRS'de alerji prevalansı fenotipe göre değişebilir, CCAD ve AFRS, NP'li KRS ve NP'siz KRS'den daha güçlü bir ilişkiye sahiptir. Philpott makalesi gibi farklı ortamlardaki ilişkileri değerlendiren geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

### 5.1.2.2. Astım ve diğer alt solunum yolu hastalıkları

Alerji ve KRS'den farklı olarak, KRS ve astım arasındaki ilişki tartışılmazdır.

Astım prevalansı genel popülasyonda %5 iken, KRS'li hastalarda yaklaşık %25'tir.<sup>27</sup> GA2LEN<sup>28</sup> 12 ülkede 19 merkezde yaşayan 18-75 yaş arası 52.000'den fazla erişkini incelemiş ve astım ile KRS arasında güçlü bir ilişki olduğu sonucuna varmıştır. Astım ile ilişki, hem KRS hem de alerjik rinit bildirenlerde daha güçlüydü. Daha önce bahsedilen Birleşik Krallık çalışmasında,<sup>26</sup> astım prevalansı kontrollerde %9,95, NP'siz KRS hastalarında %21,2, NP'li KRS'lerde %44,9 ve AFRS hastalarında % 73,3 idi. Daha önce bahsedilen GA2LEN kohortunda, astımı olan veya olmayan KRS'li 3337 katılımcının akciğer fonksiyonundaki düşüş analiz edildi. Astımlı katılımcıların saniyede daha düşük zorlu ekspiratuar akım (FEV) ve günde 1-2 paket sigara içen eşdeğer yaşlılarına göre daha dik bir FEV<sub>1</sub> eğimi vardı. Atopisi olanlar kontrollere eşdeğer bir eğime sahipti, ancak ne KRS ne de atopi böyle bir düşüşle ilişkili değildi.<sup>29</sup>

Chen ve ark.<sup>30</sup> Tayvan'da yeni astım tanısı alan hastaları tanımlamış ve bu popülasyonda KRS insidansını analiz etmişlerdir. Cinsiyet, yaş ve tıbbi komorbiditeler için düzeltilmeden sonra astımın, burun

polipleri olsun veya olmasın, KRS'nin bağımsız bir prediktörü olduğunu gösterdiler (OR: NP'siz KRS için 2,58). Astım veya KRS'nin hangisinin ilk olarak ortaya çıkacağı değişkendir.

Bir Japon çalışması, iki hastalık arasında başlangıç zamanları açısından önemli bir fark olmadığını göstermektedir. NP'li KRS'li hastaların %31 ila 42'sinde hırıltı ve solunum rahatsızlığı vardır ve kontrollerin %6'sına kıyasla astım, NP'li KRS'li hastaların %26'sında rapor edilir.<sup>32</sup> Aksine, astımlı hastaların %7'sinde nazla polip varken, bu prevalans atopik olmayan astımda %13 ve atopik astımda %5'tir ve astımı olmayan KRS'li hastalara göre fazla nazal semptomları vardır.<sup>33</sup> Astımlı KRS hastalarında, hayat kalitesi üzerindeki KRS etkisinin önemli bir kısmı, KRS'nin daha kötü astım kontrolü üzerindeki etkisi yoluyla dolaylı şekildedir ve daha kötü astım kontrolü hayat kalitesini azaltabilir.<sup>34</sup>

Bazı yazarlar kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) hastalarında KRS insidansının daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir.<sup>35</sup> Rakamlar çoğunlukla çalışmada kullanılan KRS tanımına bağlıdır. KOAH hastalarında üst solunum yolu semptom sıklığı %88 kadar yüksek olabilir,<sup>33</sup> ancak KRS tanısı için daha objektif testler uygulandığında (BT taramaları gibi), daha düşük sayılar bildirilmiştir (%53). KRS semptomları KOAH hastalarının yaşam kalitesini önemli ölçüde bozar. Sigara içmek KRS için önemli bir risk faktörü olarak düşünülmelidir.<sup>35</sup>

GA2LEN ağı içindeki çok merkezli kesitsel vaka kontrol çalışması, 935 yetişkini değerlendirmiştir (analiz için uygun 869: 237 NP'siz KRS; 445 NP'li KRS; 187 kontrol). Astım, alerji, egzama, gıda alerjisi, ürtiker ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi komorbiditeler, KRS hastalarında anlamlı olarak daha sık idi.<sup>36</sup> Tayvan'daki bir Ulusal veri tabanı analizi ile başka bir kronik akciğer hastalığı araştırıldı.<sup>37</sup> Toplam 68.058 hasta takip edildi ve beş yıllık takip süresinde KRS gelişen 569 hasta bulundu. Düzeltilmeden sonra, KOAH'ın nazal polipsiz KRS için bağımsız bir prediktör olduğu bulundu. Bronşektazi; bronş duvarında kalıcı ve geri dönüşümsüz yıkım ve genişleme olan, kronik bir bronş hastalığıdır, bu da sekresyon ve tekrarlayan enfeksiyonlara yol açar. Bronşektazinin %50'sinden fazlası idiyopattir, ancak solunum yolu hastalığı olduğundan, bazı araştırmacılar KRS ile arasındaki bağlantıyı incelemiştir. Guilemany ve ark.<sup>38</sup> bronşektazi (hem idiyopatik hem de postenfektif bronşektazi) hastalarının %77'sinde KRS ve %26'sında nazal polip olduğunu buldular. Bazı yazarlar bronşektazide, Kartagener sendromu gibi siliyer fonksiyon bozukluğu olduğunu, bunun da yukarıdaki sonuçları ve sinonazal semptomatolojiyi açıkladığını ileri sürmektedirler.

### 5.1.2.3. Non-steroid antiinflatuar ilaçlarla (NSAİİ) alevlenen hava yolu hastalığı (N-ERD)

Aspirin dahil NSAİİ'ler ile alevlenen hava yolu hastalığı (N-ERD), solunum yolunun kronik eozinofilik, inflammatuar bir hastalığıdır, astım ve/veya nazal polipli KRS (NP'li KRS), hastalarında görülür, semptomları aspirin de dahil olmak üzere NSAİİ'lerle alevlenir.<sup>39</sup>

N-ERD'nin patogenezi, burun ve sinüs duvarlarının eozinofilik inflamasyonuna yol açan eikosanoid sentezinin disregülasyonu<sup>40</sup> ve siklooksijenaz (COX) -1 inhibitörü (aspirin veya NSAİİ'ler) ile daha da artan, artmış lökotrien üretimi ile ilişkilidir.<sup>41</sup>

NSAİİ alımını takiben solunum semptomlarının ortaya çıkması genel Avrupa nüfusunun %1,8'i ve astımlı hastaların %10-20'si tarafından bildirilmiştir.<sup>42</sup> Son 12 ay içinde KRS semptomları ve astım semptomları olanlarda NSAİİ'lere karşı solunum reaksiyonlarının prevalansı daha yüksekti, ancak alerjik rinit ile ilişkili değildi.<sup>43</sup> Daha önce bahsedilen Birleşik Krallık analizinde,<sup>26</sup> hastanın kendi bildirdiği aspirin duyarlılığının prevalansı kontrol grubunda 2,3, NP'siz KRS hastalarında 3,3, NP'li KRS hastalarında 9,6 ve AFRS grubunda %40 idi. Aynı çalışmada, AFRS ve NP'li KRS grubu ve daha az oranda da NP'siz KRS grubunun, daha yüksek salisilat içeriğine sahip besin alımı sonrasında semptom alevlenmesi bildirme oranı, kontrollerden anlamlı ölçüde daha yüksekti.<sup>44</sup> Üçüncü basamak bir başvuru merkezinde NP'li KRS hastaları arasında N-ERD prevalansı %16 idi.<sup>45</sup> Aspirinle alevlenen hava yolu hastalığı (AAHYH) olan hastalar iki kat daha fazla sinüs cerrahisi geçirmişti ( $p < 0,001$ ) ve ilk ameliyatları sırasında N-ERD olmayan NP'li KRS'li hastalara göre anlamlı derecede daha gençlerdi.

N-ERD hastalarında üst solunum yolu hastalığı genellikle NP'li KRS'dir. Ortalama olarak, üst solunum yolu semptomları N-ERD'de, NSAİD'lere toleranslı NP'li KRS hastalarına göre daha kötüdür, BT taramasındaki opaklaşmanın genişliği ve cerrahi sonrası burun poliplerinin nüksü de N-ERD'de, NSAİİ'lere toleranslı NP'li KRS hastalarına göre daha fazladır.<sup>39,45</sup>

Tanı esas olarak hasta öyküsüne dayanır ve aspirin provokasyon testlerine sadece hasta özgeçmişini açık olmadığında ihtiyaç duyulur (ayrıca bkz. 5.3.4.14).

#### 5.1.2.4. İmmün Yetmezlikler

KRS'li hastalarda immün yetmezliklerin daha sık olduğuna dair iyi kanıtlar vardır. On üç çalışmadan 1418 KRS'li birey içeren bir meta analiz, tedavisi zor KRS'li hastaların %23'ünde ve tekrarlayan KRS'li bireylerin %13'ünde immüno globülin eksikliği olduğunu bildirmiştir.<sup>46</sup> Son zamanlarda yapılan bir çalışma, "tedavi edilmesi zor" KRS olgularında immün yetmezlik prevalansının %50'ye kadar olabileceğini, bu olgularda immünolojik testlerin yapılması gerektiğini göstermektedir.<sup>47</sup> Diğer yazarlar, hastalık özellikle standart tedaviye yanıt vermez veya morbidite veya yaşam kalitesi üzerinde bir etkisi varsa, KRS tanısını araştırırken sistematik olarak immünolojik testlerin entegre edilmesini önermektedirler.<sup>48</sup>

Bu vakalarda en sık görülen immün yetmezlik, Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik (YDIY) (%10 vaka) ve selektif immüno globülin A (IgA) eksikliğidir (%6 vaka).<sup>49</sup>

Selektif IgA eksikliği, 1/600 prevalansla en sık görülen immün yetmezliktir, ancak genellikle asemptomatiktir.<sup>47</sup> Bununla birlikte, seride tanı konulan ve meta analize dahil edilen hastaların çoğunda, alt sınıf veya spesifik antikor eksikliği vardı. Bu hastalıkları teşhis etmek için laboratuvar kriterleri ve tanı konulduktan sonra yapılacak klinik çıkarımlar hakkında görüş birliği yoktur. Meta analize dahil edilen çalışmalarının çoğu üçüncü basamak başvuru merkezlerinde gerçekleştirilmiştir ve bu, altta yatan bağışıklık kusurlarına sahip olmak için çalışılan hasta popülasyonunu taraflı hale getirmiş olabilir. Bu çekinceler bir yana, KRS hastalarında hipogamaglobulinemi prevalansının genel popülasyona göre anlamlı derecede yüksek olması muhtemeldir.

#### 5.1.2.5. Gastroözofeal reflü hastalığı (GERH)

Gastroözofageal reflü hastalığı (GERH), batı popülasyonlarının yaklaşık %10'unu etkileyen, KRS'yi indükleyen ve kötüleşmesine katkıda bulunan olası faktörlerden biri olduğu varsayılan, yaygın bir gastrointestinal bozukluktur. Bununla birlikte, GERH ve KRS arasındaki ilişki karmaşıklığı nedeniyle belirsizliğini korumaktadır ve tekrarlayan KRS hastaları için bir anti-reflü tedavisinin endike olup olmadığı net değildir. 2016 yılında yapılmış yeni bir meta analizde,<sup>50</sup> bir GERH popülasyonunda KRS prevalansını veya insidansını veya bunun tersini inceleyen 32 yayın değerlendirildi.

Yine yakın zamanda yapılan sistematik bir derlemeye Leason ve ark., patojenik faktörler ( $n=20$ ), epidemiyolojik ilişki ( $n=8$ ), prognostik etkileşimler ( $n=3$ ) ve bu sonuçların bir kombinasyonunu ( $n=1$ ) bildiren çalışmaları ( $n=32$ ) dahil ettiler. KRS'de GERH'in olası bir patojenik rolünün desteklendiği sonucuna vardılar; KRS hastalarında intranazal *Helicobacter pylori* ve asit reflü prevalansı, KRS olmayanlara göre daha fazlaydı. Daha yakın tarihli bir çalışma, KRS hastalarının 24 saatlik çok kanallı intraluminal empedans (MII) - pH monitörizasyonu ile ölçülen gastroözofageal reflü insidanslarının asemptomatik kontrollere göre anlamlı derecede daha yüksek olduğunu göstermiştir.<sup>51</sup> KRS, GERH hastalarında GERH olmayanlara göre daha siktir. GERH varlığının KRS tedavisi başarısızlığında bir faktör olduğu yönündeki kanıtlar çelişkilidir. İkinci bir sistematik derleme 12 makaleyi incelemiş, sekiz kesitsel makale başta klinik veya cerrahi tedaviye yanıt vermeyen KRS olmak üzere, KRS ile GERH arasında bir ilişki olduğunu öne sürmüştür.<sup>52</sup> Ancak yazarlar, grupların küçük ve metodolojilerin farklı olduğu sonucuna varmışlardır.

GERH ve KRS arasındaki ilişki iki yönlü görünmektedir ve Leason ve ark.'nın görüşüne göre nazofaringeal reflü, çoğunlukla yatar pozisyonda, doğrudan burun boşluğuna mide asidi ve pepsin reflüsüne yol açarak, KRS'yi kötüleştiren nazal inflamasyona yol açar. Başka bir hipotez, aslında burun boşluğunda tespit edilen bir bakteri olan *H. pylori*'nin burun içindeki varlığıdır;<sup>53</sup> agresif yapısı ve mide ülseri, gastrit ve mide kanserlerinin patojenitesindeki rolü bilindiği için burun boşluğunda da aynı patojeniteyi iddia etmek mantıklıdır. Ayrıca, KRS'li GERH hastalarının burun boşluğunda nazal pepsin, gastrik asit ve lokal eozinofilik infiltrasyon daha sık olduğu için<sup>54</sup> indüklenen nazal inflamasyon daha önemlidir ve GERH ve KRS'si olan hastaların, GERH'i olmayan KRS hastalarına göre daha semptomatik KRS'leri olduğunu [yüksek Sino-Nazal Sonuç Testi (SNOT) -22 skoru, daha fazla KRS ilacı, daha fazla endoskopik sinüs cerrahisi] gösteren çalışmaların sonuçlarını açıklamaktadır.

Başka bir hipotez, KRS tedavisinde verilen kortikosteroidler ve antibiyotiklerin, tekrarlayan ve agresif KRS'de GÖRH'ü indükleyebileceği veya kötüleştirebileceğidir. Bu, GERH semptomları olmasa bile KRS'li bir hastaya anti-reflü tedavisi vermenin yararı olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, gastroözofageal reflü semptomlarının azaltılmasının, KRS semptomlarının azalması ile ilişkili olduğu henüz gösterilmemiştir (ayrıca bkz. 6.1.23.1).

### 5.1.2.6. Nazal anatomik varyasyonlar

Anatomik varyasyonların araştırılmasının nedeni, ostiomeatal kompleksin tıkanmasının KRS gelişimi için bir risk faktörü olduğunun düşünülmesidir<sup>33</sup> KRS'de septal deviasyonun rolünü analiz eden sistematik bir derleme, septal deviasyon ve rinosinüzit arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte klinik etki ılımlıydı ve ilginçtir, septal deviasyonla rinosinüzit birlikteliğini inceleyen tüm çalışmalarda bilateral inflamasyon bulunmuştur.<sup>56</sup> Yakın tarihli bir çalışmada<sup>57</sup> KRS'li hastaların BT ve nazal endoskopileri analiz edilmiş ve hastaların %88,2'sinde septum deviasyonu ve %76,4'ünde konka büllöza saptanmıştır. Bununla birlikte, bu sayılar genel popülasyondaki retrospektif çalışmalarda bulunanlara yakındı ve anlamlı değildi.

Sedaghat ve ark.,<sup>58</sup> KRS'li hastaların BT taramalarını incelemiş ve infra-orbital hücreler ve frontal intersinüs hücreleri gibi sinonazal anatomik varyantların KRS'nin daha hızlı ilerlemesi ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır, ancak bu prevalans KRS olmayan bir popülasyonla karşılaştırılmamıştır. KRS'li hastalarda spesifik anatomik varyasyonlar daha yüksek oranda görülmemekle birlikte, bu varyasyonların hastalığın ilerlemesini etkileyebilecekleri anlaşılmaktadır.

### 5.1.2.7. Mikrobiyoloji

#### 5.1.2.7.1. Bakteri ve biyofilmler

KRS'nin patofizyolojisi çok faktörlüdür, ancak çoğunlukla alt solunum yollarının hastalığı olan astıma paralel şekilde, üst solunum yollarının inflamatuvar bir hastalığı olarak kabul edilir. Mikrobiyotanın patojenik bir rol oynayabileceği, çok faktörlü bir hastalıktır. Burun steril olmadığından, burun yoluyla elde edilen sinüs kültüründe her zaman mikrop ürer ve KRS'deki nedensellik pozitif bir kültür tarafından belirlenmez. Antibiyotik tedavisine verilen yanıt temelinde enfeksiyonun rolünü belirlemeye çalışmak da zordur. KRS genellikle kısa veya uzun süreli antibiyotik tedavisine de iyi yanıt vermez (bakınız 6.1.). KRS mikrobiyolojisi üzerine yapılan çalışmalar, coğrafi konuma, önceki ameliyatlara ve son zamanlarda antibiyotik kullanımına bağlı olarak birçok bakteri ortaya koymuştur. *Staphylococcus aureus* (SA), insanlarda sık kolonize olur ve KRS ve astım gibi kronik hava yolu hastalıkları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Genel popülasyon çalışmalarda nazal SA kolonizasyonu astım prevalansı ile anlamlı şekilde ilişkiliydi. KRS hastaları üzerinde yapılan çalışmalarda da pozitif ilişki bulunmuştur, ancak önemli bir heterojenlik vardı ve sonuçlar nazal polipli ve nazal polipsiz KRS arasında benzerdi.<sup>59</sup> Mikrobiyolojik tekniklerdeki son gelişmeler, bu etkileşimin karmaşık doğası hakkındaki anlayışımızı büyük ölçüde artırmıştır. Mikrobiyota ve lokal bağışıklık sistemi arasındaki etkileşimin doğası çok karmaşıktır ve tam olarak aydınlatılamamıştır. Mikrobiyomların KRS'de oynadığı rolün, laboratuvar tekniklerindeki zorluklar ve sınırlı örneklem büyüklüğü olan küçük çalışmalar nedeniyle şu anda kesin olarak tanımlanması zordur. Bakteriyel ve fungal hava yolu mikrobiyomlarının dinamik olması ve zaman içinde çeşitlilikte doğal kaymalar yaşaması muhtemeldir. Bu kaymaların altında yatan nedenler, çevresel iklim ve konak faktörlerdeki değişikliklerin bir kombinasyonu gibi görünmektedir. İki yıllık örnekleme dönemi boyunca, kalıcı olan küçük bir çekirdek

topluluk tespit edilmiştir: *Corynebacterium*, *Propionibacterium* ve *Staphylococcus* ve bir tür mantar olan *Malassezia restricta*.<sup>60</sup>

KRS hastalarında biyofilm varlığı ilk olarak 2004 yılında KRS hastalarının nazal mukozasının tarama elektron mikroskopisi ile gösterilmiştir.<sup>61</sup> Bir biyofilm, hücrelerin birbirine ve sıklıkla da bir yüzeye yapıştığı, herhangi bir simbiyotik mikroorganizma topluluğundan oluşur. Bu yapışık hücreler, ekstraselüler polimerik maddelerden oluşan jelimsi bir ekstraselüler matris içine gömülmüştür. Üç boyutlu yapıları ve mikroorganizmalar için toplu yaşam tarzını temsil ettiklerinden, mikroplar için mecazi olarak mikrop kentleri olarak adlandırılırlar. Mikroplar; bir yüzeydeki spesifik veya spesifik olmayan bağlanma bölgelerinin hücrel olarak tanınması, beslenme ipuçları veya bazı durumlarda planktonik hücrelerin inhibitör dozdan düşük antibiyotik konsantrasyonlarına maruziyetini içerebilen çeşitli faktörlere yanıt olarak bir biyofilm oluşturur. Biyofilm büyüme şekline geçen bir hücre, büyük gen takımlarının farklı şekilde düzenlendiği, davranışsal, fenotipik bir kaymaya uğrar.<sup>62</sup>

KRS'de biyofilmler tespit edildiğinden beri, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae* ve *Moraxella catarrhalis* dahil olmak üzere birçok bakteriyel organizma üzerinde durulmuştur. Bunlardan SA biyofilmleri, muhtemelen antijen üretme potansiyelleri nedeniyle şiddetli tekrarlayan ve inatçı KRS vakaları ile en büyük ilişkiyi göstermiştir.<sup>63</sup> KRS'li hastalarda tahmini biyofilm oluşumu oranları %29 ile %72 arasındadır. Biyofilmi olan KRS hastalarında ameliyat öncesi hastalık ve ameliyat sonrası semptomların devamı, devam eden mukozal inflamasyon ve enfeksiyonlar daha ağırdır.<sup>64,65</sup>

#### 5.1.2.7.2. Virüs

Viral enfeksiyonların KRS'yi indüklemeye veya şiddetlendirmedeki rolü araştırılmış ve moleküler sekanslama yoluyla koronavirüs, KRS'li hastalarda en yaygın virüs olarak tanımlanmıştır.<sup>66</sup> Parainfluenza virüsü, postenfeksiyöz koku alma fonksiyon bozukluğunun ana nedeni olarak tanımlanmıştır ve KRS patogeneğinde olası bir rol oynayabilir.<sup>67</sup> KRS'nin akut alevlenmeleri, yaşam kalitesi üzerinde önemli bir etkisi olan önemli bir hastalık olarak giderek daha fazla kabul görmektedir. Güncel kanıtlar, geçici viral enfeksiyonun KRS'deki akut alevlenmelerin patogeneğinde ilk inflamatuvar uyaran olarak rol oynadığını desteklemektedir.

#### 5.1.2.7.3. Fungal enfeksiyonlar

Kronik fungal rinosinüzit, hafif yüzeysel kolonizasyon formu (saprofitik mantar infestasyonu ve mantar topu), alerjik belirtiler ve kronik granümatöz invaziv fungal rinosinüzite kadar geniş bir hastalık spektrumunu temsil eder (bkz. 9.6).

#### 5.1.2.8. Siliyer bozulma

Motil siliyer bozukluklar, mukosiliyer temizleme bozukluğu ile karakterize, nadir ve az tanınan bir genetik hastalık olan primer siliyer diskinezide (PSD) kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır (bkz. 9.5). Bozulmuş alt yapı ve/veya fonksiyon bozukluğu ile karakterize kusurlu mukosiliyer temizleme, KRS'de suçlanmıştır.

Sağlıklı bireylerde mukosilyer temizleme (MST) doğal savunma mekanizmasının bir parçasıdır ve epitel yüzeyindeki mukus tabakasındaki solunan ortam patojenlerini yakalayarak ve koordineli kirpik hareketi yoluyla hava yollarından dışarı iterek, hava yollarını koruma işlevi görür. Normal çalışan MST, eşit derecede önemli iki bileşenden oluşur: mukus üretimi ve mukus taşınması. MST aksadığında, solunum yolları enfeksiyon ve obstrüksiyondan oluşan bir kısır döngüye açık hale gelir. Kirleticiler ve mikroplar gibi dış etkenler normal siliya fonksiyonunu doğrudan ve dolaylı olarak etkileyebilir. Bu fenomen sürekli enfeksiyon ve inflamasyon döngüleri yaşayan KRS hastalarında görülür, disfonksiyonel mukosilyer bağlanmaya neden olan siliyer kayıp ve hipervizküz mukus örtüsü ile sonuçlanır. Direkt siliya kaybına ek olarak, mikrobiyal ve/veya inflamatuvar etkenler karşısında, canlı siliyaların da normal işlev görmediği görülmektedir.<sup>68</sup> Her ne kadar literatür siliyer bozukluk ve KRS'li hastalardaki değişimler konusunda çelişkili olsa da, son çalışmalar KRS'li hastaların bir alt kümesinin çevresel uyarılara karşı künt siliyer bir yanıtı sahip olduğunu, ancak dokular enfekte veya inflame sinonazal ortamdan çıkarıldıktan sonra bunun tersine çevrilebildiğini göstermektedir. Bu bulgu lokal ekzojen faktörlerin, uyarılara karşı siliyer dinamik yanıtı negatif olarak modüle edebileceğini düşündürmektedir.

Birden fazla çevresel ve ekzojen faktör normal fizyolojik şartları değiştirir ve ortaya çıkan inflamatuvar sitokinler bozulmuş MST'yi ikincil olarak şiddetlendirir.<sup>69</sup>

#### 5.1.2.9. Sigara

Sigara içmek KRS için önemli bir risk faktörü olarak düşünülmelidir.<sup>35</sup> GA2LEN araştırması, aktif sigara içiciliği ve önceden sigara içmiş olmanın KRS ile anlamlı derecede ilişkili olduğunu göstermiştir.<sup>70</sup> Tütün burun mukozası için toksiktir ve sigara içmek üst solunum yolu hastalıklarında önemli bir rol oynar çünkü sigara dumanındaki kirleticiler ve toksinler pro-enflamatuvar ve mukozada oksidatif stres yaratarak burun tıkanıklığı, artmış burun salgısı ve mukoza kuruluğu gibi semptomlara neden olur. Son sistematik derlemeler, aktif ve pasif sigara dumanı ile KRS prevalansı arasında güçlü bir korelasyon bulmuştur. Sigara dumanına maruz kalan pediyatrik hastaların özellikle kötü sonuçları olduğu görülmektedir.<sup>71,72</sup>

#### 5.1.2.10. Kirlilik

Dünya Ticaret Merkezi saldırısının sonuçları, kirlilik ve KRS arasındaki ilişkiyi açıkça göstermiştir. İtfaiyecilerin yoğun toz maruziyeti, KRS prevalansında inhalasyon miktarı ile ilişkili olan ve maruziyetten bu yana zamanla azalmayan önemli bir artışla sonuçlanmıştır.<sup>73</sup> Son zamanlarda hava kirleticilerinin KRS semptom şiddeti ile ilişkili olduğu, NP'siz KRS hastaları üzerinde daha belirgin bir etki görüldüğü ve bunun maruziyet seviyelerinden etkilenebileceği gösterilmiştir.<sup>74</sup> Geramas ve ark.<sup>75</sup> 2018 yılında yaptıkları derlemede yoksul, kalabalık veya eski konutlarda yaşamının artmış KRS prevalansı ile ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır. Yakın zamana kadar literatürdeki bilgiler, KRS'de riskli mesleklerin rolü hakkında çok az sonuç çıkarmamızı sağlamaktaydı.<sup>76</sup> Bununla birlikte, bazı yeni çalışmalar, mesleki

olarak kağıt tozuna maruz kalma, temizlik maddeleri, metal tozu, hayvanlar, nem/küf, zehirli gaz ve fiziksel olarak zorlu çalışma ile ilişkileri göstermektedir.<sup>77-79</sup> Yakın zamanda Portekiz'den yapılan bir çalışmada,<sup>79</sup> mesleki toz maruziyeti ile tekstil işçilerinde nazal poliplerin ortaya çıkması arasında önemli bir ilişki bulunmuş, Mady ve ark.<sup>74</sup> hava kirleticilerine maruz kalmanın NP'siz KRS'de semptom şiddeti ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.

#### 5.1.2.11. Obstrüktif uyku apnesi (OSA)

Tanı konulmamış obstrüktif uyku apnesi (OSA) hastaları kulak burun boğaz uzmanına sıklıkla KRS yakınmaları ile başvururlar. Bir akademik merkezde, rinolojik şikayeti olan yetişkin hastaların retrospektif analizinde yazarlar, OSA ve KRS'nin semptom profillerinde önemli bir örtüşmeye sahip olduğunu ve SNOT-22'nin tanı konmamış OSA'lıları tanımlamaya yardımcı olabileceğini göstermişlerdir. Uyku ile ilişkili bir maddeyi en önemli semptom olarak bildiren ve daha yüksek psikolojik ve uyku alanı skorları olan hastalarda OSA'dan şüphelenilmelidir.<sup>80</sup>

Retrospektif bir çalışma, obstrüktif uyku apnesinin<sup>81</sup> KRS gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğunu bildirmiştir [erkeklerde 3,44 ve kadınlarda 2,63 tehlike oranı (TO)]. Endoskopik sinüs cerrahisi uygulanan hastaları değerlendiren ve Tayvan'da yapılan bir çalışmada, hastaların %38'i gündüz uykusuzluğundan şikayet etmekte idi ve bu uyku problemi burun tıkanıklığı semptomu ile korele idi. Hastaların %64,7'sinde obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS) teşhis edildi, ancak rinosinüzit şiddeti ile korelasyon yoktu. Nazal polipler KRS hastalarında uyku problemlerini kötüleştirdi.<sup>82</sup>

Bu iki örtüşen hastalık arasındaki ilişki net değildir ve daha geniş prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

#### 5.1.2.12. Metabolik sendrom ve obezite

Kore Ulusal Sağlık ve Beslenme Sınavı Araştırması'nı (KNHANES) kullanarak, Lee ve ark.<sup>83</sup> 12.015 kişiyi analiz etmiş ve KRS prevalansının metabolik sendromlu hastalarda (yüksek trigliserit seviyesi, düşük yüksek-yoğunluklu lipoprotein seviyesi ve kan basıncında yükselme) metabolik sendromu olmayan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (%14,15 ve %10,16; p<0,05). Bu veri tabanı ayrıca obezitenin<sup>84</sup> KRS gelişmesinde bağımsız bir faktör olduğunu göstermek için kullanılmıştır (OR, 1,46; %95 GA, 1,16-1,84; p=0,001). Hipotez, aşırı yağ dokusuna sekonder inflamatuvar bir durumun KRS gibi inflamatuvar hastalıkların gelişimini desteklediği yönündedir. Bu ilişkinin daha fazla araştırılması gerekmektedir.

#### 5.1.2.13. Vitamin D (VD3)

VD3'ün, solunum epiteli içinde lokal olarak adaptif ve doğal bağışıklığın bir immünomodülatörü olduğuna dair literatürde önemli veriler vardır.

Stokes ve ark. yedi makaleyi dahil ettikleri sistematik bir derlemede, toplam 539 hastanın verilerini değerlendirdiler (dört prospektif ve üç retrospektif çalışma). KRS'nin polipoid fenotiplerinde kontrollere kıyasla önemli ölçüde daha düşük VD3 seviyeleri vardı. Düşük VD3 seviyeleri sıklıkla artmış inflamasyon

derecesi ile ilişkilidir.<sup>85</sup> Yazarlar, mevcut kanıtların düşük VD3 seviyeleri ile polipoid KRS fenotipleri arasında anlamlı bir ilişki olduğunu gösterdiğine karar vermiştir. VD3 seviyeleri ile hastalık şiddeti ve VD3'ün ilaç olarak kullanılma potansiyeli hala net değildir ve daha fazla araştırma yapılmasını gerektirmektedir.

#### 5.1.2.14. Alkol

Kronik üst solunum yolu hastalığı tanısı alan deneklerin önemli bir yüzdesi, semptomların alkolle kötüleştiğini bildirmektedir.

Nazal ve bronşiyal alkol duyarlılığının en yüksek prevalansı N-ERD hastalarında, ardından NP'li KRS hastalarında, daha az sıklıkta NP'siz KRS ve sağlıklı kontrollerde görülür. Alkol aşırı duyarlılığı, tekrarlayan hastalıktan yakınan NP'li KRS hastalarında ve şiddetli semptomatolojisi olan hastalarda anlamlı olarak daha fazladır.<sup>86</sup>

### 5.1.3. KRS'nin akut alevlenmesi (KRSAA)

#### 5.1.3.1. Epidemiyoloji ve predispozan faktörler

##### 5.1.3.1.1. Epidemiyoloji

Kronik rinosinüzitin akut alevlenmesi (KRSAA), sıklıkla kortikosteroidler ve/veya antibiyotiklerle müdahaleden sonra başlangıç KRS semptom yoğunluğuna geri dönen, semptom şiddetinin kötüleşmesi olarak tanımlanır. Genellikle bakteriyel bir enfeksiyon olarak düşünülen burun ve sinüs semptomlarının alevlenmesi, gerçekte daha karmaşık bir arka plana sahip olabilir ve birden fazla faktörle bağlı olabilir. Bu; alerjik rinitin kötüleşmesi, akut viral solunum yolu enfeksiyonu, astımın alevlenmesi veya depresyon dahil diğer stres faktörlerinden kaynaklanabilir.

Nazal semptomlar genel popülasyonda sıklık ve önceden çekilmiş bir sinüs BT'si olmadan, nazal semptomların alevlenmesinin bir KRS zemininde olup olmadığını kesin olarak belirlemek zordur. Bu nedenle, daha önce büyük ölçekli epidemiyolojik çalışmalar yapılmamıştır. Yakın zamanda yapılan bir epidemiyolojik çalışma bunu aşmaya çalışmış, burun ve sinüs semptomlarını akut alevlenmesini çalışmak için 200.769 kişilik genel bir popülasyondan seçilen 7847 kişiye EPOS2012'ye göre seçilen burun ve sinüs semptomları ile ilgili soruları 16 ay boyunca, dört ayda bir postalamıştır. Denekler; mevcut uzun süreli KRS, mevcut yeni KRS, geçirilmiş KRS ve hiç KRS geçirmeyenler olarak sınıflandırılmıştır. Oral antibiyotik ve/veya oral steroidlerin reçetelenmesi, bir alevlenme işareti olarak kabul edilmiştir. Prevalans kış aylarında ve uzun süreli mevcut KRS vakaları arasında zirve yapmış, bu hastaların %25,9'u 12 ay içinde en az bir alevlenme geçirirken hiç KRS geçirmeyen grupta bu oran %7,9 olmuştur.<sup>87</sup>

Başka bir çalışma üçüncü basamak bir rinoloji kliniğindeki 209 KRS hastasını takip ederek, KRS enfeksiyonlarının sayısı, KRS ile ilişkili antibiyotik reçetesi ve KRS ile ilişkili oral kortikosteroid alımını izlemiştir. Doksan hasta sıfır alevlenme bildirirken, 119 hastada son 12 ay içinde üç veya daha fazla atak vardı.<sup>88</sup>

KRS'li 108 astımlı hastada (%69,9'u NP'li KRS) son üç ayda ortalama KRS alevlenmesi sayısı 0,8 idi; bunun belirli bir mevsime atıfta bulunup bulunmadığı belirsizdir, ancak hesaplandığında bu hasta grubunda yılda 2,4 atağa karşılık gelmektedir.<sup>89</sup> Aynı çalışma, KRS'nin akut alevlenme sıklığının astım kontrolü üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir.

KRS'nin akut alevlenmelerinin yaşam kalitesine etkisi üzerine yapılan bir araştırma, ortalama SNOT skoru 36,8 olan 85 hastanın son 12 ay içinde ortalama 1,5 (SD = 1,9) KRS ile ilişkili antibiyotik kürü aldığını göstermiştir.<sup>90</sup>

Bu nedenle prevalans; incelenen hasta kohortu, mevsim ve alevlenmenin nasıl tanımlandığına göre değişir.

#### 5.1.3.1.2. Predispozan faktörler

Daha önce bahsedilen epidemiyolojik çalışmaya göre, artmış KRSAA prevalansının görülme olasılığı; genç, beyaz, kadın ve daha büyük Charlson komorbidite indeksine sahip hastalarda daha yüksektir. Bu çalışmada tanımlanan diğer risk faktörleri KRS durumu, artmış VKİ, astım, saman nezlesi, migren ve sinüs cerrahisi öyküsüdür.<sup>87</sup>

Phillips ve ark. yüksek sinonazal yük (24'ün üzerinde SNOT skoru) ve komorbid astım ve nazal polipleri olmayan hastalar ile ilişkili, alevlenmeye yatkın bir fenotip saptamıştır, ilginç şekilde nazal polipler alevlenme riski ile negatif ilişkili idi.<sup>90</sup>

#### 5.1.3.2. Patofizyoloji

##### 5.1.3.2.1. Virüsler

Toplam 160'tan fazla rinovirüs serotipi tanımlanmıştır, bunlar hem üst hem de alt hava yollarında hava yolu inflamasyonunun önemli tetikleyicileri veya iştirakçileri olarak kabul edilirler. Rinovirüsün primer epitel hasarı başlattığına ve ardından konak anti-viral inflamatuvar yanıtın sekonder hasar yaptığına inanılmaktadır. İnflamatuvar yanıt ideal olarak zamanında ve kendi kendini sınırlayıcı olmalı, sinonazal mukozada kalıcı inflamatuvar değişik yapmamalıdır.<sup>91</sup> İnflamatuvar yanıt, hücresel yanıtı başlatmak için Toll benzeri reseptörlerin (TLR 3,7 ve 9) aktivasyonu ile başlar, bu interferonların ve sitokinlerin ekspresyonunu indükler ve sonunda makrofajlar ve nötrofiller gibi doğal yanıtlayıcıların göçüne yol açar. Son zamanlarda, eozinofillerin anti-viral aktivitelere yer aldığı ve rinovirüs enfeksiyonu bölgesine göç ettiğine dair kanıtlar ortaya çıkmıştır; bu da diğer şeylerin yanı sıra viral solunum yolu enfeksiyonları sırasında görülen astım alevlenmelerini açıklar.<sup>92</sup>

Yakın zamanda yapılan kapsamlı bir derlemede, KRS hastalarında rinovirüslerin etkisini inceleyen 147 yayın bulmuş ve şu sonuçlara varmıştır: 1) rinovirüs enfeksiyonları, KRS hastalarında genel popülasyona göre daha yüksek bir prevalansa sahiptir, 2) rinovirüslerle in vivo olarak provoke edilen insanlarda, burun lavajında artmış sitokinler (IL-6, IL-8) ve MRG'de mukozal değişiklikler ile karakterize lokal bir inflamatuvar yanıt ortaya çıkacaktır ve 3) nazal epitel hücrelerinin in vitro provokasyonu nedenselliği destekleyen, in vivo provokasyonla elde edilen cevabı taklit eden, güçlü bir sitokin yanıtı üretecektir.<sup>93</sup>

Rinovirüsler ayrıca konak mikrobiyomunun dengesini de bozabilir. Sağlıklı katılımcıların rinovirüslerle inoküle edildiği bir çalışma, yerleşik mikrobiyomda *Haemophilus parainfluenzae*, *Neisseria subflavia* ve *Staphylococcus aureus*'un miktarının arttığı bir kayma ortaya çıkmıştır. Mikrobiyotadaki bu değişiklik, virüs enfeksiyonlarının neden ikincil bakteriyel enfeksiyonlara yatkınlık yarattığını açıklamaya yardım edebilir.<sup>94</sup>

Toparlayacak olursak, virüs enfeksiyonlarının akut KRS alevlenmeleri için ana tetikleyici olması muhtemeldir; burada konak yanıtı, eozinofiller de dahil olmak üzere burun ve sinüs mukozasında inflamatuvar bir reaksiyon başlatır ve konak mikrobiyomunda mikrobiyal hava yolu patojenlerinin miktarının arttığı bir kaymaya neden olma potansiyeli taşır.

#### 5.1.3.2.2. Bakteriler

KRS alevlenmelerinin mikrobiyolojisi Brook tarafından geleneksel kültür kullanılarak incelenmiştir. Olguların çoğunda bakteri florasının stabil KRS hastalarındakine benzer olduğu, ancak *Haemophilus influenzae*'nin alevlenme grubunda anlamlı olarak daha sık olduğunu bulmuştur (KRS alevlenmesi olan 30 hastanın 9'unda ve stabil olan 32 hastanın 2'sinde pozitif kültür).<sup>95</sup>

Bakteriler için 16S ribozomal RNA kullanılarak yapılan daha yeni bir çalışmada, KRS'nin akut alevlenmesi sırasında 134 hastanın (65 NP'siz KRS, 55 NP'li KRS ve 14 AFRS) sinüs mikrobiyotası incelendi. Tanımlanan bakteriler arasında en sık rastlananlar; *Staphylococcus spp* (%21,3), *Pseudomonas* (%15), *Streptococcus* (%14,4) ve *Staphylococcus aureus* idi (%12,4). Alt gruplar arasında hiçbir anlamlı fark bulunmamış ve tüm klinik alt gruplarda çeşitli bakteriyel sınıflar ve türler dikkati çekmiştir.<sup>96</sup>

Daha önce sinüs cerrahisi öyküsü bulunan ve akut KRS alevlenmesi olan 50 hastanın çoğunda *Staphylococcus aureus* ve *S. epidermidis* tespit edilirken, altı hasta *Haemophilus influenzae* ve beş hasta *Pseudomonas aeruginosa* için pozitifliği.<sup>97</sup> Bu bir kez daha göstermektedir ki, sık görülen hava yolu patojenleri klinik alevlenmelerin sadece küçük bir kısmını açıklamaktadır.

Özetle, virüs enfeksiyonlarının, konak yanıtının burun ve sinüs mukozasında semptomatik bir inflamatuvar reaksiyon başlattığı veya arttırdığı KRSAA'da, ana tetikleyici olması muhtemeldir. Ayrıca, rinovirüslerin konak mikrobiyotasında mikrobiyal patojenlerin çoğunlukta olduğu bir kaymaya neden olma potansiyeli vardır. Anlamlı mikrobiyolojik değişiklikler nadirdir, sadece diğer mekanizmaların sorumlu olabileceğini düşündüren az sayıda alevlenmede görülür.

Viral enfeksiyonların KRSAA için ana tetikleyici olması muhtemeldir ve özellikle rinovirüsler, konak mikrobiyotasını mikrobiyal patojenlere doğru kaydırma potansiyeline sahiptir.

## 5.2. Nazal polipli ve nazal polipsiz kronik rinosinüzitin patofizyolojisi

### 5.2.1. KRS genetiği ve epigenetiği

#### 5.2.1.1. KRS genetiği

1990'ların sonlarında İnsan Genom Projesi aracılığıyla DNA çalışmasının tıpta devrim yaratması, bununla ilişkili mekanizmaların anlaşılması, yeni ilaç hedeflerinin belirlenmesine ve kişisel genetik yapıya dayalı gelecekteki tedavilere olanak sağlaması bekleniyordu.<sup>98</sup> Bununla birlikte, teknolojiye önemli ilerlemeler ve genotipleme maliyetinin önemli ölçüde azalmasına rağmen, ilişki genetiği kullanımıyla ilgili erken deneyimler hayal kırıklığı yarattı. Monogenik gen bozuklukları; tek bir genin yapısındaki varyasyon(lar)ın iletiminin iyi

tanımlanmış mekanizmalar (kistik fibrozdan sorumlu Kistik Fibroz Transmembran İletkenlik Düzenleyici (KFTR) geni gibi) yoluyla nasıl hastalık ürettiği neredeyse hiç bulunamadı. Bunun yerine, karmaşık özelliklerin (boy, zeka, yaratıcılık gibi) ve karmaşık hastalıkların özelliklerinin (şizofreni, diyabet ve astım gibi) çok çeşitli genlerde çok sayıda varyasyonla ilişkili olduğu, bunların hepsinin gözlenen fenotipe minör katkılar yaptığı bulunmuştur.<sup>99</sup> Gerçekten de belirgin semptomları olan, iyi tanımlanmış bir hastalık olan şizofreni, neredeyse yüz farklı gendeki varyasyonla ilişkili bulunmuştur.<sup>100</sup> Bu zorluğa ek olarak, tanımlanan genlerin ilk bakışta mekanik modellere entegre edilmesi zordur - örneğin şizofrenideki ana ilişkilendirmelerden biri, kompleman kaskadının bir unsuru olan C4'ü kodlayan bir gen ile olmuştur.<sup>101</sup> Ayrıca, tanımlanan genetik faktörler bir organın veya bir hücrenin organelin yapısını çok fazla değiştirebilir, bunun yerine istenmeyen bakterilerle enfeksiyon veya kolonizasyon gibi çevresel etkilere duyarlılığı artırabilir.<sup>102</sup> Sonra hastalığın sürekliliğine veya sürdürülmesine katkıda bulunan bu bakterinin varlığı olabilir. Bu, genetik sonuçların kliniğe doğrudan aktarılmasını zorlaştırır da, genom bilimi ilerlemeye devam etmekte, tek bir sonuçtan ziyade çoklu varyasyonlara dayalı tahminler yapmak için matematiksel yaklaşımlar geliştirilmektedir. Geleceğe bir bakış, in-vitro fertilizasyonda implantasyon için en uygun olanları tahmin etmek üzere döllenmiş embriyoların DNA'sından gelen TNP kombinasyonlarını analiz eden yeni bir ticari girişim tarafından sağlanmaktadır (<https://genomicprediction.com>). Bununla birlikte, büyük ailelerin gerçek GWAS verilerini kullanan bir simülasyon çalışması, en akıllı ve en uzun olarak seçilen simüle edilmiş embriyoların ortalamasının sadece 2,5 IQ puanı ve 2,5 santimetre üzerinde olduğunu gösterdiğinden, bu sınırlı bir fayda sağlayabilir. İnsan embriyolarının poligenik özellikler için taranmasının yararı sınırlıdır.<sup>103</sup>

KRS yine de 'genetik devriminden' faydalanmaktadır. Örneğin, Desrosiers grubundan yapılan çalışmalarda, epitel ve bazal membran yapısı ve fonksiyonu ile ilişkili aday genlerin belirlenmesi, KRS hastalarının epitel hücrelerinde bariyer fonksiyonunun araştırılmasına yol açmıştır. Bu, yakın zamanda KRS'de doku onarımında bir kusurun tanımlanmasıyla sonuçlandı<sup>104</sup> ve yeni ilaç tedavilerine bir kapı açarak genetik arenanın kıymetli olduğunu doğruladı. Halen meyve vermeyi bekleyen diğer görüşler, belirlenen olası aday genlerin rolünü ve işlevlerini daha iyi anladıkça daha net hale gelebilir.

#### 5.2.1.2. Genetik: genel bakış

"Genetik" terimi, söz konusu hastalık veya fenotip gelişimine neden olan veya buna predispozisyon yaratan aktarılabılır gen varyasyonlarını kapsar. Gen fonksiyonundaki aktarılabılır varyasyonlar, epigenetik düzenleme veya epigenetik adı verilen bir süreçle dış ajanlara maruz bırakılarak da indüklenebilir. Daha yeni bir araştırmada, 'mikroRNA'lar' olarak adlandırılan ve genomun önceden göz ardı edilen kısa dizilerinin, gen fonksiyonunun düzenlenmesinde önemli rol oynadığı bulunmuş ve de-novo genetik materyalin "bakteriyofajlar" olarak adlandırılan bakteriyel virüsler yoluyla iletilmesinin de genetik yapıyı modüle edebileceği anlaşılmıştır.

Bir hastalığa genetik bir temelin tanımlanması zor olabilir. Sinüs



fizyolojisi, patojen tanıma ve ilk savunma tepkilerinin başlatılması gibi tek bir sürece bile çok sayıda adımın dahil olduğu, karmaşık bir sistemdir. Bir dizi farklı genin veya düzenleyici elemanın işlevindeki değişiklikler, bu sistemde işlev bozukluğuna yol açarak sonuçta aynı hastalık fenotipine neden olabilir. Ek olarak, aynı gen içindeki farklı genetik varyasyonlar, değişken derecelerde işlev bozukluğuna neden olabilir.

Çok eskiden, tanımlanan genetik bozukluklar keşfedildi çünkü açık bir kalıtım paterni ile iyi tanımlanmış hastalık fenotipi ile veya kistik fibrozda (KF) kullanılan ter klorür testi gibi belirteçler gösterdiler. Bu iyi karakterize edilmiş genetik bozukluklar, yüksek penetrasyon ve güçlü etkilere sahip tek bir geni işaret etti ve bu da hastalığın genetik temellerinin araştırılmasını çok daha basit hale getirdi. Bunun tersine, astım ve KRS gibi çoğu kronik hastalık, birden fazla genin hastalık gelişimine katıldığına inanılan "karmaşık hastalıklar" olarak kabul edilirler; her genetik faktörün zayıf etkileri vardır ve bu nedenle sadece kısmi bir katkı sağlarlar. Ayrıca, genetik temel her zaman çok açık olmayabilir. Örneğin, bir immün yetmezliğin bakterilerle kronik enfeksiyona yatkınlık yaratabileceği açık görünse de, epitelyal bariyere dahil olan bir gendeki bir kusur, virüs saldırısından sonra zayıf bir epitel rejenerasyonuna yol açabilir, böylece bakteri epitel altı dokulara girebilir ve aynı sonuç meydana gelir. KRS patogenezinde yer alan faktörlerin çokluğunun getirdiği önemli zorluklara rağmen, güçlü kanıtlar yine de KRS için kalıtsal bir bileşen olduğunu desteklemektedir. Klasik bir örnek, KFTR genindeki homozigot mutasyonların klorür taşınmasında kusurlara yol açtığı ve hastalığın klinik belirtilerini verdiği KF'dir. Maksiller sinüsleri etkilemeyi tercih eden KRS, KF'nin tutarlı bir özelliğidir. Fenotiplerinde KRS içeren iyi karakterize edilmiş genetik hastalıkların diğer örnekleri arasında, siliyaların yapısal kolunun farklı bir bölümünü kodlamakla ilişkili en az 31 farklı gen tarafından kodlanabilen siliyer diskinezi formları yer alır.<sup>105</sup>

Oakley ve ark.'nın daha yeni bir çalışması, genel bir popülasyonda NP'li KRS ve NP'siz KRS'nin kalıtsallığını değerlendirdi. 1638 NP'li KRS hastası ve 24.200 NP'siz KRS hastası üzerinde yaptıkları çalışmada, etkilenen deneklerin birinci derece aile üyelerinin NP'li KRS geliştirme olasılığının 4,1 kat ve NP'siz KRS geliştirme olasılığının 2,4 kat daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir.<sup>106</sup> Kalıtsal bir bileşen gösterilmesine rağmen, etkilenen bir hastanın eşinin de NP'siz KRS geliştirme olasılığı iki kat daha fazla olduğu için hala çevresel bir faktör olduğunu ileri sürmektedirler. Bu, İsveç'teki çalışmalarla tamamlanmaktadır. Nazal polipli hastaların akrabaları NP'li KRS açısından tarandı. Akrabaların %13,4'ünde nazal polip vardı (İsveç popülasyonundan rastgele seçilen bir kontrol grubundaki %2,7'ye kıyasla). Yani nazal polipleri olan birinci derece akrabaların kontrol grubuna göre relatif riski 4,9 idi.<sup>107</sup>

Hastalığın genetik temelini tanımlamak için kullanılan teknikler, genellikle incelenen elemente göre ayrılmış iki veya daha fazla grup arasındaki karşılaştırmaları içerir. Araştırılan özelliklerin sıklığındaki farklılıkları tanımlamak için genetik varyasyon işaretleri ("mikrosatellitler" veya tek nükleotid polimorfizmi (TNP)), tek genler veya bir yolağın çoklu genleri karşılaştırılır. Modern çağ, aynı anda 100.000'den fazla TNP'nin eş zamanlı analizine olanak sağlayan ve tüm genomu hipotezden bağımsız bir şekilde sorgulayan (Genom çapında ilişkilendirme çalışması (GWAS)) 'yongaların' piyasaya sürülmesiyle başladı.

Daha yakın zamanda tüm genom dizilemesi kullanılmıştır, ancak sonuçların biyoinformatik analizi hız sınırlayıcı bir adım olmaya devam etmektedir. Doğrulama için bulgular ikinci bir popülasyonda replikasyon yoluyla doğrulanmalı ve/veya bir biyolojik mekanizmada veya sonuçta, genotipe özgü varyasyonla ilişkilendirilmelidir. Birçok genetik bulgu için bu genlerin normal işlevde oynadıkları rol henüz tanımlanmamış olabileceğinden, biyolojik olasılık açık olmayabilir. KRS için özel bir problem, genetik birliktelik çalışmalarında gerekli istatistiksel yöntemlerle ilgili güçlüklerdir; bunlar da gerekli popülasyonların büyüklüğü ve çalışmaların maliyetidir. Tipik bir milyon farklı genetik varyasyonun aynı anda analiz edilmesi sahte ilişki riskini artırır. Bu nedenle, büyük, iyi karakterize edilmiş popülasyonlar (1.000-10.000 denek) ve bunların maliyetini karşılamak gereklidir. Bunun için literatürdeki KRS genetik çalışmalarının sonuçlarını yorumlarken dikkatli olunmalıdır.

### 5.2.1.3. KRS'nin genetik birliktelik çalışmalarından çıkarımlar

Bu zorluklara rağmen KRS'nin genetik değerlendirmeleri, var olan patofizyolojik kavramlarla bağlantılar düşündürmekte ve gelecekte yolun sonunda görünen sonuçların umut verici vaatlerini vermektedir. Yayınlanan KRS genetik birliktelik çalışmaları son on yılda sayıca artmış, potansiyel gen adaylarının sayısını arttırmıştır (Tablo 5.2.1.) ve ayrıca bazı genleri hastalıkla ilişkilerini destekleyerek tekrar tekrar kapsamaktadır (Tablo 5.2.2.). Artan sayılar, gen adaylarını konuma veya işleve göre kategorilere ayırmamızı sağladı. Her iki grupta da aday genler, bağımsızlık fonksiyonunun düzenlenmesi, bariyer fonksiyonu, mevcut KRS patofizyolojisi vizyonumuzla nasıl bütünleştirileceği bilinmeyen veya zor olan tek tek farklı genlerdeki çeşitli TNP'lere göre genel hatlarıyla gruplanmaktadır. Bağımsızlık fonksiyonuyla ilişkili tanımlanmış genlerin yüksek yüzdelerinin gerçek çıkarım düzeylerinden ziyade, incelenen aday genlerin seçim yanlılığını yansıtabileceği unutulmamalıdır. Örnek olarak, bariyer yapısı ve fonksiyon genlerinden KRS'de şüphelenilmemiştir, ancak 'agnostik' veya 'hipotez içermeyen' genom çapında yaklaşımlarla tanımlanmıştır. Daha sonra epitel bariyer disfonksiyonu in vitro modellerde, KRS gelişimi ve kalıcılığı için özgün bir yolak olarak doğrulanmıştır. Bu, hastalık süreci hakkındaki anlayışımızı geliştirecek ve tedavi için olası yeni hedefler ve yaklaşımlar sağlayacaktır.

### 5.2.1.4. KRS'de epigenetik

Epigenetik, doğrudan DNA sekanslarının değiştirilmesinden kaynaklanmayan gen ekspresyonundaki değişikliklerin, organizmaya getirdiği değişimlerle ilgilidir.<sup>108</sup> Bu, daha sonra hem kuşak içi hem de kuşaklar arası olarak geçiş gösterebilen bir gen ekspresyonu değişikliğine yol açabilir. "Epigenetik", her bir fenotipi üretmek için genlerin çevre ile etkileşimini ifade eder. Sigara içimi veya *Staphylococcus aureus* gibi hastalık şiddeti riskiyle ilişkili faktörlerin her ikisinin de epigenetik modifikasyon içermesi dikkat çekicidir.

Epigenetiğin in vivo olarak kanıtı hala sınırlı olmasına rağmen, bu çalışmaların önerdiği kavramlar ilgi çekicidir ve gelecek için umut vericidir.<sup>109-113</sup> Kan veya hastalardan fırçalama ile alınan

veya kültürde üretilen nazal epiteli değerlendiren çoğu çalışma, epiteldeki epigenetik değişikliklerin dolaşımdaki kandan daha belirgin olduğunu göstermiş ve bunların ortaya çıkması için dış çevre ile temasın önemini desteklemiştir. Bu, patojenlerin evrimsel avantaj için çevreye uyarlanmada rol oynayabileceğini düşündürmekte ve genetiğin çevre ile birlikte var olduğunu altını çizerek, KRS sorununa 'tek gen' çözümü bulmaya ek bir zorluk olarak ortaya çıkmaktadır.

### 5.2.1.5. Genetik ve KRS'de genotiplendirmenin klinik kullanımı

#### 5.2.1.5.1. Açıklanamayan immün yetmezliklerin nitelendirilmesi

İmmün yetmezlikler genellikle bir immün defektten şüphelenilen, ancak rutin kan testleri ile spesifik olarak açıklanamayan klinik bir portre veya fenotip olarak prezente olur.<sup>114</sup> Bununla birlikte şüpheli genlerin dizilenmesi, defektin doğasını belirleyebilir ve spesifik düzeltici tedaviye olanak sağlayabilir. Bunun yeni bir örneği, ilk önce herpes simpleks ensefaliti olan hastaların dizilimi ile tanımlanan TLR3 reseptör fonksiyon bozukluğunun yakın zamandaki tanımlanmasıdır.<sup>115</sup>

#### 5.2.1.5.2. Kistik fibrozisin (KF) değerlendirilmesi ve tedavi seçimi

KRS hastalarında KFTR genotiplenmesi rutin olarak önerilmez, bunun yerine sadece ter testi ile KFTR gen fonksiyon bozukluğunun gösterilmesinden sonra gerçekleştirilir. Pozitif testi (yüksek ter klorürü) olan hastalarda, bunu standart mutasyonlardan oluşan bir panel için gen testi ve daha sonra muhtemelen gen dizilimi takip eder. Tanımlanan mutasyon türü, genel klinik tablonun diğer "modifiye edici" genlere ikincil olduğuna inanıldığı için kökeni öngörmez. Bununla birlikte bazı genotipler, KFTR gen fonksiyonu arttırıcı yeni bir ilaç olan Ivacaflor'a yanıtı tahmin edebilir.

#### 5.2.1.5.3. KRS'de tahmine dayalı genetik

İçerdiği faktörlerin çokluğu göz önüne alındığında, genetik polimorfizmlerin tek başına tedavinin ardından başarının veya başarısızlığın planlanmasına olanak sağlayıp sağlamayacağı net değildir. Bununla birlikte birçok belirteç halen KRS hastalarından izole edilebilecek bakteriyi öngörebilmektedir, bu da KRS hastalarının sınıflandırılabilmeğe başlanmasının bir başlangıcı olabilir.

Tablo 5.2.1. Birden çok çalışmada yer alan KRS ilintili genler. Genler varsayılan biyolojik role göre gruplandırıldı: a. İmmün sistem ilişkili; b. Eptiel bariyeri ilişkili; c. Sınıflandırılması zor.

a. İmmün sistem	
Gen	Kaynak
ALOX5AP	Al-Shemari ve ark. 2008; <sup>804</sup> Henmyr ve ark. 2014 <sup>805</sup>
AOAH	Bossé ve ark. 2009; <sup>806</sup> Zhang ve ark. 2012 <sup>807</sup>
IL1A	Karjalainen ve ark. 2003; <sup>846</sup> Erbek ve ark. 2007; <sup>808</sup> Mfunda Endam ve ark. 2010 <sup>809</sup>
IL1B	Erbek ve ark. 2007; <sup>808</sup> Bernstein ve ark. 2009 <sup>810</sup>
IL10	Kim ve ark. 2009; <sup>811</sup> Bernstein ve ark. 2009; <sup>810</sup> Zhang ve ark. 2012 <sup>812</sup>
IL22RA1	Endam 2009; <sup>813</sup> Henmyr 2014 <sup>805</sup>
IL33	Buyschaert 2010; <sup>814</sup> Kristjansson 2019 <sup>436</sup>
IRAK-4	Tewfik ve ark. 2009; <sup>815</sup> Zhang ve ark. 2011 <sup>816</sup>
NOS1	Castano ve ark. 2009; <sup>817</sup> Zhang ve ark. 2011; <sup>816</sup> Henmyr ve ark. 2014 <sup>805</sup>
NOS1AP	Zhang ve ark. 2011; <sup>816</sup> Henmyr ve ark. 2014 <sup>805</sup>
TAS2R38	Adappa ve ark. 2014; <sup>116</sup> Mfunda Endam ve ark. 2010; <sup>111</sup> Pumeli ve ark. 2019 <sup>117</sup>
TGFB1	Henmyr ve ark. 2014 <sup>805</sup>
TNFA	Erbek ve ark. 2007; <sup>808</sup> Bernstein ve ark. 2009; <sup>810</sup> Batikhan ve ark. 2010 <sup>818</sup>
b. Bariyer ve yapısal	
Gen	Kaynak
Yok	Yok
c. Sınıflandırılması zor	
Gen	Kaynak
DHBLD2	Pasaje ve ark. 2012; <sup>819</sup> Henmyr ve ark. 2014 <sup>805</sup>
PARS2	Bossé ve ark. 2009; <sup>806</sup> Henmyr ve ark. 2014 <sup>805</sup>
RYBP	Bossé ve ark. 2009; <sup>806</sup> Zhang ve ark. 2011; <sup>816</sup> Cormier ve ark. 2014 <sup>102</sup>

Tablo 5.2.2. Tek bir çalışmada rapor edilen KRS ilintili genler. Genler varsayılan biyolojik role göre gruplandırıldı: a. İmmün sistem ilişkili; b. Eptiel bariyeri ilişkili; c. Sınıflandırılması zor.

a. İmmün Sistem	
Gen	Kaynak
ALOX15	Kristjansson ve ark. 2019 <sup>436</sup>
ALOX5	Al-Shemari ve ark. 2008 <sup>804</sup>
BDKRB2	Cormier ve ark. 2014 <sup>102</sup>
CD58	Pasaje ve ark. 2011 <sup>436</sup>
CD8A	Alromaih ve ark. 2013 <sup>820</sup>
CIITA	Bae ve ark. 2013 <sup>821</sup>
CNTNS	Cormier ve ark. 2014 <sup>102</sup>
COX2	Sitarek ve ark. 2012 <sup>822</sup>
CYSLTR (X)*	Al-Shemari ve ark. 2008 <sup>804</sup>
FOXP1	Kristjansson ve ark. 2019 <sup>436</sup>
HLA-DQA1	Kristjansson ve ark. 2019 <sup>436</sup>
HLA-DQB1	Schubert ve ark. 2004 <sup>823</sup>
HLA-DRA	Bohman ve ark. 2017 <sup>824</sup>
IGFBP7	Cormier ve ark. 2014 <sup>102</sup>
IL1RL1	Castano ve ark. 2009 <sup>817</sup>
IL1RN	Cheng ve ark. 2006 <sup>825</sup>
IL8R1	Kristjansson ve ark. 2019 <sup>436</sup>
IL4	Zhang ve ark. 2012 <sup>807</sup>
MET	Sitarek ve ark. 2012 <sup>822</sup>
MET1	Castano ve ark. 2010 <sup>826</sup>
OSF-2 (POSTN)	Zielinska-Blizniewska ve ark. 2012 <sup>827</sup>
PDGFD	Cormier ve ark. 2014 <sup>102</sup>
PRKCH	Cormier ve ark. 2014 <sup>102</sup>
RAC1	Cormier ve ark. 2014 <sup>102</sup>
SERPINA1	Kilty ve ark. 2010 <sup>828</sup>
TAS2R19	Purnell ve ark. 2019 <sup>117</sup>
TNFAIP3	Cormier ve ark. 2009 <sup>829</sup>
TP73	Tournas ve ark. 2010 <sup>830</sup>
TSLP	Kristjansson ve ark. 2019 <sup>436</sup>
VSIR	Bohman ve ark. 2017 <sup>824</sup>
b. Bariyer ve yapısal	
Gen	Kaynak
BICD2	Bohman ve ark. 2017 <sup>824</sup>
CACNA11	Bossé ve ark. 2009 <sup>806</sup>
CACNA2D1	Cormier ve ark. 2014 <sup>102</sup>
CACNG6	Lee ve ark. 2010 <sup>831</sup>
CDH23	Cormier ve ark. 2014 <sup>102</sup>
K6IRS2	Cormier ve ark. 2014 <sup>102</sup>
KCNAM1	Purkey ve ark. 2014 <sup>786</sup>
KCNQ5	Purkey ve ark. 2014 <sup>786</sup>
K6IRS4	Cormier ve ark. 2014 <sup>102</sup>
LAMA2	Bossé ve ark. 2009 <sup>806</sup>
LAMB1	Bossé ve ark. 2009 <sup>806</sup>

LF	Zielinska-Blizniewska ve ark. 2012 <sup>827</sup>
MMP9	Wang ve ark. 2010 <sup>832</sup>
MSRA	Bossé ve ark. 2009 <sup>806</sup>
MUSK	Bossé ve ark. 2009 <sup>806</sup>
NARF	Cormier ve ark. 2014 <sup>102</sup>
NAV3	Bossé ve ark. 2009 <sup>806</sup>
RPGR	Bukowy-Bieryłło ve ark. 2013 <sup>833</sup>
c. Sınıflandırılması zor	
Gen	Kaynak
C13orf7	Cormier ve ark. 2014 <sup>102</sup>
CYP2S1	Kristjansson ve ark. 2019 <sup>436</sup>
DPP10	Kim ve ark. 2015 <sup>834</sup>
FAM79B	Cormier ve ark. 2014 <sup>102</sup>
GFRA1	Cormier ve ark. 2014 <sup>102</sup>
GNB2	Purnell ve ark. 2019 <sup>117</sup>
HLCS	Bohman ve ark. 2017 <sup>824</sup>
KIAA1456	Bossé ve ark. 2009 <sup>806</sup>
MYRF	Kristjansson ve ark. 2019 <sup>436</sup>
PHF14	Cormier ve ark. 2014 <sup>102</sup>
PIGT	Cormier ve ark. 2014 <sup>102</sup>
SLC13A3	Cormier ve ark. 2014 <sup>102</sup>
SLC22A4	Kristjansson ve ark. 2019 <sup>436</sup>
SLC5A1	Bohman ve ark. 2017 <sup>824</sup>
TOMM34	Cormier ve ark. 2014 <sup>102</sup>
TRHDE	Cormier ve ark. 2014 <sup>102</sup>
TRIP12	Bossé ve ark. 2009 <sup>806</sup>
UBE3A	Cormier ve ark. 2014 <sup>102</sup>
UBE3C	Pasaje ve ark. 2011 <sup>819</sup>
10p14	Kristjansson ve ark. 2019 <sup>436</sup>

**5.2.1.5.4. Tat reseptörleri: Gram negatif taşıyıcı tahmin etmek**  
TAS2R38 polimorfizmleri KRS ile ilişkilendirilmiştir.<sup>116</sup> TAS2R38, solunum yolunda eksprese edilen ve doğal bağışıklık savunmasında rol oynayan bir tip acı tat reseptörünü kodlar. T2R'lerin acı uyarı ile aktivasyonunu antimikrobiyal peptitlerin salınımı, nitrik oksit üretimi ve artmış siliyer aktivite izler. Koruyucu genotip basit tat testiyle değerlendirilebilen feniltiyokarbamidi (PTC) saptama yeteneğini kodlar. İlginç bir şekilde, NP'siz KRS'de tat almayan (veya koruyucu olmayan) TAS2R38 genotipi, daha yüksek bir gram negatif bakteriyel taşıyıcılık ve kötü bir sonuçla ilişkilidir. Bu düşünceyle, birçok hekim artık tadı hasta değerlendirmesinin bir parçası olarak göstermektedir, ancak bu henüz optimal tedaviyi tanımlamamaktadır. Ek olarak, NP'li KRS'li hastalarda etkinin benzer olmayabileceğine dair bir endişe vardır. Tat reseptörleri, özellikle tat reseptörü TAS2R19, KRS'de rol oynayabilir veya prediktif değere sahip olabilir.<sup>111,117</sup> Bunun doğrulanması ve diğer popülasyonlarda tekrar gösterilmesi gereklidir.

Tablo 5.2.3. NP'li KRS hastalarında *S. aureus* taşıyıcılığı ile ilişkili genetik polimorfizmler.<sup>102</sup>

a. İmmün sistem	
Gen	
BDKRB2	
CNTN5	
IGFBP7	
PDGFD	
PRKCH	
RAC1	
b. Bariyer ve yapısal	
Gen	
CACNA2D1	
CDH23	
GFRA1	
K6IRS2	
K6IRS4	
TOMM34	
c. Sınıflandırılması zor	
Gen	
C13orf7	
FAM79B	
NARF	
PHF14	
PIGT	
RYBP	
SLC13A3	
TRHDE	
UBE3A	

### 5.2.1.6. NP'li KRS'de *Staphylococcus aureus* taşıyıcılığı

NP'li KRS hastalarında *S. aureus* için kültür-pozitifliği ile ilişkili genler, havuza dayalı Genom Çapında bir İlişki Çalışması kullanılarak agnostik "hipotezsiz" bir tarzda değerlendirilmiştir.<sup>102</sup> NP'li KRS hastalarında *S. aureus* varlığı, bakterilerin azalmış fagositozu, inflammatuar yanıtın modülasyonu ve bariyer elemanlarının genleri boyunca gevşek bir şekilde organize edilmiş birçok genle ilişkilidir (Tablo 5.2.3.). Bu, *S. aureus* ile kolonize olan KRS hastalarının bağışıklık bozukluğu ve epitel bariyerinin işlev bozukluğuna maruz kalabileceğini ve dolayısıyla *S. aureus* ile düşük seviyeli kronik bakteriyel enfeksiyona karşı hassas olabileceğini desteklemektedir. Hastalarda *S. aureus* taşıyıcılığını tahmin etme girişimleri, ilave etkiler sağlamak için birlikte hareket eden birkaç geni kapsar. (Şekil 5.2.1.). Bu, ortak bir nihai fenotip (*S. aureus* taşıyıcılığı) elde etmek için etkileşen, bir yolaktaki birden fazla gen kavramını destekler ve mevcut hastalık patogenezi kavramlarımızla iyi uyum sağlar. *S. aureus*'un KRS'deki yaygınlığı ve değişmesinin zorluğu göz önüne alındığında, prospektif olarak *S. aureus* taşıma riski olan hastaları tanımlayabilmek, spesifik anti- *S. aureus* tedavisi için hasta seçimine olanak sağlayabilir.

### 5.2.1.7. Özet ve gelecek perspektifleri

KRS hastalığının güncel genomik bilgi tabanı, hastalık gelişiminde yeni mekanizmaları ve mevcut tedavilere en uygun yanıtı öngören belirteçleri belirleme konusunda cezbedici bir vaat sunmaktadır. Bununla birlikte şu an için genetik, hastalığın veya sonucun tahmin edilmesini sağlamamaktadır ve sadece sıradışı hastalarda, hastalığın moleküler temellerini anlamak için sınırlı bir şekilde kullanılmaktadır. Bununla birlikte, KRS'nin anlaşılmasında ve ilgili mekanizmaların incelenmesindeki eş zamanlı olarak devam eden devrimler, genetik değişikliklerin artan değerini tamamlayacaktır. Belirli hastalık formlarının teşhisi veya belirli predispozan faktörlerin belirlenmesi, kökeni tahmin etmeye ve daha özelleştirilmiş tedavi uygulamaya yardımcı olabilir. Yeni patojenik mekanizmanın tanımlanması, şüphelenilmemiş yeni yollardaki genlerin daha fazla incelenmesine yol açabilir.

Bağışıklık sistemi/mikrobiyom/epitel bariyeri etkileşimleri hakkındaki bilgilerimiz ve takdirlerimiz geliştikçe, tüm etkileşim bileşenlerini entegre eden ve tedavinin daha rasyonel uygulanmasına izin veren çok bileşenli tahmin modelleri geliştirebiliriz. Tespit edilen ve keşfedilmeyi bekleyen faktörlerin tedaviye yanıtı etkileyip etkilemediğini ve farmakogenomik amaçlar için kullanılabileceğini doğrulamak için klinik çalışmaların bir bileşeni olarak, genetik materyali toplamaya devam etmek gerekli olacaktır.

### 5.2.1.8. Sonuç

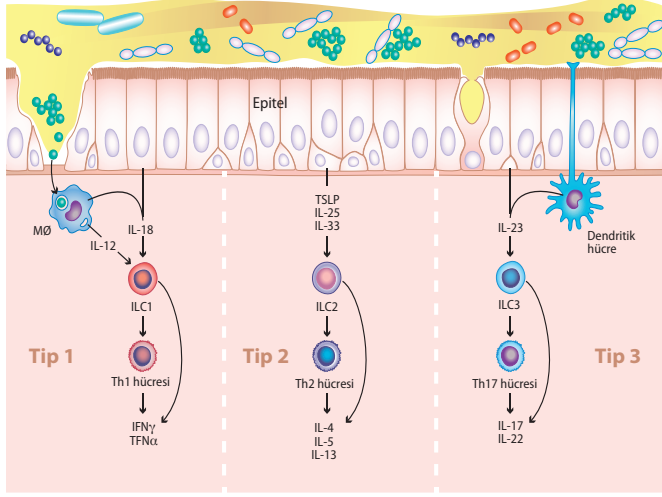
Önümüzdeki yıllarda KRS'ye yatkınlık, hastalığın gelişimi ve tıbbi veya cerrahi tedaviye yanıt veren bireysel veya karmaşık genetik özellikleri belirleyebilmemiz olasıdır. Diğer hastalık alanlarında, uygun tedavi verilirken yan etkileri en aza indirmeyi mümkün kılan genetik özelliklerin zaten tespit edildiği göz önüne alındığında, genetik varyasyonların KRS tanı ve tedavisinde ne gibi rol oynayabileceğini araştırmak kesinlikle ilgi çekicidir.

Bağışıklık sistemi/mikrobiyom/epitelyal bariyer etkileşimleri hakkındaki bilgilerimiz ve takdirlerimiz geliştikçe, tüm etkileşim bileşenlerini entegre eden ve tedavinin daha rasyonel uygulanmasına ve klinik bakımın daha rasyonel olmasına izin veren çok bileşenli tahmin modelleri geliştirebiliriz. Tespit edilen ve keşfedilmeyi bekleyen faktörlerin tedaviye yanıtı etkileyip etkilemediğini ve farmakogenomik amaçlar için kullanılıp kullanılmayacağını doğrulamak için klinik çalışmaların bir bileşeni olarak genetik materyalin toplanmaya devam edilmesi gerekli olacaktır.

### 5.2.2. KRS'nin inflammatuar mekanizmaları

Kronik rinosinüzitin (KRS) inflammatuar mekanizmaları, bu geniş sendromu karakterize eden mukozal inflamasyon ve doku remodeling'in ortaya çıkmasına yol açan moleküler yollardır. Birden fazla inflammatuar mekanizma işler, dinamik olarak etkileşime girer ve klinik fenotip ile kabaca ilişkili olan farklı doku inflamasyonu modellerine neden olur. Son zamanlarda KRS'yi, bir hastada farklı sinonazal anatomik bölgeler arasında ve zaman içinde değişiklik gösterebilen belli patobiyolojik mekanizmalar olarak tanımlanan inflammatuar endotiplere ayırmak için girişimler yapılmıştır. Etiyopatogenezi bakış açısından hâlâ kanıtlanmamış

Şekil 5.2.1 Mukozal sınırlar boyunca fizyolojik bağışıklık tepkileri, belirli kışkırtıcı patojen sınıflarına hitap edecek şekilde uyarlanmıştır. Solda tasvir edilen Tip 1 yanıtı, çoğunluğu virüslere olan hücre içi patojenlere yöneliktir. Temel sitokini IFN- $\gamma$ 'dir. Ortadaki Tip 2 yanıtı, büyük hücre dışı parazitlere karşı yönlendirilir. Temel sitokinleri IL-4, IL-5 ve IL-13'tür. Tip 3 yanıtı hücre dışı bakteri ve mantarlara yöneliktir ve temel sitokinleri IL-17 ve IL-22'dir. Her bir yanıt türü, karşılık gelen bir gecikmeli T helper alt kümesine (sırasıyla Th1, Th2 ve Th17) bağlı doğal bir lenfosit alt kümesinin (sırasıyla ILC1, 2 ve 3) aracılık ettiği hızlı bir yanıt kullanır. KRS'de bu yollar tipik olarak sinonazal dokudaki bu tepkilerin bir veya daha fazlasının kronik aktivasyonu ile işbirliği yapar.

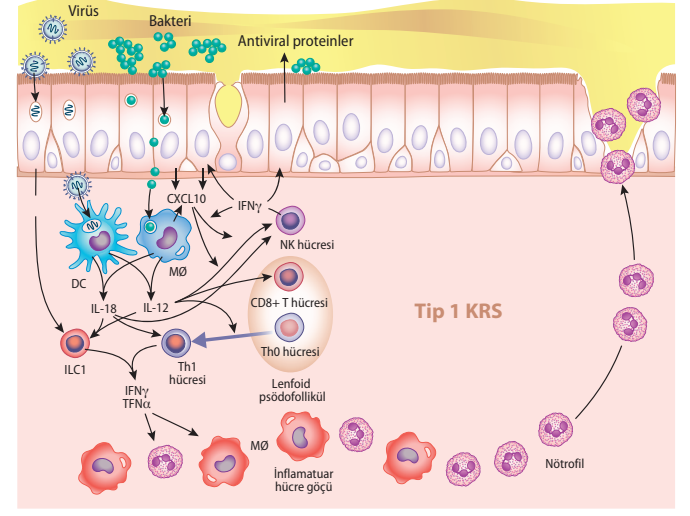


olan geçerli hipotez, bu çeşitli inflamatuvar mekanizmaların konak ve çevresel stresörler arasındaki mukozal yüzeydeki uygunsuz etkileşimler tarafından yönlendirildiğidir. Konak bakış açısından, mukozal bağışıklık sisteminin genetik ve epigenetik varyasyonunun KRS'de önemli bir rol oynadığına inanılmaktadır, ancak çok sayıda gen rol oynamaktadır ve şu ana kadar çok azı büyük bir etki ile ilişkilendirilmiştir. Kilit çevre ajanları da büyük ölçüde belirsiz olmasına rağmen, sigara dumanı, mantarlar, virüsler, bakteriler, kirlenmeler ve alerjenlerin hepsi suçlanmıştır. En çok olarak tartışılan mikrobiyal ajan *Staphylococcus aureus*'tur, ancak bazı kanıtlar da spesifik bir baskın patojenden ziyade bir bütün olarak mikrobiyal topluluğun disbiyozunu göstermektedir.

Her ne kadar konak-çevre etkileşimleri karmaşık ve hayatın çok erken bir döneminde, belki de in-utero başlasa da, KRS'nin ağırlıklı olarak yetişkinlikte başlayan bir hastalık olduğunu akıld tutmak önemlidir. Bu bir KRS hastasında viral enfeksiyon gibi tahmini olaylar da dahil olmak üzere; süre, maruziyet yoğunluğu ve sırasının patogenezin temel bileşenleri olabileceğini düşündürmektedir. Sağlık durumunda sinonazal mukoza göreceli bir bariyer görevi görerek, kendini sınırlayan bir yanıt verir ve komensal organizmalar da dahil olmak üzere çevresel stimülasyonu modüle eder. Patojen penetrasyonu durumunda, tanımlanmış patojen sınıfını minimal kollateral doku hasarı ile ortadan kaldırmak için sitokin, kemokin, doğal hücre ve T yardımcı (Th) yanıtı üretilen şekilde, tek veya kombine Tip 1, 2 ve 3 immünojenik yanıt yolları başlatılır (Şekil 5.2.1.).

Temel tip 1 sitokinleri olan IFN-gama (IFN-g) ve IL-12, viral patojenlere yönelik tepki verir (Şekil 5.2.2.). Temel Tip 2 sitokinler,

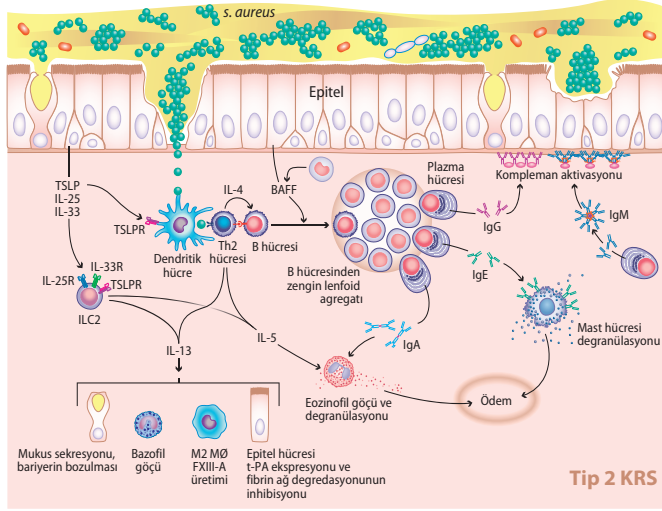
Şekil 5.2.2. Bu şekil, KRS'de Tip 1 immün yanıtın ilerleyen bir modelidir. ILC1 hücreleri ve dendritik hücreler süreci harekete geçirir. Tip 1 KRS kapsamlı bir şekilde incelenmemiştir ve moleküler detayların çoğu protein düzeyinde doğrulanmamıştır. Kavramsal olarak bir doku remodeling biçimi olarak görülen bariyer hasarının derecesi değişkendir. Bu şekilde, nötrofil aktivitesi bariyer hasarının ana itici gücü olarak gösterilmektedir, ancak Tip 1 sitokinler gibi diğer faktörler de rol oynayabilir. Daha fazla çalışma gereklidir. Nazal polipozis gibi diğer remodeling türleri Tip 2 KRS'de daha az yaygındır ve yolları daha belirsizdir. Ancak ortaya çıkan kanıtlar, Tip 1 poliplerin Tip 2 poliplere benzer şekilde fibrin matrisinden oluştuğunu göstermektedir.



parazitlere karşı bağışıklığı destekleyen ve yaralanmadan sonra doku yenilenmesini düzenleyen IL-4, IL-5 ve IL-13'tür (Şekil 5.2.3.). Tip 3 sitokinler, hücre dışı bakteri ve mantarlara yönelik immünojenik etkileri olan IL-17A ve IL-22'yi içerir (Şekil 5.2.4.). Her bağışıklık yanıtı yolu, kilit sitokinlerin çoğunu salgılayan doğal lenfoid hücre (ILC) ve T yardımcı (Th) hücre alt kümeleri tarafından düzenlenir. İn vivo yanıt sıklıkla karışıktır; ILC ve Th alt gruplarında belirgin bir plastisite yanında, kendini sınırlayan bir zaman süreci vardır. KRS vakalarında, çevresel ajanlar tarafından mukozal bariyer penetrasyonu ayrıca Tip 1, 2 ve 3 yollarını da başlatır; ancak fizyolojik konak savunmasının spesifik, kendi kendini sınırlayan, patojene yönelik yanıtının aksine, KRS yanıtı kronik ve poliklonaldır, bazı ciddi vakalarda hastanın kendi antijenleri de içeren zayıf karakterize edilmiş bir dizi hedefe yöneliktir. Ortaya çıkan doku inflamasyonu karışık bir patern ve yoğunluktadır, büyük olasılıkla birden fazla endotip içerir ve klinik prezentasyon (fenotipler), doğal gıda, komorbiditeler ve sonuçlarda değişiklik gösterir.

Tip 2 sitokinli KRS, astım ve mevcut tedavilere direnç ile en sık ilişkili olan tiptir. Doku inflamasyonu sıklıkla fibroz, polipoid ödem, fibrin birikimi ve bariyer yetmezliği gibi remodeling desenleriyle ilişkilidir. Bariyer yetmezliği ile ilişkili faktörlerin ilk bariyer penetrasyonuna aracılık edip etmediği belirsizdir, ancak bariyer yetersizliği, bariyer kaybının daha fazla antijenik stimülasyon ve daha fazla inflamasyon ile sonuçlanarak bariyere daha fazla zarar vermesi ve potansiyel kronisiteyi teşvik ettiği bir süreci besleyerek teşvik edebilir. Gelecekteki zorluklar aşağıdakilerin daha iyi anlaşılmasını içerir: 1) KRS'yi önleme hedefiyle yönlendiren

Şekil 5.2.3. Bu şekil, KRS'de Tip 2 bağışıklık tepkisinin öngörülen bir modelidir. ILC2 hücreleri ve dendritik hücreler yolağı harekete geçirir. Tip 2 KRS, en çok incelenen KRS alt grubu olmuş ve moleküler detayların birçoğu protein seviyesinde doğrulanmıştır. Doku remodeling derecesi, özellikle fibrin ağ oluşumu ve bariyer hasarı açısından, Tip 2 KRS'de en fazladır. Bunlar, diğer faktörlerin de rol oynamasına rağmen, şekilde IL-13 tarafından yönlendirilmiş olarak gösterilmiştir. t-PA'nın (doku plazminojen aktivatörü) inhibisyonu, poliplerin doku matrisini oluşturan bir fibrin ağın birikmesiyle sonuçlanır. Fibrin ağ birikimi ve polip oluşumu Tip 1 ve Tip 3 KRS'de daha nadirdir, fakat t-PA supresyonunu da içerdiği görülmektedir. Tip 2 KRS'deki bariyer hasarı genellikle şiddetlidir ve tedavi başarısızlığının temel nedenlerinden biri olabilir. Bariyer hasarını etkileyen faktörler otoimmünite ve kompleman aktivasyonu kadar, diğer faktörlerle birlikte IL-13'ün neden olduğu kronik oligulaşmamış epitelyal farklılaşma durumunu içerir (daha fazla ayrıntı için metne bakın).

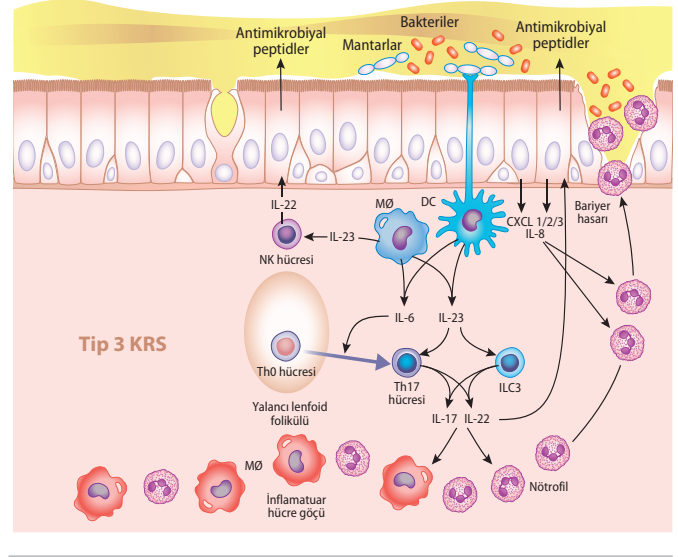


etiyojik faktörler; 2) hedefe yönelik tedavi için patofizyolojik inflamatuvar mekanizmalar ve ilgili endotip biyobelirteçleri; 3) kalıcılık ve rekürrenste rol oynayabilecek bariyer ve doku remodeling'in moleküler mekanizmaları.

### 5.2.2.1. Giriş

Kronik rinosinüzit (KRS), spesifik bir hastalıktan ziyade klinik bir sendromdur; 12 haftadan uzun süre burun ve paranasal sinüs mukozasının inatçı semptomatik inflamasyonu ile karakterizedir. Bu tanım kasıtlı olarak genişletir ve etiyoloji, patogenez, klinik görünüm veya doğal gidiş hakkında hiçbir şey söylemez. Küçük bir hasta alt grubunda, KRS sendromu bilinen bir sistemik bozukluk veya lokal süreç ile ilişkili olarak ortaya çıkar. Çoğunluk için birden fazla çevresel faktör ve konak genetik faktörleri söz konusu olmasına rağmen, etiyoloji belirsizdir. Patogenez bakımından, bu konak ve çevresel faktörler zaman içinde etkileşime girerek klinik tabloya (fenotip) yol açan kronik doku inflamasyonunun bir veya daha fazla mekanik yolunu (endotipleri) tetikler. Bu bölüm, bu süreçte yer alan konak ve çevresel faktörleri ve ortaya çıkan mekanik yolları gözden geçirecektir. Genel olarak, bu hala aktif bir araştırma alanı olarak kalmasına rağmen, üç noktada göreceli fikir birliği ortaya çıkmıştır: 1) KRS, tipik olarak burundan solunan ekzojen ajanlar ve konak bağışıklık sistemi arasındaki işlevsiz bir etkileşimin tetiklediği mukoza inflamasyonu ile antegrad bir süreçtir; 2) her hastada farklı doku inflamasyonu tiplerine (endotipleri) yol açan spesifik nedensel faktörler muhtemelen

Şekil 5.2.4. Bu şekil, KRS'de Tip 3 immün yanıtın ileri sürülen bir modelidir. ILC3 hücreleri ve Th17 hücrelerinin yanı sıra IL-17, IL-22 ve IL-23 anahtardır. Tip 3 KRS kapsamlı bir şekilde incelenmemiş ve detayların çoğu protein düzeyinde doğrulanmamıştır. Kavramsal olarak bir doku remodeling biçimi olarak görülen bariyer hasarının derecesi değişkendir. Bu şekilde, nötrofil aktivitesi bariyer hasarının ana itici gücü olarak gösterilmesine rağmen, Tip 3 sitokinler gibi diğer faktörler de rol oynayabilir. Daha fazla çalışma gereklidir, ancak Tip 3 bağışıklığında nötrofil yanıtı özellikle güçlüdür. Fibrin birikimi ve polip oluşumu meydana gelir, ancak Tip 2 KRS'den daha az sıklıkta.



farklıdır; 3) klinik özellikler (fenotipler), doğal gidiş ve tedaviye yanıt 1 ve 2'ye bağlı olacaktır. Son EPOS belgesinden bu yana hem konak bağışıklık tepkisi hem de KRS ile etkileşen çevresel stres faktörlerini daha iyi karakterize etmek için birçok araştırma yapılmıştır. Ocak 2012- Mayıs 2019 tarihlerini kapsayan bir literatür taraması, insan KRS'sinin patomekanizmaları ile ilgili 1202 İngilizce çalışma olduğunu gösterdi. En sık kullanılan arama kelimeleri sırasıyla; 401/1202 yayında "eozinofil", 370'de "epitel", 184'de "bakteri", 180'de "tip 2", 132'de "IL-25" ve 87 yayında "lenfosit"ti. EPOS 2020 için tüm bu yayınların sistematik bir incelemesi yapıldı. Bu bölüm, KRS etiyojisi ve patogenezinin mevcut anlayışını güncelleyecektir. Önce, KRS'de yer alan çevresel faktörler ve konak bağışıklık elemanları gözden geçirilecektir. Son bölüm güncel etiyo-patogenez kavramı ve konak-çevre etkileşimlerinden kaynaklanan endotipleri tartışacaktır.

### 5.2.2.2. Çevresel faktörler

Mikrobiyal ajanlar genellikle KRS'nin en önemli çevresel faktörleri olarak görülmektedir. Moleküler sekanslama teknikleri gelişmektedir ve şimdi sinonazal sistemin toplam ve göreceli mikrobiyal miktarını ve mikrobiyotanın sağlık ve hastalıktaki fonksiyonel aktivitesini incelemek için uygulanmaktadır. Akut viral enfeksiyon, astımın hem ilk gelişiminde hem de alevlenmelerinde rol oynar, ancak virüslerin KRS patogenezindeki rolü belirsizliğini korumaktadır. Bakteriler üzerinde yapılan çalışmalar, burun ve sinüslerde bulunan bakteriyel genlerin miktar ve çeşitliliğini ortaya çıkarmış, ayrıca KRS'nin varlığı ile ilişkili değişiklikler olduğunu düşündürmüştür. Özellikle, *S. aureus*'un varlığının, KRS'nin bazı inflamatuvar mekanizmalarını güçlendirdiği düşünülmektedir. Mantarlar KRS'yi en azından bazı sporadik

vakalarda etkiler gibi görünmektedir. Alerjenler ve bir dizi başka çevresel ajan da KRS'de rol oynar. Bu bölümün son kısmı, KRS'de az çalışılmış alerjenler ve hava kirleticileri gibi diğer çevresel faktörleri ele alacaktır.

#### 5.2.2.2.1. Virüsler

Bir RNA virüsü genetik materyal olarak RNA içerir. Genellikle tek sıralı RNA'dır (ssRNA), ancak çift sarmallı RNA (dsRNA) da olabilir. Solunum yolu enfeksiyonu yapan RNA virüsleri arasında rinovirüs, respiratuvar sinsityal virüs ve influenza bulunur. RNA virüsleri DNA virüslerine kıyasla daha yüksek mutasyon oranlarına sahiptir çünkü viral RNA polimerazları DNA polimerazlarının düzeltme okuması yeteneğinden yoksundur.<sup>118</sup> Soğuk algınlığı en yaygın viral hastalıktır ve RNA virüsleriyle ortaya çıkar. Mukozal dokuların ex-vivo çalışmaları rinovirüs enfeksiyonunun, artmış bakteriyel yapışma dahil olmak üzere KRS alevlenmeleri ile bağlantılı olabileceğini göstermiştir; ikincil mikrobiyal enfeksiyona karşı artan duyarlılık (bakteri, mantar veya diğer virüsler tarafından), epitelyal bariyer bütünlüğünün azaltılması, solunum alevlenmeleri (astım, KF ve bronşektazi hastalarında olduğu gibi); nekroz dahil olmak üzere epitel hasarı; siliyer disfonksiyon; ve mukosilyer klirenste bozulma ve mukus aşırı üretimi bu mekanizma ile ilişkili olabilir.<sup>119,120</sup> Bir çalışma grubu, İnan'da ESS uygulanan 56 NP'li KRS ve 23 NP'siz KRS hastasından toplanan mukus örneklerine PCR uygulayarak rinovirüs ve solunum sinsityal virüsünün prevalansını değerlendirmiştir.<sup>121</sup> En az bir virüsün prevalansı %33 bulunmuştur ve soğuk algınlığı olan sağlıklı yetişkinlerde literatürde bildirilenden (%10) daha yüksektir.<sup>122</sup> Cadherin ilişkili aile üyesi 3 geni (CDHR3) bir rinovirüs reseptörüdür ve bunun rs6967330 risk allelinin (A), şiddetli alevlenmelerle giden çocukluk astımı<sup>123</sup> ve yetişkin KRS ile ilişkili olması, her iki hastalığın patogenezinde de atipik rinovirüs etkilerinin rolü olduğunu düşündürmektedir.<sup>124</sup> Carlson-Jones, beş sinüs yıkama örneğine akım sitometrisi uygulayarak virüs benzeri parçacıklar ve bakteri popülasyonları gösterdi.<sup>125</sup> Virüs enfeksiyonu insan solunum yolu epitelinde TLR3 ve TLR7-9 sinyalini aktive eder. Tengroth ve ark. polipin anatomik orijinine yakın yerlerde TLR9 aracılı mikrobiyal savunmada, virüs kaynaklı polip büyümesini açıklayabilecek kusurlar göstermiştir.<sup>126</sup> Golebski, NP'li KRS hastalarından alınan epitel hücrelerini çeşitli TLR'ye özgü tetikleyicilere maruz bırakmış ve kontrol epiteline kıyasla polipte daha yüksek bir TSLP- geni ve protein ekspresyonu saptamıştır, bunun da NP'li KRS patogenezinde viral enfeksiyonların katkısını yansıtabileceğini öne sürmüştür.<sup>127</sup> Rowan ve ark. 21 KRS hastasının ve 14 kontrolün sinüs örneklerinde PCR bazlı sekanslama gerçekleştirmiş ve 4 NP'siz KRS ve 1 NP'li KRS hastasında pozitif tarama tespit etmiş, buna karşın hiçbir kontrolde pozitif tarama tespit etmemiştir.<sup>66</sup> Koronavirüs en sık tespit edilen virüs olmuştur. Liao ve ark. 53 kontrol ve soğuk algınlığı olmayan 128 KRS hastasının orta meatal kazıntılarında dokuz sık görülen virüsün PCR'ını gerçekleştirmiştir.<sup>128</sup> Toplamda deneklerin yaklaşık %70'inde viral enfeksiyon saptanmış ve denek grupları arasında ne virüs profilleri, ne de viral enfeksiyonun semptomlar, bilgisayarlı tomografi veya endoskopi skorlarıyla ilişkisi açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.<sup>128</sup>

Bir DNA virüsü genetik materyal olarak DNA'ya sahiptir ve DNA'ya bağımlı bir DNA polimeraz kullanarak çoğalır. Nükleik

asit genellikle çift sarmallı DNA'dır (dsDNA), ancak aynı zamanda enfekte olmuş hücrelerde genellikle çift sarmallı olarak genişletilen tek sarmallı DNA (ssDNA) da olabilir. Normal koşullar altında ve kanser patogenezi sırasında baş ve boyun bölgesindeki önemli DNA virüsleri insan herpes virüsü (HHV), Epstein-Barr virüsü (EBV) ve insan papilloma virüsüdür (HPV), ancak KRS patogenezindeki rolleri ile ilgili hala daha fazla kanıtı ihtiyacı vardır. Ioannidis ve ark. kantitatif PCR ile EBV ve Human Herpes Virus-6'nın (HHV-6), kontrollere kıyasla nazal polip örnekleriyle ilişkili olduğu bir eğilim tespit etmesine rağmen,<sup>129</sup> Ha ve ark. KRS (NP'li), AR, papillom, kist veya septal deviasyon gibi çeşitli tanılarla lezyonların cerrahi rezeksiyonu yapılan 420 hastanın nazal mukozasında EBV-pozitif lenfoid hücreler tespit etmemiştir.<sup>130</sup> Wang ve ark. tek başına HSV1 veya *S. aureus* veya her ikisinin bir kombinasyonu ile alt konka ve nazal polip örneklerini kültüre etti.<sup>131</sup> Epitel hasarı skorları HSV1 + *S. aureus* enfekte eksplantlarda, kontrol eksplantları veya sadece *S. aureus* enfekte eksplantlara göre anlamlı derecede yüksekti ve HSV1 invazyon skorları ile anlamlı derecede korelasyon gösterdi; bu da HSV-1 enfeksiyonunun *S. aureus* invazyonunu kolaylaştırdığını düşündürdü.<sup>131</sup> Birlikte ele alındığında, virüs enfeksiyonu hasarlı hava yolu bariyeri yoluyla KRS'nin gelişmesine ve alevlenmesine katkıda bulunabilir, ancak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

#### 5.2.2.2.2. Bakteriler

Bakteriler şekillerine göre beş gruba ayrılabilir (koklar gibi) veya metabolizmalarına göre sınıflandırılabilir (anaeroblar gibi). Bu sınıflamanın yerini; bakterilerin, özellikle küçük alt birim 16S ribozomal RNA (16S rRNA) işaretleyici gen dizisi veri kümelerini analiz ederken,<sup>132</sup> DNA sekanslarının spesifik taksonomik marker genine göre gruplayan "operational taxonomic unit (OTU)" almıştır. 16S rRNA, bir prokaryotik ribozomun 30S küçük ve yüksek oranda korunmuş alt biriminin bileşenidir ve bu nedenle 16S rRNA-genleri, farklı sinonazal bakterilerin nitelendirilmesi için kullanılır. Metatranskriptomik, mikrobiyomun karmaşık topluluk davranışı hakkındaki anlayışımızı geliştiren karmaşık mikrobiyal toplulukların gen ekspresyonunu profilleyen fonksiyonel bir tekniktir.<sup>132</sup> Ekspresyon profillemesine ek olarak, KRS patogenezinin konak-mikrobiyal olaylarını araştırırken örnekleme yeri ve zamanlaması dikkate alınmalıdır. Hala en büyük zorluk, doğal homeostaza ve KRS'ye mikrobiyal katkıdaki nedenselliğin belirlenmesidir. KRS'nin akut alevlenmeleri, belki de bir viral enfeksiyonu takip eden spesifik bakterilere daha yakından bağlıdır, ancak belirli bakterilerin varlığının veya miktarının KRS gelişiminin bir nedeni veya sonucu olup olmadığı belirsizliğini korumaktadır. Kommensal bakteriler muhtemelen bağışıklık sisteminin hazırlanmasında ve sağlıklı sinüs mukozasının gelişmesinde önemli rol oynamaktadır ve çoğu mikrobiyal koloni iyi huylu ve hatta faydalıdır. Solunum mukozasına gömülü yerleşik mikrobiyotadaki kommensal organizmalar patojenlerin kolonizasyonunu veya çoğalmasını önler ve muhtemelen mukozal sağlığı artıran bazı lokal metabolitleri sağlayarak etkili bir şekilde savunmanın ilk hattını sağlar. Bakteriyel topluluklar, bir bireyde bölgeler arası önemli farklılıklar göstermelerine rağmen kişiler arasında, bir kişide bölgeler arasında gösterdiklerinden daha fazla farklılık gösterirler.<sup>133</sup>

Disbiyoz, mikrobiyal dengesizliği gösteren bir terimdir ve bazı kanıtlar disbiyozun KRS hastalarının sinonazal mikrobiyomu ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.<sup>134-141</sup> Lal ve ark. 16S rRNA gen dizilimi gerçekleştirmiş ve NP'siz KRS hastalarının mikrobiyom profilinde çeşitliliğin azaldığını ve anaerobik zenginleşme olduğunu göstermişlerdir.<sup>142</sup> Bir antrostominin büyüklüğünün<sup>143</sup> yanı sıra komorbid astım ve pürülans da yerleşik bakteri topluluklarını etkiler ve cerrahi sonucu etkileyebilir.<sup>144</sup> Ayrıca, sinonazal bakteriyel mikrobiyomlar genel olarak sağlıklı bireyler arasında<sup>136</sup> ve aynı bireyin sinonazal anatomik alt birimleri arasında önemli ölçüde farklıdır. Bazı kanıtlar, KRS fenotiplerinin ayrı mikrobiyomlarla ilişkili olduğunu<sup>135,142,145</sup> ve mikrobiyomların sinüs cerrahisinden sonra en azından geçici olarak değiştiğini göstermektedir.<sup>146</sup> Copeland ve ark. *Escherichia*'nın KRS sinüslerinde aşırı temsil edildiğini ve bir hastada daha az varyasyon gösterdikleri için sinüs örneklerinin orta meatal örneklerle göre daha üstün olduğunu saptamıştır.<sup>137</sup> Cope ve ark. intraoperatif sinüs fırçalaması ile 59 KRS hastası ve 10 kontrolden 16S rRNA gen sekanslaması gerçekleştirmiş ve KRS hastalarının *Streptococcaceae*, *Pseudomonadaceae*, *Corynebacteriaceae* veya *Staphylococcaceae* ile ko-kolonizasyon paternine dayanan kümelerle düştüğünü tespit etmişlerdir.<sup>147</sup> Her patojenik mikrobiyota işlevsel olarak farklıydı ve farklı konak immün tepkileri ile ilişkilendirildi.<sup>147</sup>

Daha yeni moleküler tekniklerin aksine, geleneksel kültür teknikleri tipik olarak sadece en hızlı çoğalan organizmaları ortaya çıkarır. Bununla birlikte, yıllar boyunca büyük ölçekli çalışmalar yapılmıştır. Liu ve ark. 16S NP'li KRS, 76 NP'siz KRS ve 44 kontrolün orta meatal sürüntülerinden bakteri kültürü yapmış, koagülaz negatif stafilokokların üç grubunun hepsiyle yakından ilişkili olduğu tespit edilirken, *S. aureus*, *Streptococcus*, *Haemophilus*, *Enterobacter* ve *Corynebacterium* türleri NP'li KRS ile ilişkili bulunmuştur.<sup>148</sup> Eozinofilik olmayan NP'li KRS alt grubunda Gram-negatif aerobik ve fakültatif anaerobik bakterilerin prevalansı yüksekti.<sup>148</sup> Başka bir çalışmada 136 NP'li KRS, 66 NP'siz KRS ve 49 kontrolün orta meatal kültürleri gerçekleştirilmiş, izolatların üç grupta da benzer olduğu ortaya konmuştur; bunların en yaygın olanı koagülaz negatif stafilokok, *Corynebacterium* ve *Staphylococcus epidermidis* ve *S. aureus*'dur.<sup>149</sup> NP'li KRS grubu görece bol miktarda *Citrobacter* ve eozinofilik NP'li KRS grubu *S. aureus* ile başvurdu.<sup>149</sup> Tabet ve ark. 337 KRS hastasından orta meatal sürüntü kültürü yaptı ve *S. aureus* (%33), *Corynebacterium diphtheria* (%26), koagülaz negatif stafilokoklar (%51) ve *Pseudomonas aeruginosa* (%7) en sık tespit edilen organizmalar oldu.<sup>150</sup> KRS'de *Bacteroidetes phylum*'un görece bolluğunun, histopatolojik inflamasyon şiddetinin artması ve mukozal ülserasyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>150</sup> PCR çalışmaları, burun polip dokusunda *Helicobacter pylori* DNA'sını<sup>151</sup> veya sinüs aspiratlarında<sup>152</sup> veya burun polip dokusunda<sup>153</sup> *C. pneumoniae* veya *M. pneumoniae*'yi tespit etmedi. Hauser ve ark. KRS hastalarının etmoid numunelerinden alınan kültürün, 16S rRNA gen sekanslamasına kıyasla taksonun sadece yaklaşık %50'sini tanımladığını, kültür tarafından tespit edilen izolatların %12'sinin ise 16S rRNA gen sekanslaması ile tanımlanmadığını, bunun da çeşitli yöntemlerle tekrar ihtiyacını vurguladığını rapor ettiler.<sup>154</sup>

Özetle, geleneksel kültür teknikleri akut alevlenmelerde hala kullanılmaktadır, ancak KRS'deki klinik yararları ve patofizyolojik

uygunlukları son yıllarda büyük ölçüde azalmıştır. Daha yeni moleküler mikrobiyom verileri; tek tek organizmaların değil, bir bütün olarak toplumun disbiyozunun mukozal inflamasyonu tetikleyebileceği hipotezini desteklemektedir.<sup>132</sup> Bu açıdan bakıldığında, solunum mukusuna gömülü yerleşik mikrobiyota etkili bir şekilde ilk savunma hattını sağlar. Kommensal organizmalar patojenlerin kolonizasyonunu önleyecek ve muhtemelen mukozal sağlığı artıran bazı lokal metabolitleri sağlayacaktır. Bununla birlikte sonuçlar, denek sayısı, örnekleme metodolojisi, kullanılan teknikler, sekanslama derinliği, fenotip ve önceki tedavilere bağlı olarak büyük ölçüde değişir. Sonuç olarak, herhangi bir disbiyozun doğası hakkında kesin vargılar sınırlı kalmaktadır, ancak bu yeni teknikler artık standart protokoller kullanan çok sayıda hastada uygulanmaktadır. Bugüne kadar yapılan en geniş çalışma, belirli bir organizma için herhangi bir anahtar rolü göstermemiş, ancak iki sınıf bakterinin (*Corynebacterium* ve *Peptonophilus*) tükenmesinin KRS ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Kısıtlı KRS hasta gruplarını kullanan çalışmaların, karakteristik mikrobiyomları veya hatta spesifik organizmaların varlığını ortaya çıkarabilmesi mümkündür. Bununla birlikte, bu sadece mikrobiyom hipotezini doğrulamanın ilk adımı olacaktır çünkü daha spesifik bir mikrobiyal imzanın belirli bir endotip veya fenotip ile ilişkisi nedensel olmayabilir.

Bir biyofilm, çevresel strese, konak savunmasına ve antimikrobiyal tedaviye dirençli olmasını sağlayan, polimerik maddelerden oluşan hücre dışı bir matrikse gömülü bakteri kolonisinden oluşur.<sup>155</sup> Biyofilm katmanları boyama ve ışık mikroskobu ile tespit edilebilir, ancak bakteri türlerinin karakterizasyonu ve biyofilmlerin dinamiği, elektron mikroskopisi, konfokal lazer tarama mikroskopisi, floresan etiketleme ve in situ hibridizasyon gibi gelişmiş optik teknolojiler gerektirir.<sup>156</sup> *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Moraxella catarrhalis* ve *S. aureus* gibi patojenlerin hepsi KRS hastalarında bazıları kötü bir prognozla ilişkili olan sinonazal biyofilmler oluşturabilir. Biyofilmlerin bakteriyel bileşimi, etmoid bulla ile orta konka arasında değişir.<sup>157</sup> Kontrol grubu olmayan bir çalışma, ameliyat sonrası 29/30 paranazal sinüs örneğinde bakteri saptadı ve 23/62 suş koagülaz negatif *Staphylococcus epidermidis* ve 6/62 suş *Escherichia coli* idi.<sup>155</sup> Biyofilm oluşumunu değerlendirmek için 58/62 suş kullanıldı, bunların yaklaşık %30'u orta ila güçlü biyofilm üreticileriydi.<sup>155</sup> Çin'deki bir çalışmada 19 NP'li KRS hastasının 13'ünde artmış mukozal inflamatuvar bulgular<sup>158</sup> pürülan burun akıntısı, preoperatif Lund-Kennedy skorları, serum total IgE ve önceki ESC<sup>159</sup> ile ilişkili biyofilm saptanırken, kontrollerin hiçbirinde biyofilm yoktu. Kontrol grubu olmayan bir çalışma, 39/84 KRS hastasının hem etmoidal osteit hem de bakteriyel biyofilmleri olduğunu ve yayımların korele olduğunu göstermiştir.<sup>160</sup> Marcinkiewicz ve ark. ESC uygulanan NP'li KRS hastalarının 3/10 örneğinde elektron mikroskopisi ile biyofilmler buldu; *S. epidermidis* en sık izole edilen bakteriydi ve bozulmuş antimikrobiyal aktivite ile birlikte biyofilm ilişkili nötrofil infiltrasyonu tespit edildi.<sup>161</sup> Arjomandi ve ark. KRS'li 20 hastanın 15'inde floresan in-situ hibridizasyon kullanarak mikrobiyal varlıkla doğrulanan sinonazal biyofilmleri görüntüledi ve plazma hücreleri ve eozinofil göçü içeren konak inflamatuvar yanıtıyla ilişkilendirdi.<sup>162</sup> Toparlarsak, literatür biyofilm oluşturan patojenlerin varlığı ile KRS arasında bir ilişki



olduğunu göstermektedir. Bu, biyofilmlerin KRS patogenezinde konvansiyonel tedaviye direnci açıklayan potansiyel olarak önemli bir faktör olduğu hipotezini düşündürmektedir. Dahası, bir veya daha fazla rastgele olay nedeniyle biyofilmlerin ortaya çıkması, muhtemelen olası bir başlangıç olayı olarak hizmet eden etiyoloji sorununu ele alabilir. Bununla birlikte, biyofilmlerin basit varlığının patolojiyi göstermediği, sinonazal yolun hem sağlık hem de hastalıkta muhtemelen kommensal ve patolojik biyofilmler sergilediği akılda tutulmalıdır. Kommensal ve patojenik biyofilmlerin göreceli bolluğunun tespiti uğraştırıcıdır ve herhangi bir sonucun yorumlanması çok zordur. Ayrıca, biyofilmler bir hayatta kalma uyarlamasıdır ve patojenik biyofilmlerin varlığı strese bir yanıtı (örneğin antibiyotikler) yansıtabilir. Son olarak, patojenik biyofilmlerin varlığı, konak bağışıklık yanıtında KRS nedenselliğiyle ilişkili olmayan bir varyasyonu yansıtabilir. Özet olarak, biyofilmlerin KRS etiyolojisi ve patogenezindeki rolü belirsizliğini korumaktadır.

*S. aureus*, KRS ile en sık ilişkilendirilen mikroptur. Geleneksel kültür tekniklerini kullanarak, bu organizmanın genel popülasyonunun üçte birinde burun boşluğunu kolonize ettiği, ancak eozinofilik KRS'li hastaların,<sup>163</sup> özellikle astımlı NP'li KRS hastalarının daha yüksek bir yüzdesini etkilediği gösterilmiştir.<sup>59,164</sup> Bu organizma ayrıca burun epitel hücreleri içinde bulunma yeteneğine sahiptir ve bunun KRS'de kötü prognoza yol açtığı görülmüştür.<sup>102,151,152,165,166</sup> Bazı moleküler çalışmalar stafilokok için de önemli bir rolü desteklemekte, KRS'de kontrollere göre *S. aureus* bolluğunu ve diğer mikrobiyal kompozisyonun değiştiğini göstermektedir. Bununla birlikte, şimdiki kadar sinonazal mikrobiyom üzerine yapılan en büyük moleküler çalışma, genel olarak KRS'de *S. aureus*'un önemli bir rol oynamadığını düşündürmektedir. Bu noktada, toplam kanıtlar *S. aureus*'un KRS hastalarının bir alt popülasyonu ile özellikle yüksek doku eozinofilisi sergileyen şiddetli NP'li KRS ve astım hastalarıyla en yakından ilişkili olduğunu düşündürmektedir.<sup>160</sup> Yüksek doku eozinofilisi tipik olarak, Tip 2 sitokinler olarak da bilinen IL-4, IL-5 ve IL-13'ün yüksek seviyeleriyle ilişkilidir.<sup>167</sup> (Tip 1, 2 ve 3 inflamasyonunun daha eksiksiz bir açıklaması için bkz. Bölüm 5.2.2.3.).

*S. aureus* ve Tip 2 sitokin sinyali arasındaki ilişkinin kesin doğası belirsizdir. Tip 2 inflamasyonun varlığı *S. aureus* kolonizasyonunu bağımsız olarak destekliyor olmalıdır çünkü Tip 2 inflamasyon *S. aureus*'a yönelik normal bağışıklık cevabının bazı yönlerini baskılar. Aynı zamanda bu organizma, konağın bağışıklık tepkisini doğrudan değiştirebilen süperantijenik toksinleri salgılama kapasitesine de sahiptir, bu da lokal olarak üretilen poliklonal IgE'yi kısmen tetikler. Bu, şiddetli Tip 2 NP'li KRS hastalarının bir alt popülasyonunda stafilokokal süperantijen etkilerinin varlığını ortaya koyan büyük, çok merkezli bir Avrupa çalışması ile desteklenmiştir.<sup>153</sup> Batı poliplerinden daha düşük Tip 2 sitokin ekspresyon seviyelerine sahip olan Asyalı NP'li KRS hastalarından alınan polip örnekleri, süperantijenik etkilere dair çok az kanıt göstermektedir.<sup>168,169</sup> Konservatif olarak incelendiğinde, bu bulgular süperantijenlerin Tip 2 inflamasyonu ilerlettiğini ancak başlatmadığını düşündürmektedir. Bu perspektife karşı yeni makaleler, *S. aureus*'un aslında Tip 2 inflamasyonu, esasen herhangi bir süperantijen etkisiyle ilgisi olmayan, spesifik pattern tanıma reseptörü (TLR2) yoluyla yönlendiren anahtar bir oyuncu

olduğunu gösteriyorlar.<sup>170-172</sup> Yeni bir çalışma, bazı Tip 2 polip hastalarında *S. aureus*, *Streptococcus pyogenes* ve *Hemophilus influenza* da dahil, yaygın yerleşik nazal bakterileri hedefleyerek lokal olarak eksprese edilen IgE'yi göstermiştir.<sup>172</sup> Mekanizma belirsiz olsa da, bu çalışma NP'li KRS'de tespit edilen Tip 2'ye kaymanın sadece *S. aureus* antijenlerine yönelik olmadığını göstermektedir. Birlikte ele alındığında, 16s rRNA gen dizileme teknolojisinin küçük ölçekte uygulanması, birincil veya ikincil bir olay olup olmadığı henüz bilinmemekle birlikte, bir dereceye kadar bakteriyel disbiyozun KRS patogenezi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Mikrobiyotanın bileşimi yaşa, rastgele olaylara, önceki tedaviye, anatomik alt bölgeye ve en önemlisi bireysel varyasyona bağlı olarak değişir. Bu, çoğunlukla henüz yapılmayan çok geniş, iyi kontrol edilen çalışmaları gerekli kılmaktadır. KRS hasta heterojenliğinin büyük bir kısmı sinüs bakteriyel mikrobiyotasının bileşimi ve buna bağlı konak immün tepkisi ile açıklanabilirken, mikrobiyomun doğrudan manipülasyonunun etkili bir tedavi yöntemi olup olmadığı belirsizdir.<sup>147</sup> Hipotez içermeyen ve fonksiyonel (meta-transkriptomik gibi) yaklaşımların uygulanması, hem nedensellik hem de tedavinin ele alınmasında yararlı olabilir.

### 5.2.2.2.3. Mantarlar

KRS'de potansiyel olarak önemli rolleri olan kommensal mantarlar, vücudun tüm mukozal yüzeylerinde bulunur. Mantarların KRS'nin temel itici güçleri olduğunu öne süren ilk çalışmalar doğrulanmamıştır, ancak bunların varlığı neredeyse kesin olarak mukozal sağlığı etkilemektedir. Bakterilere benzer şekilde, mantarlar da biyofilm oluşturma ve toksin salgılama yeteneğine sahiptir, ancak KRS patogeneziyle ilgisi belirsizdir. Geleneksel kültürler hassas olmadığı için mantarların tespit edilmesi zor olabilir. Bununla birlikte, moleküler teknikler (18S rRNA gen dizilemesi gibi) uygulanmaktadır ve elde edilen bilgiler sonunda hem sağlıkta hem de KRS'deki mantar anlayışımızı genişletmelidir. Nükleer ribozomal internal transcribed spacer (ITS) bölgesi, mantar türleri için evrensel bir DNA barkod belirteci olarak iş görür.<sup>173</sup> Hoggard ve ark. 106 KRS ve 38 kontrol deneğinin orta meatal ITS2 marker amplikon sekanslamasını gerçekleştirilmiş, veriler *Malassezia* spp. bolluğu olduğunu göstermiştir; ve mantar toplulukları mevsimsel olarak değişirken, denek grupları arasında çok az farklılık göstermektedir.<sup>174</sup>

Zhao ve ark. 63 KRS ve 27 kontrol deneğinin orta meatal sürüntülerinden DNA ekstrakte ederek ve ITS amplikon konsantrasyonunu florometri ile ölçerek, mantar biyokütlesini tahmin etti.<sup>138</sup> Geleneksel tekniklerle (kültür ve histoloji) KRS hastalarının %14'ünde mantarlar tanımlanabilmiştir.<sup>138</sup> Mantar tanımlanan bu grup, diğer iki gruba göre daha yüksek ortalama ITS konsantrasyonuna ve anlamlı derecede daha düşük Shannon çeşitlilik endeksinde sahipti.<sup>138</sup> Sekanslanan en bol organizma *Aspergillus* idi.<sup>138</sup> Cleland ve ark. 23 KRS ve 11 kontrol deneğinin orta meatal sürüntülerinden 18S rRNA gen dizilimini gerçekleştirmiş ve *Malassezia* en bol bulunanı olmak üzere, her yerde ve zengin (toplam 207) mantar türü tespit etmiştir.<sup>175</sup> Mantar zenginliği YK ile korelasyon göstermemiş ve ameliyat sonrası azalmıştır.<sup>175</sup> Aurora ve ark. 30 KRS ve 12 kontrol deneğinin orta meatal lavaj örneklerinden bakteriyel 16S ve fungal 18S rRNA

genlerini sıraladı ve kontrollere göre KRS'de çoğu bakteriyel ve fungal türde ve ayrıca konağın salgıladığı IL-4, IL-5, IL-8 ve IL-13, eozinofiller ve bazofillerde kantitatif artış saptadılar.<sup>176</sup> Ancak KRS hastalarının mikrobiyomları kalitatif olarak kontrollere benzerdi.<sup>176</sup> Hirotsu ve ark. 35 orta meatal nazal polip ve 15 sfenoid mukozal kontrol numunesine kültür, mikroskopi ve PCR uyguladı.<sup>177</sup> Mikrobiyolojik büyüme veya mantar cisimcikleri gözlenmezken, 16/35 numune, artmış doku eozinofilleri ile ilişkili olan mantar DNA'sının (*C. parapsilosis*, *R. mucilaginosa* ve *Aspergillus* sp gibi) amplifikasyonunu gösterdi.<sup>177</sup> Mohammadi ve ark. noninvaziv fungal rinosinüzit şüphesi olan 100 hastadan intraoperatif olarak alınan sinonazal örneklerin PCR ve klinik muayenesini yaptı ve mantar rinosinüziti oranının %27 (*Aspergillus flavus*, *Penicillium chrysogenum* ve *Candida glabrata* tür karışımı gibi) olduğunu gösterdi; bunların %41'inin mesleği temizlikçilikti.<sup>178</sup>

Mantarlar, in-vitro olarak önemli konak tepkilerini uyarma kapasitesine sahiptir ve KRS patogenezinde rol oynar. ELISA kullanarak Sproson ve ark. nazal polip dokusunda sitokinleri incelemiş, ex vivo olarak *Alternaria alternata*, *Aspergillus niger*, *Cladosporium sphaerospermum* ve *Penicillium notatum* ile muamele etmiştir. Sonuçlar, *Aspergillus niger* stimülasyonunun pro-inflamatuar sitokinler olan TNF- $\alpha$ , GM-CSF ve IL-6'yı arttırdığını gösterdi.<sup>179</sup> Buna karşılık, *Cladosporium sphaerospermum*, *Alternaria alternata* ve *Penicillium notatum* ile stimülasyon pro-enflamatuar sitokinler olan TNF- $\alpha$  ve IL-6'yı azalttı, ancak KRS'de mantarlar için muhtemel hastalık modifiye edici rolü olan remodelling sitokinler TGF- $\beta$ 1 ve bFGF'de doza bağımlı artış yaptı.<sup>179</sup> Shin ve ark. primer nazal polip fibroblastlarına<sup>180,181</sup> ve *Alternaria* ve *Aspergillus* ile birlikte kültür yapılan epitele<sup>182</sup> PCR uyguladı. Fibroblastlarda IL-6, IL-8, TLR2, TLR5 ve hücre dışı matriksin indüksiyonunu<sup>180,181</sup> ve epitel hücrelerinde mantarlar ve RV-16 ile indüklenen münis geni ekspresyonunu saptadılar.<sup>182</sup> Rai ve ark. 40 NP'li KRS ve 20 kontrol deneğinin serum numunelerinin ELISA'sını, NP'li KRS grubunda nazal lavajların PCR'sini gerçekleştirdi ve IL-1 $\beta$ , IL-17, IL-21 ve TGF- $\beta$  serum düzeylerinin, NP'li KRS grubunda kontrollere kıyasla daha yüksek olduğunu saptadı.<sup>183</sup> *Aspergillus flavus* pozitif NP'li KRS hastalarının oranı %78 idi ve artmış serum IL-17 riskine sahiplerdi.<sup>183</sup> Lawrence ve ark. 9 NP'li KRS ve 7 kontrol deneğinin sinüs epitel hücrelerini *Aspergillus* ve *Alternaria* ile birlikte kültür yapmış ve hücre süpernatantlarına ELISA uygulayarak mantarların iki grupta da IL-6 ve IL-8 üretimini arttırdığını, bunun superoksit dismutaz ile azaldığını göstermiştir.<sup>184</sup> Gözden geçirecek olursak, KRS'de mantarlar kesinlikle bulunur ve birçoğu en azından in-vitro olarak bir inflamatuar yanıt uyarma yeteneğine sahiptir. Bununla birlikte mantarlara yönelik tedaviler etkisiz olduğundan, KRS patogeneziyle mantar ilişkisinin genellenebilir herhangi bir ilgisi oldukça belirsizdir. Sağlıkta ve KRS'de mantar mikrobiyomu hakkında kesin sonuçlar çıkarılmadan önce, çok sayıda hasta ve standart teknikler kullanılarak çok daha fazla çalışma yapılması gerekecektir. Patogenezinde rol oynayan faktörlerin büyük kısmı belirsiz olmasına rağmen, mantarlar iki KRS alt tipinde anahtar rol oynarlar: mantar topları ve alerjik mantar rinosinüziti (AFRS). *Aspergillus*, genellikle tek taraflı olan ve orta yaşlı-yaşlı kadınlarda daha yaygın olan mantar topuna neden olabilir. Histolojik olarak mantar topları, fibrinöz, nekrotik eksüdaya gömülü, doku invazyonu veya granülatöz inflamasyon yapmayan

ancak minimal mukozal inflamatuar reaksiyona yol açan mantar organizmaları veya mantar kütleleri olarak nitelendirilir.

Alerjik fungal rinosinüzit, 20 yıl önce klasik olarak şu şekilde tanımlanmıştır: 1) Tip 1 aşırı duyarlılık; 2) nazal polipozis; 3) karakteristik BT değişiklikleri; 4) eozinofilik mukus; 5) sinüs içeriğinde invaziv olmayan mantar varlığı.<sup>185</sup> Artık biliyoruz ki, özel teknikler kullanıldığında, KRS olan ve olmayan tüm hastaların burun ve sinüslerinde mantarlar tespit edilebilir, bu da beşinci gereksinimin revizyona ihtiyacı olduğunu gösterir. Normal hastaların ve rutin KRS'nin aksine, mantar rinosinüziti olan hastalarda rutin histolojik tekniklerle kolayca saptanabilen büyük miktarlarda mantar bulunur. EPOS yönlendirme grubu, alerjik fungal rinosinüzitin (AFRS), eozinofilik fungal rinosinüzitin bir alt grubu olarak kabul edilmesi ve hastalarda mantarlara karşı alerjik reaksiyon kanıtı, yani pozitif bir deri prick testi ve/veya spesifik IgE olması gerektiğine karar vermiştir.

Tipik NP'li KRS hastaları ile karşılaştırıldığında, AFRS hastaları daha genç olma, sürekli yüksek serum IgE'si ifade etme ve genel olarak daha hafif astımı olma eğilimindedir. AFRS, tek taraflı olarak ortaya çıkma eğilimi ile nemli iklimlerde daha yaygındır.<sup>186</sup> Fenotipik farklılıklara rağmen, AFRS ve jenerik NP'li KRS'yi ayırt etmek moleküler düzeyde zor olmuştur.<sup>187</sup> Daha yakın tarihli çalışmalar, bir doğal immün kusurun (muhtemelen TLR4'te) AFRS hastalarının sinonazal boşluklarında mantar birikimini açıklayabileceğini göstermiştir.<sup>186</sup> Mantarlar, Tip 2 sitokin sinyalinin indükleyen ve histolojik olarak yıpranmış epitel hücreleri, eozinofiller, Charcot-Leyden kristalleri ve saçılmış mantar hifaları ile karakterize edilen eozinofilik münis birikmesine yol açan, intrinsik proteaz etkilerine sahiptir. Ayrıca, bu proteaz etkileri, tip 2 yanıtı da teşvik etmeli ve mantar antijenlerine lokal ve sistemik IgE yanıtlarını kolaylaştırmalıdır.<sup>188,189</sup> Bu hipotezin sonucu, T ve B hücrelerinin mantarları hastalığın ana bileşeni olarak hedeflemesiyle, mantarların AFRS'yi yönetmesi olmalıdır. Bununla birlikte, ikincil bariyer hasarı diğer birçok kolonileşen mikropların hedeflenmesine yol açabilir, böylece süreç geliştikçe AFRS ve NP'li KRS arasındaki ayrımı bulanıklaştırabilir.

#### 5.2.2.4. Diğer çevresel faktörler

KRS olan veya olmayan Batılı bireylerde hava kaynaklı alerjenlere karşı bağışıklık tepkileri sıktır. Alerjik rinit (AR) ve kronik rinosinüzit arasındaki ilişki onlarca yıldır incelenmiştir, tartışmalı bir konudur ve birçok büyük çalışma bir ilişki göstermekteyse de, önemi net değildir.<sup>190</sup> Alerjik rinit, yabancı proteinlere (alerjenler) karşı mukoza bariyerinin arkasından dendritik hücreler ve naif CD4-pozitif lenfositler yoluyla oluşan ve antijen spesifik tip 2 lenfositler ve IgE salgılayan plazma hücreleri meydana getiren bir duyarlılıktır. Havadaki alerjenler için duyarlılık paternleri, diğer faktörlerin yanı sıra coğrafya, genetik, yaşam koşulları ve iklim ile de önemli ölçüde değişmektedir.<sup>191-193</sup>

Ne olursa olsun, duyarlı bireylerin nazal mukozasının karşısındaki alerjen varlığı, mast hücrelerinin yüzeyine bağlı IgE'lerin çapraz bağlanmasıyla degranülasyon, kemokin ve sitokin salınımına ve diğer inflamatuar hücrelerin çağırılmasına yol açar. Opere edilmemiş kişilerde alerjenlerin sinüs mukozasına erişimi sınırlıdır, ama kuşkusuz nazal kavitede inflamasyonu tetikleyebilir ve sinüs

drenajını azaltabilirler. İki ayrı araştırmacı grubu, primer olarak santral yoğun burun inflamasyonu ve sinüslerde daha hafif inflamasyon belirtileri ile karakterize 'alerjik KRS fenotipi'ni öne sürmüştür.<sup>194</sup> KRS'nin alerjik bir fenotipinin önemli bir farklı antite olup olmadığını doğrulamak için daha fazla çalışma gereklidir.

Şiddetli KRS genel olarak alerjik bir hastalık olarak kabul edilmez, ancak birlikte alerjik rinit olması, KRS'nin Tip 2 inflamatuvar mekanizmalarını daha da belirginleştirecektir. Nazal polipozis ile ilişkinin sınırlı epidemiyolojik kanıtı vardır ve alerjinin NP'li KRS olasılığını arttırmadığı şeklinde yorumlanmıştır. Çin popülasyonunda yapılan yeni bir çalışma, atopik ve atopik olmayan NP'siz KRS hastalarında belirgin mukozal immünopatolojik profiller gösterdi; Çin popülasyonunda NP'siz KRS ve komorbid AR'nin Tip 2 mekanizmalar ile daha fazla ilişkili olabileceğini düşünülürken, AR'si olmayan NP'siz KRS fenotipinin daha çok Tip 2 dışı mekanizmalarla olduğu görülmektedir.<sup>187</sup> Açıkçası, AR ve KRS arasında Tip 2 sitokinler açısından önemli bir çakışma vardır. KRS'de başlangıç olayları bilinmemekle birlikte, alerjen duyarlılığı kısmen epitel yüzeyi ile karmaşık etkileşimlerle ilişkilidir. Alerjenler tipik olarak üç temel yolla epitel hücreleriyle etkileşime girebilen intrinsik proteaz aktivitesine sahiptir: bağlantı proteinleri üzerinde doğrudan etkiler, hücre yüzeyindeki proteazla aktive edilen reseptörler ve toll benzeri reseptör 4'e (TLR4) bağımlı epitel aktivasyonu.<sup>186</sup> Alerjenlerin proteaz aktivitesi, bazıları KRS'de de yer alan epitel kaynaklı Tip 2'yı ileten sitokinlerin ve kemokinlerin salınımını ortaya çıkarabilir. AR ve KRS patogenezi arasındaki potansiyel örtüşme açısından, Kouzaki ve ark. kontrol ve eozinofilik olmayan KRS gruplarına kıyasla, eozinofilik KRS hastalarından ekstrakte edilen nazal epitel hücrelerinde iki proteaz inhibitörünün (sistatin A ve SPINK5) daha düşük konak ekspresyonunu gösterdi.<sup>195</sup> Bu, epitelyal bariyer içindeki proteaz ve proteaz inhibitörlerinin dengesizliğinin genel olarak Tip 2 hastalıkların patogeneze katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir.<sup>196</sup> Zamanla bariyer bağımsızlığı ve çevre arasındaki etkileşimler hakkındaki anlayışımızı geliştirdikçe, alerjenler ve KRS patogenezi arasındaki ilişki daha açık hale gelecektir.

Tütün dumanına maruz kalma sinonazal mukozayı değiştirir. Xie ve ark. sigara içmeyen 28 ve sigara içen 21 NP'li KRS hastasından elde edilen polipler üzerinde mikroskopi ve ELISA gerçekleştirmiş ve sigara dumanına maruz kalmanın E-prostanoid reseptörlerinin ekspresyon seviyelerini düşürdüğünü ve prostaglandin E2, IL-8 ve TNF- $\alpha$  üretimini uyardığını tespit etmiştir.<sup>197</sup> Mulligan ve ark. NP'li KRS ve kontrol deneklerinden polip / mukozal dendritik hücre alt grupları izole etmiş ve akım sitometriyle genel olarak tütün dumanına maruz kalmanın dendritik hücrelerin sinonazal kompozisyonunu değiştirdiğini tespit etmişlerdir.<sup>198</sup> Tharakan ve ark. kontrol hastalarının sinonazal epitel hücrelerini havası ara yüzeyinde üretmiş ve sigara dumanı özütü uyarımının epitelyal bağlantı proteinleri ve transepitelyal elektrik direncinin bozulmasına neden olduğunu gösterebilmişlerdir, ancak bariyer disfonksiyonu bir antioksidan (Nrf2) aktivasyonu ile geri dönmüştür.<sup>199</sup> Huang ve ark. KRS'si olan/olmayan 40 astımlı hastanın nazal dokularına PCR uyguladı ve sigara dumanının IL-17A aktivasyonu ve sinonazal cerrahi sonrası astım kontrolünün daha az iyileşmesi ile ilişkili olduğunu saptadılar.<sup>200</sup> Kule ve ark.

sigara içen/içmeyen 47 NP'li KRS hastasına polip mikroskopisi uygulamış ve iki grup arasında bazal membran kalınlığı, goblet hücresi hiperplazisi, subepitelyal ödem, submuköz bezler, doku lökosit alt kümeleri, yassı epitel hücre metaplazisi veya stromal hücre atipisi açısından fark bulmamıştır.<sup>201</sup> Shin ve ark. TLR4, ROS, MAPK ve NF-kappaB sinyal yollarından protein ekspresyonu ve vasküler endotelial büyüme faktörü mRNA'sı üzerinde uyarıcı etkisi olan sigara dumanı ekstratıyla, nazal fibroblastları uyurabilmişlerdir.<sup>202</sup>

Ozon, maruz kalan epitel üzerinde proinflamatuvar etkileri bilinen bir hava kirleticidir. Zhu ve ark. NP'li KRS  $\pm$  ASA intoleransı ve kontrol deneklerinden polip/mukoza kültürü yapmış ve bunları in-vitro ozona maruz bırakmışlardır.<sup>203</sup> İmmünohistokimya ve ELISA ile ozon maruziyetinden sonra, Cox1/2 ekspresyonunun tüm gruplarda değişmeden kaldığını, ancak ozon maruziyetinden sonra PGE(2) salınımının, ASA toleranslı hastalarda, ASA intoleransı olanlara göre daha fazla azaldığını göstermişlerdir.<sup>203</sup> Clara hücre proteini 16 (CC16) solunum epitelinde silyasız Clara hücreleri tarafından üretilir ve kronik üst ve alt hava yolunun eozinofilik inflamasyonlarında antiinflamatuvar bir role sahiptir.<sup>204</sup> Astım, alerjik rinit, NP'li KRS ve NP'siz KRS gibi kronik eozinofilik inflamatuvar hastalıkları olan hastaların burun sekresyonlarında ve plazmalarında, ayrıca yüksek düzeyde hava kirleticilerine maruz kalanlarda CC16 düzeylerinde azalma olur.<sup>204</sup> Sigara, çevresel ve mesleki maruziyetler nedeniyle doku metal seviyeleri artmaktadır. Khli ve ark. Tunus'lu 90 NP'li KRS ve 171 kontrol olgusunda kan ağır metal, kadmiyum ve nikel konsantrasyonlarını inceledi ve yüksek ağır metal konsantrasyonunun NP'li KRS, tütün kullanımı ve mesleki teması olan NP'li KRS ile ilişkili olduğunu saptadı.<sup>205</sup> Risk faktörleri arasında nargile kullanımı, çevresel maruziyet ve mesleki maruziyet, NP'li KRS ile en anlamlı ilişkiyi göstermiştir.<sup>205</sup> Aynı çalışma grubu atomik absorpsiyon spektrometrisi ile 55 NP'li KRS hastasının polip/nazal mukozasında kadmiyum, krom, nikel ve arsenik değerlerini ölçmüş, aynı hastanın polip dokusunda, polip olmayan dokuya kıyasla artmış ağır metal seviyeleri tespit etmiş ve NP'li KRS patogenezinde ağır metal maruziyetinin rolü olduğunu öne sürmüşlerdir.<sup>206</sup> Yamin ve ark. NP'siz KRS, NP'li KRS ve kontrol deneklerinin polip/mukoza kültürlerini sigara dumanı özütü veya dsRNA ile uyarılmış ve NP'li KRS hastalarında artmış TGF- $\beta$ 1 ve aktivin A tespit etmişlerdir, bu da sigara dumanı ve viral enfeksiyonun polip remodeling'ine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir.<sup>207</sup>

Beslenme KRS patogenezi üzerindeki etkileri hakkında sınırlı bilgi vardır. D vitamini ve reseptörleri bağımsızlık sisteminin düzenlenmesinde yer alıyor ve KRS'de rol oynuyor olabilir. Tomaszewska ve ark. 52 NP'siz KRS, 55 NP'li KRS ve 59 kontrolün ostiomeatal kompleks dokusunda immünohistokimya çalışması yapmış ve kontrollere kıyasla KRS hastalarında D vitamini reseptörü nükleer boyanmasında bir azalma tespit etmiştir.<sup>208</sup> D3 vitamini eksikliğinin faregillerin sinonazal bağımsızlığında, doku bağımsızlık hücresi infiltrasyonu ve nazal lavaj sitokin seviyeleri ölçümüyle gösterilen değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir.<sup>209</sup>

### 5.2.2.3. Konak faktörleri

Bağımsızlık sisteminin işlevi homeostazı korumak ve enfeksiyonları önlemek veya ortadan kaldırmaktır, ancak bir dizi bozuklukta da

kronik aktivasyon görülebilir. Konak savunmaları, mikrobik istilaya karşı anında koruma sağlayan doğal bağışıklık ve enfeksiyonlara karşı gecikmiş ancak daha özel bir savunma sağlayan adaptif bağışıklık olarak gruplandırılmıştır. Bu bölümde, doğal ve adaptif bağışıklık sistemleri birbirinden ayrı fonksiyonel antiteler olarak sunulmaktadır, ancak doğada bu ikisi büyük ölçüde örtüşmektedirler. Bu bölümün ilk kısmında doğal bağışıklık tepkileriyle ilişkili hücreler ve moleküller tartışılacaktır. Daha sonra adaptif immün yanıtlar tartışılmaktadır. Bu bölümün son kısmı, muhtemelen kronik olarak aktive edilen bağışıklık tepkisinin varlığı tarafından yönlendirilen remodelling gibi diğer konak faktörlerini ele alacaktır.

### 5.2.2.3.1. Doğal bağışıklık

Doğal bağışıklık sağlıklı bireylerde temelde bulunur, mikropların girişini bloke etmek ve konak dokulara giren mikropları hızla ortadan kaldırmak için hazırlanmıştır. Doğal bağışıklık sisteminin bileşenleri arasında epitelyal bariyer, sentinel mukozal hücreler (yerleşik makrofajlar, dendritik hücreler, mast hücreleri vb.), dolaşımdaki ve çağırılmış fagositler (monositler ve nötrofiller), doğal lenfoid hücreler, NK hücreleri ve hücre olmaya bileşenler bulunur (örn. kompleman sistemi). Sinonazal doğal bağışıklık sisteminin başlıca işlevleri arasında fagositoz, bağışıklık hücrelerini enfeksiyon bölgelerine çağırmak, bakteriler, antikör kompleksleri veya ölü hücreleri tanımlamak ve temizlemek için kompleman kaskadının aktivasyonu, yabancı maddelerin tanımlanması ve uzaklaştırılması ve antijen sunumu yoluyla adaptif bağışıklık sistemi aktivasyonu vardır.

#### Epitel bariyeri

Sinonazal sistem, siliyer psödostratifiye silindirik, olfaktör ve daha az olarak çok katlı yassı epitel (burun deliği bölgesinde) ile kaplıdır. Hava yolu epiteli, havanın iletilmesi ve nemlendirilmesi, trigeminal ve olfaktör uyarılara yanıt verilmesi ve konak savunmasında kritik rol oynar. Hava yolu epitel bariyeri, siliyer hücreler, olfaktör hücreler (olfaktör epitelde) mukus salgılayan goblet hücreleri ve progenitör hücreler olarak kabul edilen bazal hücrelerden oluşur.<sup>210</sup> Yakın zamanda, sinonazal epitelde soliter kemosensoyruyel hücreler (SCC'ler) de rapor edilmiştir, bunlar Tip 2 bağışıklığa katkıda bulunan IL-25 üretiminde önemli bir rol oynamaktadır.<sup>211</sup>

Sağlıklı orta konka epitelinin transkriptomikleri, protein kodlayan genlerin yaklaşık dörtte üçünün eksprese edildiğini gösterdi, bu da nazal epitelin çok aktif bir organ olduğunu düşündürmektedir.<sup>212</sup> Epitelin hem özelleşmesi hem de terminal farklılaşmasının epitel homeostazı için kritik önemi vardır. Çevresel ve mukozal sinyaller, normal şartlar altında<sup>213</sup> ve KRS'de<sup>112</sup> epitel kök hücrelerinin kendi kendini yenilemesini düzenler. Fizyolojik koşullar altında çevresel ve içsel sinyaller epitelin bileşimi ve işlevini hızlı bir şekilde değiştirebilir. Bu nedenle, kesitsel bir düzende KRS ve kontroller arasındaki diferansiyel olarak eksprese edilmiş epitel genlerinin veya proteinlerinin rolünün araştırılması zordur. Tek hücreli transkriptomikler, farklı gen ekspresyon profilleri sergileyen hücre alt tiplerini saptar ve gelişim ve hastalıkta hücre geçişlerini izleyebilir. Ordovas-Montanes ve ark. 12 NP'li KRS ve 9 kontrolden polip/kazıma epitelinin tek hücreli transkriptomiklerini

gerçekleştirmiş ve salgı hücrelerinde antimikrobiyal genlerin ekspresyonunda farklılıklar, glandüler hücre heterojenitesi kaybı ve polip bazal progenitör hücrelerin Tip 2 bellek ile kilitlemiş olduğunu tespit etmiştir.<sup>112</sup> Epitelyal bazal progenitör hücreler, hasarlı bölgelerde göç ederek siliyer ve goblet hücrelerine çoğalabilir. Epitel hücreleri aynı zamanda skuamöz metaplazi şeklinde ya da epitelyal fenotipin hızlı ve genelde geri dönüşümlü olarak mezankimal hücrelere dönüşümünü tanımlayan, epitelden mezenşime geçiş (EMT) şeklinde de diferansiyel olabilir.<sup>214</sup> EMT sürecine giren epitel hücreleri, göçmen olabilmek için hücre-hücre polaritesi ve adezyonunu kaybeder ve genellikle yapışma proteinlerini (e-cadherin gibi) down-regüle ederler, bu sırada alfa-düz kas aktin, vimentin, matriks metalloproteinazlar (MMP) ve transkripsiyon faktörleri gibi mezenşimal özellikler kazanırlar. Polip ve kontrol dokusu üzerindeki çalışmalar NP'li KRS'nin; MMP-1,<sup>215,216</sup> MMP-2,<sup>215</sup> TIMP-1,<sup>217,218</sup> MMP-7<sup>219,220</sup> ve MMP-9'un<sup>215,217-219,221-224</sup> artmış ekspresyonu ve TIMP-2<sup>221</sup> ve E-kaderin'in<sup>225-227</sup> suprese edilmiş ekspresyonu ile ilgili olabileceğini göstermiştir. Periostin, epitel hücrelerinin adezyon ve migrasyonunu desteklemek için epitel hücre yüzeyinde  $\alpha\beta 1$ ,  $\alpha\beta 3$  ve  $\alpha\beta 5$  de dahil olmak üzere birkaç integrin molekülüne bağlanır ve yüksek hava yolu mukozal periostin seviyesi Tip-2 NP'li KRS<sup>228-238</sup> ve astımı saptamakta yararlı olabilir.<sup>239</sup> Kim ve ark. eozinofilik NP'li KRS'deki ana hücreyel periostin kaynağının mast hücreleri olduğunu öne sürmüştür.<sup>240</sup> Ne olursa olsun, epitelyal dönüşüm ve olgunlaşma anormalliklerinin KRS patogeneğinde önemli olan, olgunlaşmamış, sızdıran bir bariyere neden olabileceği öne sürülmüştür.<sup>230</sup> Bu, bölüm 5.2.2.3.3'te daha ayrıntılı tartışılacaktır.

Epitelyal fiziksel bariyerler, hücreler arası bağlantılar, özellikle sıkı bağlantılarla (TJ'ler) sürdürülür. TJ'ler en apikal bölgede bulunur, hücre iskeletine bağlanır, paraselüler boşluktan katı ve sıvı hareketini engeller ve böylece hücre polaritesini oluşturur.<sup>214</sup> KRS'deki TJ molekülleri ve epitel bariyer fonksiyonu; inhale alerjenler, mikrobiyal veya viral enfeksiyonlar, sitokinler, hipoksi veya çinko eksikliği gibi çeşitli iç ve dış faktörlerle modüle edilebilir.<sup>241</sup> SPINK5, S100A7, S100A8/9, PCDH1, NDRG1, SPRR ve p63 gibi çeşitli genler/moleküller, KRS'deki fiziksel bariyer fonksiyonunun modüle edilmesinde rol oynar.<sup>241</sup> Epitel membran protein 1 (EMP1), hücre proliferasyonuna aracılık eden bir TJ proteindir ve gen ve protein ekspresyonunun nazal polip epitelinde kontrol nazal mukozasına kıyasla daha düşük olduğu gösterilmiştir.<sup>242</sup> Soyka ve ark. NP'li KRS'li hastalardan alınan biyopsi örneklerinde, trans-doku direnci ve TJ proteinlerinin azaldığını saptamışlardır.<sup>243</sup> Suzuki ve ark. doku iletkenlik ölçer kullanarak elektriksel empedansı in-vivo ölçmüş, ayrıca mikroskopi ve qRT-PCR yapmış ve elektrik empedansının konka ve polip dokusunda farklı olmadığını saptamışlardır.<sup>244</sup> Polip, daha yüksek claudin-1 ekspresyonu sergileme eğilimindeydi, ancak konkadan daha düşük tricellulin ekspresyonu gösterdi.<sup>244</sup> Jiao ve ark. 17 eozinofilik NP'li KRS, 15 noneozinofilik NP'li KRS ve 20 kontrolde ALI-kültür polip/mukozal numunelerde transepitelyal direnci değerlendirmiş ve nazal epiteldeki epitelyal TJ bariyer bütünlüğünün, eozinofilik ve eozinofilik olmayan NP'li KRS'li Çinli hastalarda bozulduğunu ve TGF- $\beta$ 'in TJ bariyer defektlerinin ortaya çıkmasında önemli bir rol oynadığını tespit etmişlerdir.<sup>245</sup> Li ve ark. NP'li KRS hasta grubunda epitelyal ZO-1, claudin-1, DSG1 ve DSG2

ekspresyonunun ve NP'siz KRS hasta grubunda claudin-1, DSG1 ve DSG2 ekspresyonunun kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu gösterdiler.<sup>246</sup> Genel olarak bu veriler, mekanik bariyerin KRS'li hastalarda penetrasyona daha duyarlı olduğunu göstermektedir.

Epitelyal hücre iletişimi, örneğin konneksin proteinleri tarafından oluşturulan ve homeostaz ve inflamasyonda bitişik hücreler arasındaki iletişimi kolaylaştıran Gap junction kanallarıyla sağlanır.<sup>247</sup> Kim ve ark. 11 KRS ve 7 kontrolün sinüs mukozası biyopsilerine immüno floresan mikroskopi ve qPCR gerçekleştirmiş ve kontrollere kıyasla KRS'de konneksin gen ve/veya protein ekspresyonunun arttığını tespit etmişlerdir.<sup>247</sup> Bunun KRS patogeneziyle ilgisi belirsizliğini korumaktadır.

Siliyalar, birçok organın gelişimi ve fizyolojisi için temel olan mikrotübül bazlı, saç benzeri organellerdir. Mukosilyer temizleme (MST) ve epitel hücreleri arasındaki apikal bağlantı kompleksleri, burun ve sinüsler için birinci konak savunma hattını sağlayan konak ve çevre arasında mekanik bariyeri oluşturur. Koordineli siliyer atım, debris yüklü mukusu solunum yollarından orofarenkse doğru taşır.<sup>248</sup> Mukus viskozitesinde artışa neden olan mukosilyer akıştaki genetik ve edinsel kusurlar, yüksek KRS insidansı ile ilişkilidir.<sup>69,249</sup> Li ve ark. NP'li KRS hastalarından elde edilen siliyalarda yapısal ve fonksiyonel anormallikler saptamışlardır.<sup>250,251</sup> Sitokinlerden IFN- $\gamma$  ve IL-13, siliyer epitel hücrelerinin farklılaşmasını azaltır ve siliyer atım sıklığında sekonder azalmaya neden olurken, IL-17 bunu yapmaz.<sup>251</sup> Ma ve ark. sinonazal epitel hücresi kültürü yapmış ve siliyogenez proteini olan WDPCP'nin azalmış ekspresyonunun ve siliya kaybının, kontrollerle karşılaştırılan KRS ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir.<sup>252</sup> Genel olarak, bu çalışmalar KRS'nin genellikle siliyer disfonksiyon ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

Siliyalar, mukusu perisiliyer aralıktan ayrı tutan ve farklı mukus tabakalarının oluşumunu teşvik eden membran-kapsayan mürin ve bağlanmış mukopolisakkaritlerle kaplıdır.<sup>214</sup> Salgı hücreleri, polimerik jel oluşturan mürin olarak adlandırılan farklı bir mürin sınıfı üretirler. Hava yolu jeli oluşturan iki ana mürin, MUC5AC ve MUC5B'dir. Mukus veya goblet hücreleri olarak bilinen bazı salgı hücreleri, mürin üretir ve bunları kolayca görülebilen mürin granüllerinde saklar, oysa diğer hücreler mürin üretir ve salgılar (özellikle MUC5B), ancak belirgin granüllerden yoksundurlar.<sup>214</sup> Jel oluşturan mürinler hava yolu lümenine salgılanır ve mukus jel tabakasının karakteristik viskoelastik özelliklerinden sorumludur. Tipineni ve ark. MST'nin önemli bir bileşeni olan submukozal bezlerden gelen dinamik mukus iplik hızlarının, KRS hastalarında kontrollere göre anlamlı olarak azaldığını saptamışlardır.<sup>253</sup>

Surfaktanlar, yüzey gerilimini düşüren bileşiklerdir. El-Anwar ve ark. 30 KRS, 30 primer atrofik rinit ve 20 kontrolün alt konka ve sinüs mukozal biyopsilerine PCR ve immünohistokimya uygulamış ve kontrollere kıyasla KRS hastalarında Surfaktan protein A gen ekspresyonunun arttığını, primer atrofik rinit hastalarında ise azaldığını göstermişlerdir.<sup>254</sup>

Desen tanıma reseptörleri (PRR'ler) mikrobiyal ve diğer yabancı moleküler modelleri hızla tespit eder, ya homeoostazı korur ya da bağışıklık tepkilerini indüklerler. Toll benzeri reseptörler (TLR1-TLR10), NOD reseptörleri, RIG benzeri reseptörler ve dektinler en

iyi bilinen desen tanıma molekülleri arasındadırlar (214). Tengroth ve ark. nazal apikal epitelin bol miktarda TLR3, TLR7, TLR9, RIG-I ve MDA-5 eksprese ettiğini ve TLR agonist stimülasyonunun salgılanan birkaç sitokinin up-regülasyonuna yol açtığını göstermişlerdir.<sup>255</sup> Yazarlar, NP'li KRS hastalarının konkalarında kısmen virüs kaynaklı polip büyümesini açıklayabilen TLR9 aracılı mikrobiyal savunma kusurları tespit etti.<sup>126</sup> Polip ve kontrol dokusu üzerinde yapılan çalışmalar, NP'li KRS'nin TLR 2<sup>256</sup> ve 4'ün<sup>256-258</sup> epitel ekspresyon düzeylerinde artışla alakalı olabileceğini göstermektedir. Nazal polip fibroblast aktivasyonu, TLR 2,<sup>181,259,260</sup> TLR 4,<sup>261,262</sup> TLR 5<sup>181</sup> ve TLR 9<sup>263</sup> yoluyla ortaya çıkabilir ve polip B hücresi aktivasyonu ile ilişkili olabilir.<sup>264</sup>

NOD ailesi PRR'leri inflamazomun önemli bir bileşeni oluşturur, inflamazom ise matüre olan ve pro-inflamatuar sitokinler olan interlökin 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) ve interlökin 18 (IL-18) salgılayan bir multiprotein oligomeridir. Bu, apoptozdan farklı, programlanmış pro-inflamatuar bir hücre ölümü formu olan piroptoz ile sonuçlanır. Jardeleza ve ark. *S. aureus* biyofilmleri olan/olmayan KRS hastalarının polip/mukozal örneklerinin mikroskopi ve PCR'lerini gerçekleştirmiş ve inflamazom komplekslerinin ve bunların sinyal yollarının biyofilm pozitif NP'li KRS'ye dahil olduğunu tespit etmişlerdir.<sup>265</sup> Lin ve ark. NP'li KRS ve kontrol deneklerinin polip/mukozal örneklerine mikroskopi ve ELISA yapmış ve NLRP3'ün (NACHT, LRR ve PYD alanları içeren protein 3) ve kaspaz-1'in eozinofilik NP'li KRS'de aşırı eksprese edildiğini ve inflamazom sinyali veren yolağın LPS tarafından artırıldığını ancak gliburid ile baskılandığını tespit etmiştir; bu da inflamazomun eozinofilik NP'li KRS patogeneziinde pro-enflamatuar bir rol oynadığını düşündürür.<sup>266</sup>

Epitelyal hücrelerde de bulunan acı tat reseptörleri (T2R'ler) klasik olmayan PRR'ler olarak işlev görür. Bunlar, konak hava yolu epitel membranlarında yaygın olarak sentezlenen G proteini-bağlı reseptörlerdir (GPCR'ler). Hava yolu T2R aracılı bağışıklık tepkileri, bakteriyel kinolonlar ve *Pseudomonas aeruginosa*<sup>268</sup> dahil gram negatif bakteriler tarafından salgılanan asil-homoserin laktonlar<sup>267</sup> tarafından aktive edilir. Bağlantı çalışmaları tat reseptör genetiği ile KRS arasında ilişki olduğunu göstermiştir.<sup>269</sup> Hem mukozal hem de glandüler epitel, mikroorganizmaları öldürdüğü veya nötralize ettiği bilinen çok sayıda konak savunma molekülü (surfaktan, laktoferrin, defensin gibi) salgılar. Bu antimikrobiyal eylemin bozulması, kronik hava yolu enfeksiyonunun patogenezi ile ilişkili olabilecek mikroorganizmaların kolonizasyon veya enfeksiyon riskine yol açabilir. Mukusa bazal seviyelerde salgılanır ve PRR stimülasyonu ile üretim artırılır. Bazı kanıtlar, bazı konak savunma moleküllerinin salgılanmasının azalmasının KRS ile ilişkili olduğunu göstermektedir.<sup>270</sup> Polip ve kontrol dokusu üzerinde yapılan çalışmalar, NP'li KRS'nin, muhtemelen bez kaybına ikincil PLUNC ekspresyon seviyelerinin azalması ve ayrıca surfaktan-B ve alfa-defensin ekspresyonunun artması ile ilişkili olabileceğini göstermektedir.<sup>265,267,271,272</sup> Proteaz inhibitörleri, bariyeri tehlikeye atabilecek çevresel proteazları düzenler ve bunlar daha önceki alerjenler bölümünde tartışılmıştır (5.2.2.4).

### Doğal lenfoid hücreler

Doğal lenfoid hücreler (ILC'ler), doğal öldürücü (NK) hücreleri kapsayan, soy ve antijen reseptörü negatif lenfositlerdir ve aktive

edildiklerinde hızla sitokin (IFN-  $\gamma$ , IL-5, IL-13, IL-17A, IL-22) üreten en az üç ayırt edilebilir hücre alt grubu (ILC1, ILC2, ILC3)<sup>167</sup> içerir.<sup>273</sup> Bu nedenle ILC'ler, hava yolu epitel bariyerinde ilk hat savunucuları olarak rol oynar. ILC1, ILC2 ve ILC3 sırasıyla CD4+ T hücre alt tiplerinden Th1, Th2 ve Th17'ye karşılık gelir.<sup>274</sup> En iyi incelenen ILC alt tipi olan ve IL-5 ve IL-13 üreten ILC2'lerin gelişimi, GATA-3 transkripsiyon faktörü tarafından kontrol edilir.<sup>275</sup> Sıkı olarak regüle edilen lokal çevresel ipuçlarına yanıt olarak ILC'ler, plastisite olarak bilinen bir süreçle, diğer alt grupların özelliklerini oluşturabilir.<sup>275</sup> mILC2'ler, antijen sunan hücreler veya epitel hücreleri tarafından üretilen sitokine ve kemokinlere bağlı olarak derhal fonksiyonel IFN-  $\gamma$  üreten ILC1'lere veya IL-17 üreten ILC3'lere kayabilir. Henüz bilinmeyen tetikleyiciler nedeniyle, bu karmaşık sinyal ağı düzensiz hale gelebilir.<sup>275</sup> PanILC'li (tüm ILC'leri ortaya çıkaran) veya alt küme kısıtlı potansiyelli birkaç farklı ILC öncüsü (ILCP) tarif edilmiştir.<sup>273</sup> Bu farklı ILCP'lerin nasıl ve nerede dokuda yerleşik olgun ILC'lere dönüştüğü belirsizliğini korumaktadır. Son zamanlarda çevresel sinyallerin önemli fonksiyonel plastisite üreterek standart ILC farklılaşma yolağını epigenetik olarak etkilediği gösterilmiştir.<sup>273</sup> Önemli gruplar arasında plastisite olmasına rağmen, her ILC grubunun farklı fizyolojik rolü ve sırasıyla Tip1, 2 ve 3 inflamasyon olarak tanımlanan sitokin profili olduğu görülmektedir.<sup>276</sup> ILC1 hücreleri virüslere ve hücre içi bakterilere tepki vererek Th1 lenfosit cevabını tetikler ve standart Tip 1 sitokin olarak kabul edilen IFN-  $\gamma$  dahil çeşitli sitokinlerin salınımına neden olurlar. ILC2 hücreleri parazitleri hedef alır, doku onarımına yardımcı olur, ayrıca alerjiye aracılık eder. Tip 2 yanıtları besler ve standart Tip 2 sitokinler olan IL-4, IL-5 ve IL-13 ile ilişkilidir. ILC3 hücreleri ekstraselüler organizmaları hedef alır, Th17 cevabını besleyerek standart Tip 3 sitokinler olan IL-17 ve IL-22 salınımına neden olur.<sup>277,278</sup> KRS'de en iyi, eozinofilik NP'li KRS'de ve muhtemelen Tip 2 inflamasyon sergileyen tüm KRS'lerde önemli bir rol oynayan ILC2 hücreleri incelenmiştir. ILC2'ler muhtemelen doku inflamasyonunu yönlendiren önemli bir Tip 2 sitokin kaynağıdır. Diğer taraftan, standart Tip 1 ve Tip 3 sitokinlerin bazı KRS hastalarının dokularında bulunduğu kesin olsa da, ILC1 ve ILC3 hücrelerinin bu süreçteki önemi ve katkısı net değildir. KRS'de ILC'lere epitelyal sinyalleme açısından, şimdiye kadar tanımlanan anahtar epitelyal sitokinler IL-25<sup>279-281</sup>, IL-33<sup>279-281</sup> ve timik stromal lenfopoietindir (TSLP).<sup>127,279,280,282-284</sup> ILC2 hücrelerini ve diğer hücre tiplerini aktive ederler, bu parazitlere fizyolojik yanıtıdır. ILC gelişimini ve efektör fonksiyonlarını düzenleyen moleküler mekanizmalar hakkında daha kapsamlı bilgi, KRS'deki rollerinin daha iyi anlaşılmasını sağlayabilir.

### Nötrofiller

Polimorfonükleer lökositler olarak da bilinen nötrofiller, kandaki en bol lökositlerdir ve ekstraselüler mukozal mikropların erken fagositozu ve öldürülmesinde önemlidir.<sup>274</sup> Nötrofil göçü büyük ölçüde mikrobiyal uyarı (desen tanıma reseptörleri aracılığıyla) veya doku hasarı sinyalleri ve epitelyal IL-8 salınımıyla olur.<sup>285</sup> Bakteriyal veya fungal enfeksiyona cevap olarak kemik iliğinde nötrofil üretimi artar, bu da kan düzeylerinde hızlı bir artışa neden olur.<sup>274</sup> Nötrofiller tipik olarak sadece 1-2 gün yaşarlar, kompleman aktivasyon ürünleri ve mikropları kaplayan antikorların reseptörlerini eksprese ederler.<sup>274</sup> Bu reseptörler, nötrofillerin fagosite edilen mikropları öldürme yeteneğini

arttırlar. Nötrofillerin KRS patofizyolojisindeki rolü belirsizliğini korumaktadır, ancak neredeyse tüm vakalarda bulunurlar, en yüksek doku seviyeleri KF hastalarındadır.<sup>286</sup> KRS'nin diğer formlarında etnik kökene ve nazal polip varlığı veya yokluğuna bağlı farklılıklar görülmektedir. Beyaz ırkta KRS'de nötrofil infiltrasyonu gösterilebilir; NP'siz KRS'de, NP'li KRS'den biraz daha düşük seviyeler gözlemlenir. Bununla birlikte, genel olarak, nötrofilik infiltratın derecesi, NP'siz KRS'de önemli ölçüde daha az olan eozinofilik infiltratın aksine, NP'siz KRS ve NP'li KRS arasında karşılaştırılabilir düzeydedir. Sonuç olarak, nispi doku infiltrasyon derecesine bağlı olarak NP'siz KRS'nin daha belirgin bir şekilde nötrofilik bir süreç olduğu, oysa NP'li KRS'nin daha eozinofilik olduğu öne sürülmüştür.<sup>286</sup> Nispeten düşük eozinofilik infiltrasyonu olan NP'li KRS hasta alt popülasyonunda, nötrofillerin "nötrofilik" astıma benzer şekilde hastalığın ana patolojik sürücüsü olabileceği öne sürülmüştür.<sup>287</sup> Çinli hastaların poliplerinde yapılan çalışmalarda, polipli beyaz ırk hastalarına kıyasla hem nötrofilik hem de eozinofilik infiltrasyon daha az olmasına rağmen, eozinofilin az olma derecesi çok daha belirgindir, bu da bu poliplerin nispeten nötrofilik olduğunu göstermektedir.<sup>288,289</sup> Asya'da NP'siz KRS'nin hastalık derecesi ile ilişkili immünojenik profili, baskın nötrofil ile ilişkili belirteçlerle, güçlü Tip 2 ve 3 inflamasyonu göstermektedir.<sup>290</sup> Nötrofiller en kuvvetli olarak Tip 3 sitokinler tarafından uyarılır ve infiltratları sıklıkla Tip-2 sitokinle uyarılan eozinofillerle birlikte bulunur, bu doku nötrofilisinin KRS hastalarında mikrobiyotaya karşı üst üste binmiş bir fizyolojik yanıtı yansıtmaya olasılığını düşündürmektedir.<sup>286,290-292</sup> Klinik olarak bu, bazı KRS formlarında görülen kortikosteroid direncini bir dereceye kadar açıklayabilir.<sup>293</sup>

Nötrofillerin KRS patogeneziindeki rolü belirsizdir, ancak bu hücreler degranüle olabilir ve bir miktar bariyer bütünlüğü kaybı dahil, doku hasarı yapabilir. Ek olarak, nötrofiller makrofajlara<sup>286,291</sup> benzer şekilde, Tip 2 sitokinlerin varlığında N1 fagositik tipinden N2 nötrofil formuna farklılaşabilir. Diğer faktörlerin yanı sıra N2 nötrofiller epitel onarımı ve homeostazda önemli olan onkostatini M (OSM) salgırlar.<sup>291,293,294</sup> OSM'nin epitel onarımının erken aşamalarında etkili olduğuna inanılmaktadır, ancak fazla miktarlar veya azalan takip sinyalleri, tip 2 KRS'nin sürdürülmesine<sup>293</sup> yardımcı olan kusurlu bariyer rejenerasyonu<sup>292,295</sup> ile ilişkilendirilmiştir.

### Monositler

Monositler kanda nötrofillerden daha az miktarda bulunur ve ayrıca kandaki ve dokulardaki mikropları da fagosite ederler.<sup>274</sup> İnflamasyon sırasında, monositler dokuya ekstravaze olur ve uzun süre hatta yıllarca yaşayabilen makrofajlara farklılaşırlar.<sup>274</sup> Makrofajlar, vücutta tüm bağ doku ve organlarda bulunur, partiküllerin uzaklaştırılması, patojenlere birincil yanıt, doku homeostazi, adaptif bağışıklık cevabının koordinasyonu, inflamasyon ve doku onarımı gibi çeşitli rollere sahiptirler.<sup>296</sup> İki tip aktif makrofaj vardır; M1 ve M2. M1 makrofajları, inflamasyonun erken evresinde gözlenen baskın fenotiptir ve aktivasyonu, hücre içi patojenleri öldürmek için gerekli proenflamatuar yanıtı tetikleyen Tip 1 sitokinler tarafından yönlendirilir. Alternatif yol, lokal ortamda Tip 2 sitokinler tarafından yönlendirilir ve bu da M2 makrofajların aktivasyonuna yol açar; bu süreç parazitlere karşı

savunmada, hümmoral bağışıklıkta ve doku onarımında önemlidir. M2 durumuna dönüşüm Tip 2 NP'li KRS'de önemli olabilir ve CCL23 makrofajların polip içine alınması için anahtar kemokin olabilir; bu makrofajlar daha sonra Tip 2 sitokin ortamında M2'ye dönüşür.<sup>297</sup> Bu M2 makrofajların fagositoz yeteneği bozulmuştur, ayrıca hepsi NP'li KRS patogeneze katkıda bulunabilen dendritik hücreler, naif T hücreleri ve Th2 hücreleri için kemotaktik olduğu bilinen bir sitokin olan CCL18'i yüksek düzeyde salgırlar.<sup>298</sup> M2 makrofajlar ayrıca, beyaz ırk NP'li KRS hastaların poliplerinde aşırı fibrin birikimi ve sekonder doku ödemeine neden olan önemli bir faktör olan XIII-A kaynağıdır.<sup>299-302</sup> NP'siz KRS ile ilişkili olarak makrofajlar kapsamlı bir şekilde incelenmemiştir, ancak sıklıkla artarlar ve Tip 1 KRS inflamasyonda muhtemelen merkezi bir rol oynarlar. Makrofajlar ayrıca inflamasyon bölgesine hem eozinofil hem de nötrofilleri toplayabilirler.<sup>299,303,304</sup>

### Bazofiller

Bazofiller esas olarak dolaşımda bulunan granülositlerdir ve alerjik hastalıkta ve parazitlere karşı bağışıklıkta rol oynadıkları bilinmektedir. Bunlar genel olarak Tip 2 tepkileriyle ilişkilendirilmiştir, muhtemelen polarizasyonu Th2'ye yönlendiren erken bir IL-4 kaynağı işlevi görürler (aşağıya bakınız).<sup>167</sup> N-ERD poliplerinin aksine, özellikle aspirin toleranslı poliplerde yükselir. NP'li KRS'deki önemleri belirsizliğini korumaktadır.

### Mast hücreleri

Mast hücreleri tüm bağ dokularında, özellikle epitel altında, kan damarlarına bitişik olarak bulunur ve doğal bağışıklık ve yara iyileşmesinde fizyolojik rolleri vardır.<sup>305</sup> Doğal bağışıklığın bir parçası olarak TLR'lere bağlanan mikrobiyal ürünlerle ve kompleman sistemin bileşenleriyle, adaptif bağışıklıkta ise antikora bağlı bir mekanizma ile aktive olabilirler. Mast hücresi granülleri, vazodilatasyona ve artmış kapiller geçirgenliğe neden olan histamin gibi vazoaaktif aminlerin yanı sıra helmintlere, diğer patojenlere ve hayvan zehirlerine karşı bir savunma sağlayan proteolitik enzimler, lipid araçları, kemokinler ve sitokinler de içerirler, ayrıca antijen aracılı IgE çapraz bağlama yoluyla erken alerjik semptomlardan sorumludurlar.<sup>305</sup> Genel olarak, bu sürecin ilerleyişi doku ödemi, ekstraselüler matriksin degradasyonu ve bariyer bütünlüğünün bozulmasına neden olur. KRS'de ilgi, mast hücrelerinin nazal polipozisdeki rolüne odaklanmıştır; bunun nedeni mast hücrelerinin IgE'ye bağımlı ve IgE'den bağımsız süreçler yoluyla eozinofilik inflamasyonu indüklemeye, artırma ve sürdürme potansiyelidir.<sup>306</sup> Spesifik olarak, sık görülen aeroallerjenlere yönelik lokal IgE sınıfı değişimi, mast hücresi aktivasyonuna aracılık edebilir ve NP'li KRS'de daha sonraki eozinofilik inflamasyona katkıda bulunabilir, ancak CD30L gibi IgE aracılı olmayan aktivasyon mekanizmaları da rol oynayabilir.<sup>307</sup> Trombositlerle birlikte mast hücreleri (aşağıya bakınız), NP'li KRS ve N-ERD'de proinflamatuvar lökotrienler (cysLT'ler) ve prostaglandinlerin (PGD2) kaynağı olabilirler.<sup>308,309</sup> NP'li KRS'deki mast hücreleri, poliplerin glandüler dokusunun yakınında lokalizedir, ancak klinik önemi belirsizdir.<sup>310-312</sup> NP'li KRS için anti-IgE kullanılan son klinik çalışmalarda sistemik alerjiden bağımsız etkinlik de gösterilmiştir, bu da mast hücresinin lokal IgE üretimi olan en az bir NP'li KRS alt tipindeki potansiyel önemini

ortaya koymaktadır.<sup>313</sup> Toparlarsak, NP'li KRS patogenezinde mast hücrelerinin diğer hücre tiplerine göre göreceli önemi belirsizliğini korumaktadır.<sup>314</sup>

### Eozinofiller

Eozinofiller, doku onarımı ve özellikle parazitlere karşı bağışıklık savunmasında önemli bir role sahiptir.<sup>274</sup> Eozinofiller ayrıca astım, AR ve KRS'de önemli bir hücre tipidir; ve bir zamanlar KRS birçok kişi tarafından tamamen eozinofilik bir hastalık olarak kabul edilmiştir. Sinonazal mukozada eozinofilik hasarın KRS'nin esas patofizyolojik mekanizması ve hastalığın ayırt edici özelliği olduğuna inanılmıştır.<sup>315,316</sup> Bununla birlikte, eozinofilik olmayan formların mevcut olduğu her zaman açıktı ve bazı KRS vakaları, diğer hücre tiplerinin baskın olduğu, nispeten minimal eozinofili gösteriyordu.<sup>317</sup> KRS doku örneklerinin NP'siz KRS ve NP'li KRS'ye ayrılması, poliplerde doku eozinofili ortalamasının çok daha yüksek olduğunu göstermiştir.<sup>318,319</sup> Atopiden bağımsız olan bu yakın ilişki, eozinofillerin polip oluşumu için kritik olabileceğini düşündürmüştür, ancak NP'li KRS ve mukozal eozinofili arasındaki ilişki, Asya poliplerinde veya çoğu beyaz ırk poliplerine<sup>322</sup> kıyasla Batı/Beyaz ırk poliplerinin<sup>320,321</sup> belirgin bir azınlığında korunmamıştır. Birlikte ele alındığında, bu çalışmalar eozinofillerin nazal polipozis veya KRS'nin oluşumu için kesinlikle gerekli olmadığını göstermektedir. Her ne kadar bu durum KRS'de bu hücrelerin önemini azaltmış gibi görünse de, son çalışmalar dokudaki eozinofilinin poliplerin varlığı veya yokluğundan bağımsız olarak nispeten kötü bir sonuçla ilişkili olduğunu göstermiştir.<sup>323,324</sup> Sonuç olarak, eozinofiller KRS'nin varlığı için gerekli olmamakla birlikte, şiddetli, inatçı hastalık için bir biyobelirteç gibi görünmektedir ve yine de nispeten kötü prognoza aracılık eden hücre olabilir.<sup>325,326</sup> Eozinofilik KRS için sistemik veya doku biyobelirteçleri bu nedenle önemli bir klinik role sahip olabilir.<sup>327,328</sup>

KRS'deki toplam eozinofil üretimi, aktivasyonu ve hayatta kalmasının genel süreci büyük ölçüde epitelyal sitokinler, ekzojen proteazlar, kompleman proteinleri, eikosanoidler, kök hücre faktörü ve Tip 2 sitokinler tarafından yönlendirilir.<sup>198,284,329-331</sup> Eozinofilik KRS'deki Tip 2 sitokinlerinin kritik yukarı akım hücre kaynakları arasında ILC2 ve Th2 hücreleri bulunur.<sup>332</sup> KRS'deki eozinofil aktivitesinin patolojik etkileri net olmamakla birlikte, muhtemelen degranülasyon, astımda bildirildiği gibi doku ödemeine, epitel soyulmasına ve muhtemelen bir miktar fibroze neden olur.<sup>333,334</sup> Eozinofiller ayrıca bariyer hasarı bölgelerinde hücre dışı tuzaklar oluşturarak bakterilere karşı bir konak savunması oluşturur, bunun bariyer bütünlüğü üzerinde ikinci bir olumsuz etkisi olabilir.<sup>335</sup> KRS'deki eozinofil degranülasyonu mekanizması belirsizdir, ancak diğer dokulardan elde edilen veriler, IgA için reseptörü çapraz bağlanmasının önemli bir tetikleyici olduğunu göstermektedir.<sup>336</sup> Nazal poliplerde yüksek IgA seviyeleri tanımlanmıştır, bu da bu immünoglobülinin in vivo olarak önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir.<sup>337,338</sup>

Eozinofili ile refrakter hastalık arasındaki ilişki, bu hücreyi KRS'de önemli bir potansiyel hedef haline getirmektedir. Eozinofillerin steroide duyarlı olması, glukokortikoidlerin KRS'deki terapötik etkilerinin en azından bir kısmını açıklayabilir.<sup>339</sup> Oral kortikosteroidler kullanılarak yapılan çift kör bir çalışma, klinik

etkinin yanı sıra nazal sekresyonda IL-5 ve eozinofilik katyonik proteinin azaldığını göstermiştir.<sup>340</sup> Ne yazık ki sistemik steroidlerin önemli morbidite ile sonuçlanan yaygın doku etkileri vardır. Yakın tarihli yayınlarda aktive eozinofillerin spesifik özelliklerini, doku eozinofilisini azaltmak için potansiyel olarak hedeflenebilecek varyasyonları tanımlayan daha yönlendirilmiş bir yaklaşım önerilmiştir.<sup>328</sup> Bu kavram, erken klinik çalışmalarda anti-IL-5 kullanarak değerlendirilmiş ve NP'li KRS'de klinik etkinliğin yanı sıra polip eozinofilisinde azalma gösterilmiştir.<sup>341</sup> Batı ülkelerindeki NP'li KRS'lerin çoğunluğu polip eozinofilisi ile Tip 2 sitokin profili gösterse de,<sup>342-344</sup> sadece yaklaşık yarısı anti-IL-5-mAb tedavisi ile önemli ölçüde polip küçülmesi gösterdi.<sup>341</sup> Ek olarak, oral anti eozinofil ilacı olan deksamipexsol kullanan yeni bir çalışmada, NP'li KRS hastalarında semptomlarda iyileşme veya önemli bir polip küçülmesi olmaksızın, hem kanda hem de polip eozinofillerinde >%90'lık bir azalma görülmüştür.<sup>345</sup> Bu sonuçlar, hastalık şiddeti için prediktif bir belirteç olmasına rağmen, eozinofillerin Tip 2 KRS patofizyolojisinin sadece bir kısmını oluşturabileceğini düşündürmektedir.

#### **Doğal öldürücü hücreler**

Doğal öldürücü (NK) hücreler, doğal bağışıklık sistemi için kritik olan bir sitotoksik lenfosit türüdür. NK hücreler enfekte ve stresli hücreleri tanıyıp ve bu hücreleri öldürüp, makrofaj aktive edici sitokin IFN- $\gamma$  salgılayarak yanıt verir.<sup>274</sup> NK hücreleri immüno globülinler veya T hücre reseptörlerini ya da B ve T lenfositlerin antijen reseptörlerini ekspres etmez. (Virüsle) Enfekte olmuş hücreler tarafından aktive olduğunda, NK hücreleri sitoplazmik granüllerini boşaltır.<sup>274</sup> Granül proteinleri enfekte olmuş hücrelere girer ve apoptozu indükler. Kim ve ark. 18 KRS hastası ve 19 kontrolden alınan periferik kan mononükleer hücrelerinde akış sitometrisi yapmış ve kontroller ile karşılaştırıldığında, NK hücrelerinin degranüle olma ve IFN- $\gamma$  ve TNF- $\alpha$  gibi sitokinleri üretme kabiliyetindeki bozulmanın NP'li KRS, eşlik eden astım ve periferik kan eozinofilisi ile ilişkili bulmuştur.<sup>346</sup> Çalışma grubu ayrıca, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, NK hücrelerinin aracılık ettiği eozinofil apoptozunun KRS hastalarında anlamlı derecede azaldığını göstermiştir.<sup>347</sup> Smith ve ark. sekiz NP'siz KRS, sekiz NP'li KRS ve sekiz kontrolün periferik kan mononükleer hücreleri ve polip/mukozal numunelerine akış sitometrisi uyguladı ve kontrollerle karşılaştırıldığında NP'siz KRS grubunda, sitotoksitenin sinonazal belirteçleri, granzim B ve perforin, CD8+ T hücrelerinin azaldığını, ancak NK hücrelerin azalmadığını buldu.<sup>331</sup> İnvariant doğal öldürücü T (iNKT) hücreleri ve mukoza ilişkili invariant T (MAIT) hücreleri, çok sınırlı çeşitlilikte T hücre reseptörlerini ekspres eder.<sup>327</sup> iNKT ve MAIT hücreleri, sırasıyla MHC sınıf 1 benzeri monomorfik moleküller CD1d ve MR1 tarafından sunulan antijenleri tanıyıp. Hem iNKT hem de MAIT hücreleri ciltte ve solunum yollarında tanımlanmıştır ve aktivasyon sonrası hızla sitokin üretebilirler.<sup>327</sup> Luukkainen ve ark. periferik kan mononükleer hücreler ve kök/progenitör hücrelerden farklılaştırılmış nazal epitelden birlikte kültür yapmış, H3N2 virüsü ile uyarmış ve monositler, NK hücreler ve doğal T hücrelerinin (MAIT ve  $\gamma\delta$ T hücreleri) hızla aktive olduğunu, sistemik modelleri köprülediğini ve muhtemelen hedefe yönelik immüno modülatör tedavilerin geliştirilmesini mümkün kıldığını tespit etmişlerdir.<sup>328</sup>

Birlikte ele alındığında doğal bağışıklık, sinonazal homeostazı korumak için çok önemlidir ve büyük olasılıkla mikrobiyota ve konağın doğal bağışıklık sistemi arasındaki homeostazın bozulması, KRS'de kilit bir olaydır.

#### **Trombositler**

Trombositler, primer olarak hemostazda işlev gören, sitoplazmik fragmanlardır. Ayrıca, hızlı bir şekilde yaralanma bölgelerine yerleştikleri için efektör hücrelerle etkileşerek ve mediyatörler salgılayarak inflamatuvar süreçleri modüle edebilirler.<sup>274</sup> Trombositler aktive edilirler ve NP'li KRS'de, özellikle de N-ERD'de önemli bir proinflamatuvar lökotrien (cysLT) ve prostaglandin (PGD2) kaynağıdır.<sup>348</sup> Hücre zedelenmesi veya patolojisi belirtileri gösterebilen salınan mikropartiküllere göre, mast hücreleri ve bazofiller gibi trombositler de N-ERD hastalarında KRS hastalarına göre daha yüksek düzeyde aktive olurlar. Bununla birlikte, genel olarak, trombosit aktivasyonunun aspirinle indüklenen reaksiyonların gelişiminde doğrudan bir rol oynayıp oynamadığı henüz net değildir.

#### **5.2.2.3.2. Adaptif bağışıklık mekanizmaları**

Doğal ve adaptif bağışıklık tepkileri ayrı bölümlere yapay bir şekilde ayrılır; in-vivo olarak, bağışıklık tepkisinin bu iki kolu karşılıklı olarak birbirini destekler ve birbirinden ayrımı net değildir. Bununla birlikte bu ayırım, mukozal bariyerdeki bağışıklık savunmasının mekanik ve zamansal açıklamaları için yararlıdır. Spesifik olarak, mekanik ve doğal savunmaların penetrasyonu yeterince güçlü ise, adaptif bir bağışıklık tepkisi başlatılacak ve korunacaktır; genel tepki, hareketin hem özel doğasını hem de gücünü ele almak için uzmanlaşacaktır. Epitel hücreleri (EH'ler), doğal lenfositler (ILC'ler) ve dendritik hücreler (DH'ler) arasındaki karşılıklı sitokin konuşması, yabancı uyaranlara karşı uygun adaptif yanıtın eşleştirilmesinde anahtar bir rol oynar. Sağlıkta, bu mukozal homeostazı 1) potansiyel alerjenlere ve komensallere tolerans ve, 2) kronik inflamasyon gelişmeden patojenlere karşı savunma ile korur. Adaptif bağışıklık tipik olarak T hücre yanıtı ve B hücre yanıtı olarak ikiye ayrılır, bunlar KRS bağlamında tartışılacaktır.

#### **Antijen sunumu, dendritik hücreler ve T hücre aktivasyonu**

T hücre tepkilerinin başlatılması, saf T hücrelerinin, dendritik hücreler tarafından sunulan antijenleri, çoklu reseptörler ve yardımcı uyarıcı moleküller gerektiren koşullar altında tanınmasını gerektirir. Antijen sunumu, doğaldan adaptif cevaba geçiş aşamasıdır ve esas olarak DH'ler tarafından aracılık edilir.<sup>274</sup> DH'ler, antijen yakalama, antijenin olgunlaşmamış T hücrelerine sunumu ve çözünür inflamatuvar aracılardan salgılanması yoluyla hem doğal hem de adaptif bağışıklığı aktive edebilir. DH'ler, EH ve ILC'lerden gelen kolektif sitokin cevabından etkilenir ve bunun T hücre farklılaşmasının şekillendirilmesinde çok önemli olduğuna inanılmaktadır.<sup>277</sup> Daha şiddetli tip 2 profili olan hastalarda plazmasitoid dendritik hücrelerin azalması, DH'lerin sitokin ortamının fonksiyonel yanıtlarında önemli bir rol oynadığını veya plazmositoid dendritik hücrenin polipoid dokuda bulunan inflamasyon sürecini hafifletebileceğini düşündürmektedir.<sup>349,350</sup> Zheng ve ark. polipte artmış lokal tip 2 inflamasyon ile ilişkili miyeloid DH'lerde IL-17RB ve ST2 ekspresyonunun arttığını



göstermişlerdir.<sup>351</sup> Shi ve ark. eozinofilik ve eozinofilik olmayan NP'li KRS'de, bu endotiplerde sırasıyla Th2 hücrelerini ve Th1 / Th17 hücrelerini hazırlayabilen farklı lezyonel DH alt grupları saptamışlardır.<sup>352</sup> Lin ve ark. 30 NP'li KRS ve 10 kontrolün polip/ mukozasındaki DH'lerin fonksiyonel durumunu araştırmış, DH'lerin NP'leri infiltre ettiğini, bunların çoğunun olgun DH'ler olduğunu ve DH'lerin T hücreleriyle CD40/CD40L birlikte-uyarıcı faktör yoluyla etkileşime girebildiklerini tespit etmiştir.<sup>353</sup>

Antijen sunumu, ortak uyarıcı moleküller tarafından düzenlenir. Programlanmış hücre ölümü-1 (PD-1), T hücresi yanıtının negatif bir düzenleyicisidir.<sup>354</sup> Kortekaas Krohn ve ark. PD-1 yolağının moleküllerinin ekspresyonunu 21 NP'li KRS ve 21 kontrol deneğinden alınan doku üzerinde RT-qPCR ile ölçtüklerinde, atopik durumdan bağımsız olarak, kontrollere kıyasla NP'li KRS'de daha yüksek PD-1 ekspresyonu saptadılar.<sup>354</sup> Buna uygun olarak, kontrollere kıyasla yüksek PD-L1 seviyeleri, Asyalı eozinofilik NP'li KRS ile ilişkilendirilmiştir.<sup>355</sup> Bununla birlikte genel olarak bu noktada, KRS patogenezinde antijen sunumundaki kusurların önemli olduğu hipotezini destekleyen sadece sınırlı kanıt vardır.

### **Th hücreleri**

T hücrelerinin bağışıklık savunmasında hücre içi ve hücre dışı enfeksiyonlara karşı savunma da dahil olmak üzere, birçok rolü vardır.<sup>274</sup> T hücreleri, fagositler de dahil, efektör hücreleri aktive eder ve toplar, enfekte olmuş hücreleri öldürür ve immünoglobülin üretiminde B hücrelerine yardım eder. Bellek T hücreleri, sinüs mukozası gibi bariyer yüzeylerinde doğal aktivitenin kalıcı bir formu olarak aktiftir.

CD4+ T yardımcı hücrelerinin önemli bir rolü, CD8+ öldürücü hücreler de dahil olmak üzere diğer bağışıklık hücrelerine sinyaller göndermektir.<sup>274,356</sup> T yardımcı hücre fonksiyon kaybı, vücudu tedavi edilmemiş HIV enfeksiyonundaki gibi çok çeşitli enfeksiyonlara karşı savunmasız bırakır.<sup>274</sup> CD4+ T hücreleri, dokulardaki çeşitli mikrobik enfeksiyon tiplerine karşı savunmaya yardımcı olan farklı sitokin setleri üreten farklı efektör hücre alt kümelerine ve ikincil lenfoid organlarda B hücrelerini aktive eden dördüncü bir alt-gruba: Th1, Th2, Th17 ve foliküler yardımcı T hücresi, ayrılabilir.<sup>274</sup> Beşinci bir T hücre alt grubu, işlemin sonlandırılmasına yardımcı olan T düzenleyici (Treg) hücrelerdir. Aktive edilmiş CD4+ hücreleri, karakteristik sitokinlerin bir karışımını üretir.<sup>274</sup> Th1 altkümüsi, ILC1'lerin yardımıyla, fagositler (esas olarak makrofajlar) tarafından alınan mikroplar tarafından indüklenir.<sup>356</sup> Th1 hücreleri, interferon-  $\gamma$  (IFN-  $\gamma$ ) ve tümör nekroz faktörü- $\alpha$  ve - $\beta$  (TNF- $\alpha$  ve TNF- $\beta$ ) salgılanması yoluyla fagosite edilmiş mikropların fagosit aracılı öldürülmesini uyarır ve makrofaj aktivasyonuna ve artmış antijen sunumuna, B-hücresi yardımı ve IgG alt sınıflarının üretimi ve sınıf değişimine, lokal doku inflamasyonu ve nötrofil aktivasyonuna yol açar. <sup>356,357</sup> Th2 hücreleri parazitik solucan enfeksiyonları ile indüklenir ve ILC2 hücreleri yardımıyla bu parazitlerin IgE, mast hücresi ve eozinofil aracılı öldürülmesini teşvik eder.<sup>274,358</sup> Th2 hücreleri, eozinofil efektör mekanizmaları, IgE ve IgG4'e geçiş yapan immünoglobülin sınıfı ve mukus üretimini içeren önemli koruyucu etkileri olan Tip 2-sitokinleri, IL-4, IL-5 ve IL-13, salgılar.<sup>359</sup> Tip 2 sitokinler ayrıca alternatif makrofaj aktivasyon yolunu uyarır ve yukarıda belirtilen klasik yolu kapatır. Bu, uzun süreli ve potansiyel olarak

zarar verici reaksiyonları sonlandırır. Alternatif M2 makrofajları, kolajen sentezini arttırmak ve doku onarımını teşvik eden fibrozu indüklemek için fibroblastlar üzerinde etkili olan büyüme faktörlerini salgılar. Th17 hücreleri, hücre dışı bakteriyel ve fungal enfeksiyonlara yanıt olarak gelişir ve bu organizmaları yok eden inflamatuvar reaksiyonları indükler. Th17, nötrofillerin ve monositlerin göçünü ve IL17A, IL-17F ve IL-22 salgılanması yoluyla defansinlerin üretimini uyarır.

CD4+ T hücreleri, spesifik patojenlerle mücadele etmek için farklılaşır ve özel fonksiyonlar kazanır, ancak değişen koşullara yanıt olarak da işlevlerini uyarlayabilirler.<sup>358,360</sup> Bu patolojiyi yönlendiren fenotipik plastisite potansiyel olarak zararlı olabilmesine rağmen, T hücresi esnekliği evrimsel olarak muhafaza edilmiş olmasını sağlayan önemli faydalar sunar.<sup>360</sup> İnsan T hücresinin mikroplara tepkisi üzerine yapılan çalışmalar, CD4+ T hücresinin fonksiyonel heterojenliği, özellikle de mikobakterilere yanıtta yer alan ayrı bir Th1 alt kümesinin keşfedilmesi ve hücre dışı bakterilere ve mantarlara özgü iki tip Th17 hücresinin karakterizasyonu ile ilgili bilgilerimizi geliştirmiştir.<sup>356</sup>

KRS'de koruyucu adaptif yollar, genellikle aşırı ve uzun süreli bir cevapla çarpıklaşır.<sup>361</sup> Düzenleyici T hücresi (Treg) sayısının KRS'de genellikle azalması bunu desteklemektedir ki, bu kronikleşmeye yol açan azalmış Treg aktivitesi olarak yorumlanır.<sup>362</sup> Ancak diğer Th alt kümeleri için artmış sayılar KRS ile ilişkilendirilmiştir.<sup>363</sup> Batıdaki NP'li KRS'de fazla sayıda Th2 hücresi ve eozinofil rapor edilirken, Asya'daki NP'li KRS ve KF polipleri Th1/Th17 oranında artış ve nötrofil ile ilişkilidir.<sup>343,344,363</sup> Bununla birlikte, Asya'da Tip 2 KRS prevalansının arttığını gösteren yeni kanıtlar vardır.<sup>322</sup> Bu değişimin altında yatan etiyolojik faktörler hem bilinmemektedir, hem de muhtemelen karmaşıktır. Ayrıca sürecin hızı, çevresel maruziyetlerdeki değişiklikler ile temel neden olarak ikincil epigenetik varyasyonları düşündürmektedir. Daha da önemlisi, 20. yüzyılın başlarından beri Batı ülkelerinde T2 hastalıklarında genel bir artış gözlenmektedir ve Asya'daki değişimler bu bölgelerin daha Batılı bir yaşam tarzı benimsemeye başlamasına bağlı gibidir. Asya KRS'sindeki bu gerçek zamanlı değişikliklerin daha fazla araştırılması, kaçınma ile KRS insidansında bir azalmaya yol açabilecek kilit çevresel belirleyicilerin tanımlanmasında faydalı olabilir.

Foxp3'ü eksprese eden ve immün baskılayıcı aktiviteye sahip CD4+ T hücreleri, CD4+ Treg olarak bilinir.<sup>274</sup> Treg'ler timusta veya periferik dokularda vücudun öz antijenlerinin tanınması ile gelişir ve bu öz antijenlere özgü olarak, zararlı olabilecek lenfositlerin aktivasyonunu baskılar. Ayrıca tolerans ve bağışıklık homeostazını korumak için de gereklidirler.<sup>364-369</sup> Yukarıda belirtildiği gibi Treg'ler KRS'de azalmış gibi görünmektedir ve otoantikörler rapor edilmiştir. Çalışmalar, aynı KRS hastasında birden fazla Th alt kümesinin aktive edilebildiğini, üretilen sitokinlerin diğer alt kümeleri baskılayabildiğini veya arttırabildiğini ve bunun normal immün cevabın bir parçası olabileceğini veya KRS'nin gelişimini, klinik sunumunu veya tedavinin seyrini etkileyebileceğini göstermektedir.<sup>342,370</sup>

Antijen ve diğer sinyaller tarafından aktive edilen CD8+ hücreleri, antijeni eksprese eden enfekte olmuş (özellikle virüslerle) hücreleri öldürebilen sitotoksik T hücrelerine (CTL, T-öldürücü

hücre) farklılaşırlar.<sup>274</sup> CTL'ler ayrıca malign ve diğer hasarlı hücreleri de öldürürler.<sup>274</sup> Bellek T hücreleri dokulardan periferik kana geri döner. Yukarıda belirtildiği gibi T hücre seviyeleri KRS'de daha yüksektir, ancak sitotoksik T hücre popülasyonunun özellikle arttığını gösteren CD8+ / CD4+ T hücre oranı daha da yüksektir.<sup>371,372</sup> Bununla birlikte, KRS patogenezinde sitotoksik T hücrelerinin spesifik rolü belirsizliğini korumaktadır.<sup>372</sup>

Hücre yüzeyinde bulunan hücre adezyon molekülleri, diğer hücrelerle veya ekstraselüler matris ile bağlanmada rol oynar. Lökositler, fibroblastlar ve vasküler endoteldeki adezyon molekülleri, damarlardan lökosit ekstrasvasyonu ve inflamasyon bölgelerine göçü sağlar.<sup>373</sup> Aktive edilmiş eozinofillerde artmış interselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ekspresyonu, NP dokusu içinde eozinofil ekstrasvasyonu ve infiltrasyonu ile birlikte ve ayrıca NP mukozal remodelingini başlattığı düşünülmektedir.<sup>374</sup> Fibroblastların vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM) ekspresyonunun, Tip 2 sitokin kaymasına katkıda bulunarak eozinofilleri ve mast hücrelerini çektiği, ICAM'nin nötrofilleri eozinofillerden daha az derecede çektiği gösterilmiştir.<sup>375</sup> VCAM ekspresyonu kontrollerde en düşük, NP'siz KRS'de daha yüksek ve NP'li KRS'de en yüksek iken, ICAM ekspresyonu her iki KRS alt tipinde de yükselmiştir.<sup>375</sup> Periferik lenf nodu addressin (PNAd) olan L-selektin ligandı, eozinofilik KRS'nin nazal damarlarıyla indüklenir ve kandan dokuya göç eder.<sup>376</sup> KRS patogenezinde hücre adezyon belirteçlerindeki birincil kusurların mı, yoksa genel olarak efektör göçünün mü kilit bir rol oynadığı açık değildir. Spesifik olarak yukarıdaki bulgular, muhtemelen KRS hastasının sinüs mukozasındaki doku inflamasyonunun ikincil etkisi olabilir. Ne olursa olsun bu, eozinofil ve nötrofillerin sinüs dokularına akışını sınırlandıracak yenilikçi tedavilere bir kapı açabilir.

Humoral bağışıklık, hem dolaşımda hem de sinonazal mukoza gibi periferik dokularda işlev gören B hücreleri ve plazma hücreleri tarafından üretilen ve salgılanan antikorların aracılık ettiği konak savunma türüdür.<sup>274</sup> Antikorlar, mikropların ve toksinlerin zararlı etkilerini bağlamak ve engellemek için antijen bağlama bölgelerini (Fab) kullanırlar. Ağır zincir izotipe (sınıf) geçiş ve afinite olgunlaşması, antikorların koruyucu fonksiyonlarını artırır.<sup>274</sup> Antikorların başlıca fonksiyonları, mikropların enfektivitesini bloke etmek veya nötralize etmek, mikropları kaplamak ve NK hücreleri tarafından alımını teşvik etmek ve helmintik parazitlere karşı mast hücresi (IgE) eozinofil aracılı reaksiyonları aktive etmek ve kompleman sistemin aktivasyonudur. Sekretuar IgA'nın fizyolojik tonik salgısı, diğer doğal koruyucu faktörler ve mukosilyer akışla uyumlu çalışarak dokuya zarar veren bir inflamasyon olmadan mukozal kolonizasyonu sınırlar.<sup>377</sup> Bu IgA düşük afiniteye sahiptir ve ekstraselüler B hücreleri tarafından T hücresinden bağımsız bir işleme üretilir. Solunum mukozasının aktif bir ihlali durumunda, daha yüksek afiniteli IgA sekresyonu artabilir ve IgG'nin yardımıyla güçlü bir inflamatuvar yanıt ortaya çıkar.<sup>378</sup> Bunlar, foliküler B hücreleri ve plazma hücreleri tarafından üretilen yüksek afiniteli, T bağımlı immünoglobülinlerdir. IgG, dört alt sınıfa (IgG1-4) ve 7-21 günlük bir yarı ömre sahip, dolaşımda en çok bulunan antikordur. IgG'nin çeşitli efektör fonksiyonları vardır: mikropları ve toksinleri nötralize eder; antijenleri opsonize eder; kompleman sistemin klasik yolunu aktive eder; NK hücresi sitotoksikite olaylarından ve B hücrelerinin geri bildirim inhibisyonundan sorumludur.<sup>274</sup> IgD,

saf B hücreleri üzerinde IgM ile birlikte eksprese edildiği bilinen, esrarengiz bir antikor izotipidir. Sınıf olarak IgE'ye geçişi Tip 2 sitokinler tarafından düzenlenir ve bu immünoglobülin, antijen sunumu, mast hücresi sağ kalımında artış, mukozal homeostaz ve virüs, bakteri, mantar ve parazitlere karşı savunma gibi birkaç önemli fizyolojik rol oynar.<sup>312,348,379-383</sup> IgE ve IgA'nın Fc kısımları genellikle sırasıyla mast hücreleri ve eozinofiller üzerine bağlanır.<sup>274</sup> Antijen seçici kısımları; parazitleri bağlayabilir, istila etme yeteneklerini uzamsal olarak inhibe edebilir ve ayrıca inflamasyonu tetikleyebilecek degranülasyona yol açarak bir dereceye kadar doku hasarına neden olabilir.

B hücreleri ve immünoglobülinler, KRS'de rol oynar ve antikor kusurları, tipik olarak NP'siz KRS ile ilişkili en yaygın immün yetmezliklerdir.<sup>384</sup> Düşük immünoglobülin koruması, tekrarlayan akut sinüs enfeksiyonuna ve sonuçta NP'siz KRS'ye neden olabilir.<sup>385</sup> Bununla birlikte, çoğu NP'siz KRS vakasında bir immünoglobülin eksikliği yoktur ve aslında, NP'siz KRS hastalarının bir alt tipinde yüksek doku IgD düzeyleri vardır, ancak patogenezdaki rolü belirsizliğini korumaktadır.

Aşırı lokal antikor üretimi ile B hücresi aktivasyonu daha yaygın olarak NP'li KRS ile ilişkilendirilmiştir.<sup>369-371,386</sup> NP'li KRS hastalarından alınan polip dokusunun, yüksek seviyelerde B hücreleri, plazma hücreleri, germinal merkezlere benzeyen foliküller ve lokal immünoglobülin üretimini gösteren yüksek seviyelerde IgA, IgM, IgG ve IgE içerdiği bulunmuştur.<sup>337,369-372,387,388</sup> NP'li KRS'de antikor üretimi kısmen nazal polip dokusundaki yüksek BAFF sitokin seviyeleri (B hücresi aktivasyon faktörü) tarafından yönlendirilir.<sup>389</sup> B hücresi proliferasyonuna ek olarak BAFF, izotip sınıfının IgE ve IgA'ya geçiş yapması ve otoimmün immünoglobülinlerin gelişimi ile de ilişkilendirilmiştir. Bunu ilk kez Tan ve ark. göstermiştir; nazal poliplerde kontrollerle kıyasla daha yüksek seviyelerde anti-dsDNA IgG ve IgA otoantikörleri vardır ve daha ciddi etkilenen NP'li KRS hastalarında otoimmünitenin rolünü düşündürmektedir.<sup>344</sup> Spesifik bir hedef, cilt ve burun mukozasında önemli bir bağlayıcı protein olan öz protein BP180 gibi görünmektedir. NP'li KRS hastalarında anti-BP180 antikorları yükselmiştir, bu da epitel bariyerin otoimmün hedeflendiğini düşündürmektedir.<sup>343</sup>

Lokal IgE, NP'li KRS patofizyolojisinde en sık suçlanan antikor olmuştur. Nazal poliplerdeki yüksek IgE düzeylerinin sistemik atopiden bağımsız olduğu, BAFF tarafından lokal sınıf değişimi ile yönlendirildiği, kötü prognozu öngördüğü ve stafilokok süperantijenik toksinlere karşı IgE varlığı ile korele olduğu gösterilmiştir. Bu toksinler, nazal poliplerde hem B hem de T hücresi süperantijeni olarak hareket etme kapasitesine sahiptir ve poliklonal IgE tepkisini teşvik ederler.<sup>390</sup> Çalışmaların nazal poliplerdeki IgE'nin poliklonal olduğunu ve mast hücre degranülasyonunu tetikleyebildiğini göstermesi, IgE'nin NP'li KRS hastalarının bu alt tipinin patofizyolojisinde önemli bir rolü olduğunu düşündürmektedir.<sup>391</sup> Anti-IgE'nin nazal polipozis için terapötik potansiyeli son zamanlarda NP'li KRS hastalarında da gösterilmiştir.<sup>313,384</sup>

IgE'ye benzer şekilde IgG4 de, üretimi de Tip 2 (IL-4 ve IL-13) sitokinler tarafından düzenlenen, küçük bir IgG alt tipidir. Lokal IgG4 ekspresyonu eozinofilik KRS'de yüksektir ve daha yüksek

ILC2, plazma hücresi, B hücresi ve aktive edilmiş CD8+ T hücresi miktarlarıyla birliktedir.<sup>362,363</sup>

Kompleman sistemi, mikroplara karşı konak savunmasında ve antikor aracılı doku hasarında önemli rol oynayan, sistemik dolaşım ve hücre zarı proteinlerinin bir toplamıdır.<sup>274</sup> Kompleman, mikropların antikor aracılı lizisine yardımcı olur, ancak özellikle otoimmünite vakalarında doku hasarına neden olabilir. Bu noktada, KRS patofizyolojisi ile ilişkili bir kompleman bozukluğunu destekleyen sadece zayıf kanıtlar vardır.<sup>366-368</sup> KRS'de aşırı kompleman aktivasyonu için kanıtlar daha güçlüdür ve muhtemelen otoimmünite ile ilişkili KRS patofizyolojisinde antikor aracılı olayların önemini düşündürmektedir.<sup>384</sup>

### 5.2.2.3.3. Diğer inflamatuvar mekanizmalar

Remodeling, hasarlı dokuların anormal olarak restorasyonu olarak tanımlanır ve bu süreçler alt hava yolu hastalıklarında geniş bir şekilde tarif edilmiştir. KRS'de de remodeling gerçekleşir ve gözlenen değişiklikler arasında fibrozis, bazal membran kalınlaşması (BMK), goblet hücre hiperplazisi, epitel bariyer anormallikleri ve polip oluşumu, osteit ve anjiyogenez bulunur.<sup>392,393</sup> Remodeling davranış kalıplarının, poliplerin mevcudiyetine veya yokluğuna göre ayrıldığı düşünülmüştür, ancak net ayrımların gösterilmesi zordur.<sup>394</sup> Bu bulgu, KRS'nin bu sınıflandırmanın sınırlılığını göstermektedir ve artık KRS bir dizi inflamatuvar mekanizma veya endotip tarafından yönlendirilen, heterojen bir bozukluk olarak görülmektedir. Üst solunum yolu hastalığının altında yatan çalışma hipotezi; inflamasyonun, sitokinler, mediyatörler, enzimler ve remodeling davranış kalıbını belirleyen diğer faktörlerle remodeling'e yol açmasıdır. Asıl sonucu, inflamasyon süresi ve tipi belirleyecektir. Alternatif hipotez, inflamasyon ve remodeling'in bağımsız olduğudur; bu hipotez henüz en azından üst hava yolunda doğrulanmamış olmasına rağmen, hala varlığını sürdürmektedir.<sup>395</sup>

Çalışmalar sitokinleri ve diğer doku belirteçlerini KRS'deki remodeling değişiklikleriyle ilişkilendirmeye çalışmıştır. BMK ve fibrozis için bir belirteç olarak periostin öne sürülmüştür.<sup>238</sup> BMK ayrıca doku eozinofilisinden bağımsız olarak, inflamasyon süresi ile de ilişkilendirilmiştir.<sup>393,396</sup> TGF- $\beta$ , fibrozis ile çok yakından ilişkilidir, ancak IL-13 ve osteopontin de BMK ve fibroziste rol oynamaktadır.<sup>395,397-399</sup> Fibrozis ayrıca cerrahi travmaya ikincil olabilir ve sonuçların yorumlanmasını karmaşıklaştırabilir.

Son EPOS yayınından bu yana epitel bariyerdeki remodeling değişiklikleri büyük ilgi görmüştür. Bölüm 5.2.2.3.1'de tartışıldığı gibi epitel bariyerin birçok KRS formunda zayıfladığı görülmekte, yabancı maddelere karşı geçirgenliğin artmasına yol açmakta ve bunun KRS patogenezinde erken bir faktör olduğunu düşündürmektedir. Spesifik zayıflık alanları tanımlanmış olsa da (bkz. Bölüm 5.2.2.43.1.), altta yatan neden(ler) belirsizdir. KRS patogenezinin izin veren faktörler olarak işlev görebilen genetik ve epigenetik faktörler, anormal bir mikrobiyom veya viral hasar gibi erken dönem çevresel faktörler ve olası sistemik hormon sinyalizasyon kusurlarını düşündüren bazı kanıtlar bulunmaktadır.<sup>218,400</sup> Ortaya çıktıktan sonra, KRS'nin inflamatuvar sitokinleri ayrıca Tip 2 inflamasyon ile en yakından ilişkili olan, ancak muhtemelen diğer tiplerde de görülen bir etki olan artmış

bariyer geçirgenliğini tetikler.<sup>240,243,401,402</sup> Yukarıdakilerin hiçbiri remodeling olarak düşünülmez, ancak epitel hücreleri hasardan sonra fibroblastları içeren bir süreçle yenilenir ve tamir edilirler, bu süreç epitel-mezenşim geçişi (EMT) adı verilmektedir. Sağlıklı koşullarda bu normal bir bariyerin sürdürülmesini sağlar, ancak bazı KRS formlarında süreç anormaldir ve akantoz, akantoliz ve çok sızdıran bir bariyere neden olan epitel remodeling ile sonuçlanır.<sup>400</sup> EMT süreci, WNT, reaktif oksijen türleri, proteazlar, HIF1, IL-13 Epiregulin, onkostatın M ve IL-1 gibi bir dizi faktör tarafından yönlendirilir.<sup>207,230,373,374,377,403</sup> Şiddetli Tip 2 KRS'de epiteldeki kök hücrelerin kronik olgunlaşmamış EMT durumu için bir hafıza oluşturduğuna dair bazı kanıtlar vardır.<sup>228</sup> Bu remodeling şekli, belirgin olarak artan bir antijen erişimi ile bariyer yetmezliğine yol açabilir ve bir ileri besleme mekanizması olasılığını düşündürür; yani bariyer yetmezliği bariyer hasarını daha da artıran daha fazla inflamasyona neden olur, bu da inflamasyonu daha da artırır.<sup>404</sup> Bu remodellinge uğramış, olgunlaşmamış, çok sızdıran bariyer kavramı en çok Tip 2 KRS ile ilişkilidir ve geleneksel tedavi ile ortaya çıkan daha yüksek tedavi başarısızlık oranını açıklayabilir. Nüksü sınırlamak için yetersiz bariyeri doğrudan hedeflemek gerekebilir.<sup>405</sup>

Nazal polipozis, belirgin doku ödemi, azalmış kollajen ve hücre dışı matriks yıkımı ile ilişkilidir, nedeni muhtemelen metalloproteinaz aktivitesindeki dengesizliklerdir.<sup>406</sup> Faktör X, doku faktörü ve trombin dahil pıhtılaşma kaskadının anormallikleri de polip oluşumu ile ilişkilendirilmiştir.<sup>407-409</sup> Destekleyici çalışmalar çapraz bağlı bir fibrin matriksinin poliplerin anahtar bileşeni olduğunu göstermiştir. Bu matriksin, polip kütesini oluşturacak sıvıyı içeri çektiği öne sürülmüştür. Yolak inflamasyonla başlar, inflamasyon fibrinojenle birlikte diğer plazma proteinlerinin damarlardan dokuya sızmasına neden olur, dokuda pıhtılaşma kaskadının bileşenleri bir fibrin matriks "pıhtı" oluşumunu katalize eder. Normal koşullar altında plazminojen, plazmin oluşturmak için fibrin matriksini enzimatik olarak dimerlere indirgeyen için t-PA (doku plazminojen aktivatörü) ile aktive edilir. Tip 2 sitokinler t-PA aktivitesini inhibe eder, bu nedenle şiddetli Tip 2 inflamasyonda, matriks korunacak ve büyüyecektir.<sup>300</sup> İçsel (intrensek) t-PA seviyeleri farklı dokularda değişkenlik gösterir ve etmoid sinüslerde özellikle düşüktür, bu bölgenin nazal poliplerin en sık köken aldığı görülen yer olması bununla açıklanabilir. Pıhtılaşma faktörü XIII-A'nın olası kaynağı M2 makrofajlardır ve pıhtılaşma faktörü XIII-A'nın nazal poliplerde aşırı fibrin birikimini indüklediği gösterilmiştir.<sup>302</sup> Eozinofiller de, L-selektin ekspresyonu yoluyla N-ERD hastalarında fibrin birikiminde rol oynayabilir.<sup>410</sup> Şimdiye kadar, fibrin birikimi sadece Tip 2 inflamasyonlu hastalardan alınan poliplerde gösterilmiştir. Çok yeni çalışmalar, proteaz inhibisyonu yoluyla fibrinolitik yollardaki bariz azalmanın NP'li KRS'de fibrin matriksi birikmesine neden olduğunu göstermiştir.<sup>411</sup>

Doku anjiyogenezi karmaşık bir süreçtir, mikrosirkülasyondan yeni kan damarlarının büyümesiyle sonuçlanır. Bu sürecin tümör büyümesinde ve çeşitli iyi huylu hastalıklarda önemli bir rol oynadığı bilinmektedir.<sup>412</sup> KRS'de bir remodeling biçimi olarak düşünülebilir. Anjiyogenez, enfeksiyon ve bağışıklık hücreleri tarafından düzenlenir; VEGF, VEGFR-1, Ang-1, Ang-2, Tie-2A, Tie-2B, SDF-1a ve SDF-1 $\beta$  mRNA ekspresyonlarının NP'li KRS hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek

olduğu gösterilmiştir.<sup>412</sup> Luukkainen ve ark. immünohistokimya ile 120 hastanın sinüs mukozası ve polip dokusunun lenfatik damar yoğunluğunu değerlendirip kontrol grubunun alt konkalariyla karşılaştırmış ve kan damarları ve lenfatik damarların düşük, mutlak ve nispi yoğunluğunun NP'li KRS ve antrokoanal polip (ACP) dokularıyla ilişkili olduğunu saptamışlardır.<sup>413</sup> Bu, sıcak inflamasyon alanında da gözlenmiştir. Daha yüksek lenfatik damar yoğunluğu, polip nüksüyle ilişkili gibi görünmektedir.<sup>413</sup> Aksine, Mostafa ve ark. kontrol grubuna kıyasla sinüs mukozasıyla ACP pedikülü arasındaki geçiş bölgesinde yüksek yoğunlukta lenfatik damarlar tespit etmişlerdir.<sup>414</sup> Diğer büyüme faktörleri ile ilgili olarak, KRS hastalarıyla normal denekler arasında EGF yollarında, ayrıca NP'siz KRS ve NP'li KRS arasında farklılıklar vardı.<sup>415</sup> İnsan solunum yolu epitel hücrelerinde GF-1 ile indüklenen MUC8 ve MUC5B ekspresyonu, ERK1 ve p38 MAPK sinyal yolağının aktivasyonu ile düzenlenir.<sup>416</sup> PDGF sistemleri polip patogeneğinde önemli roller oynamaktadır. Polip geliştirme sürecinde fibroblasttan üretilen PDGF, MNC'lerden üretilen PDGF'den daha önemli olabilir.<sup>417</sup>

Osteit, eozinofilik NP'li KRS'de tarif edilmiştir ve muhtemelen enfeksiyon ve biyofilm üretimi nedeniyle ortaya çıkmaktadır.<sup>418</sup> Downregüle pro-osteoblastik mukozal BMP sinyali, NP'li KRS'de artmış osteit ile güçlü ve anlamlı bir şekilde ilişkilidir.<sup>419,420</sup> KRS'li hastalarda kontrollere kıyasla osteoblastlar arasında adezyon ve mineralizasyonda fenotipik farklılıklar vardır.<sup>419</sup> KRS'deki osteitte farklı sinyal yolları yer alır; NP'siz KRS'deki TGF- $\beta$ /Smad'den bağımsız sinyal yoluna karşı, NP'li KRS'deki TGF- $\beta$ /Smad sinyal yolu ile etkinleştirilir.<sup>418,420</sup> Birlikte ele alındığında, mukozal inflamasyonla yakından ilişkili yollar, bağışıklık sisteminden çok daha az çalışılmıştır. KRS'de rol almaları olasıdır ve daha fazla araştırılmaya layıktır.

Nöral fonksiyon, enfeksiyon<sup>421</sup> ve bağışıklık sistemi ile yakından ilişkilidir. Disfonksiyonel inervasyon, NP'li KRS patogeneğine katkıda bulunabilir ve kısmen koku kaybını açıklayabilir. Wu ve ark. eozinofilik NP'li KRS'de aksonal rehberlik sinyalleri ve nöral büyüme faktörü yolak proteinlerinin önemli ölçüde baskılandığını saptamışlardır.<sup>422</sup> Eşlik eden astım ve alerjide yüksek TRPV1 düzeyleri NP'li KRS'de bir işleve sahip olabilir.<sup>259</sup> P maddesi, lokal TLR7 stimülasyonundan sonra, 15 dakika içinde duyuşal nöronlardan ve insan/mur burun epitel hücrelerinden serbest bırakılır<sup>423</sup> ve hava yolundaki doğal bağışıklık savunmasını hızla kullanıma hazırlayan, patojen kaynaklı inflamasyonun akut ve lokal araçları olan duyuşal nöropeptitler için yeni bir rolü vurgular. Nörotrofik bir faktör olan nörotropin-3, kontrollere karşılaştırılmış ve NP'li KRS ile ilişkilendirilmiştir.<sup>424</sup> Nöronal disfonksiyon, kronik rinit için bir endotip olarak öne sürülmüştür, ancak bu mekanik yolların KRS'de de rol oynaması muhtemeldir.<sup>425</sup>

#### 5.2.2.4. Sonuçlar ve gelecekteki ihtiyaçlar

Burundan çok çeşitli ekzojen ajanlar solunur ve doğumdan itibaren virüsler, bakteriler ve mantarlar hızla kolonize olarak sinonazal mukoza ile etkileşime girer. Sağlıklı bireylerde mukoza, konak bağışıklık sistemi ile çevresel etkileşimi sınırlayan ve düzenleyen görevli bir bariyer görevi görür; bu süreç tolerans gelişimi, önemli metabolitlerin üretilmesi ve patojenlerin rekabetçi inhibisyonu da dahil olmak üzere çeşitli yollarla konağa faydalı olabilir.<sup>136</sup>

Sağlıklı kişilerde bariyer ihlal edildiğinde, patojen(ler)i hedefleyen bir hücrel ve sitokin repertuarıyla karakterize, spesifik, kendi kendini sınırlayan fizyolojik bir bağışıklık tepkisi oluşur. İn-vivo yanıt çok daha karmaşık olmasına rağmen, temel olarak Tip 1 bağışıklık virüsleri, Tip 2 parazitleri, Tip 3 hücre dışı bakterileri ve mantarları hedefler ve patojenlerin ortadan kaldırılması ve bariyer bütünlüğünün restorasyonu ile biter. KRS vakalarında mevcut çalışma hipotezi, muhtemelen alternatif bir mekanizma ile bariyer penetrasyonunun, tek tek veya kombine şekilde ve sürekli olarak Tip 1, 2 veya 3 yollarını kullanan kronik bir inflamatuvar tepki ile sonuçlanmasıdır. KRS bağışıklık tepkileri şunlardır: a) dinamik ve heterojen, muhtemelen plastisite gösterir; b) kendi kendini sınırlamayan (aylarca yıllarca aktif kalan); c) tahrik eden ajanlarla net bir şekilde eşleştirilemeyen; ve d) çoğu zaman, muhtemelen inflamasyon paternine bağlı olarak çeşitli doku remodeling türleri ile ilişkili. Bu noktada, spesifik baskın bir patojen için kanıt yoktur ve şu anda elde olan sınırlı kanıtlara göre immünoojik yanıt, nazal bakteriler de dahil olmak üzere birçok organizmadan gelen antijenleri hedeflemektedir ve poliklonaldır.<sup>168,172</sup> Bazı ciddi, tekrarlayan KRS vakalarında öz antijenler de hedeflenir, ancak otoimmüntenin gelişimi çoğunlukla kronik sürece ikincil bir fenomen olarak görülür.<sup>367</sup>

KRS'nin başlatılmasındaki mekanizma da dahil olmak üzere birçok soru cevapsız kalmıştır, ancak bu muhtemelen çevresel stres faktörleri, genetik duyarlılık ve bariyer penetrasyonunu toplu olarak teşvik eden rastgele olayların bir kombinasyonundan kaynaklanmaktadır. KRS'nin tetiklenmesinde; maruz kalınanların doğası, yoğunluğu ve sekansı büyük olasılıkla önemli olmakla birlikte, spesifik çevresel ajanların rolünü destekleyen kanıtlar, KRS'nin genel kabul gören bir hayvan modeli olmadığı için büyük ölçüde indirekt kalmaktadır. Konağın genetik varyasyonları, özellikle sinonazal epitel ve bağışıklık tepkisini yönetenler de önemli rol oynar, ancak KRS'nin başlangıç yaşının tipik olarak beşinci on yılda olduğu göz önüne alındığında, çevresel ve epigenetik etkiler nedensellik açısından baskın olabilir. Bugüne kadar nispeten az sayıda yüksek kaliteli genetik çalışma yapılmıştır, ancak yetişkin başlangıçlı astımı bir model olarak kullanarak, her biri nispeten küçük bir etki yaratan ve çoğu epitel bariyeri ve bağışıklık yanıtı için fonksiyonel çıkarımlara sahip olan birden fazla gen yer alır.<sup>426</sup> KF, KFTR geninin mutasyonu ile homozigot mutasyonun çocukluk dönemi başlangıcındaki KRS ile güçlü bir birlikteliğini gösteren dikkate değer bir istisnadır.<sup>427</sup> Heterozigot KFTR mutasyonu da, klinik KF'den daha az olsa da, genellikle erişkin yaşta ortaya çıkan KRS ile ilişkilidir.<sup>428</sup> KFTR mutasyonları ile görülen bozulmuş mukosilyer akışın, süreci yönlendiren mikrobik maruziyeti yoğunlaştırdığı varsayılmaktadır.<sup>429</sup> Çocukluk çağında başlayan KRS'de KFTR'nin önemi, bariyere bağlı diğer genlerin de KRS başlangıcında rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

KRS'yi tetikleyen antijenlerin kimliği, az bilgimiz olan başka bir alandır. Eldeki sınırlı veriler, *S. aureus* da dahil olmak üzere sık görülen nazal bakterilerin NP'li KRS'deki konak bağışıklık sistemi tarafından hedeflendiğini göstermektedir.<sup>172</sup> AFRS'de mantarlar da büyük olasılıkla hedeflenmektedir. Hem nazal bakteriler hem de mantarlar Tip 3 immün yanıtı indüklemelidir, ancak Batılı NP'li KRS hastalarının yaklaşık %90'ı (ve cerrahiye giden NP'siz KRS hastalarının %50'sinden fazlası) baskın olmasa da Tip 2 sitokin

profili sergilemekte ve konak ve bakteriler arasındaki etkileşimlerin sadece Tip 3 mekanizmalar tarafından yönlendirilmediğini göstermektedir.<sup>153,342,400,430-434</sup> Tip 2 yönüne kayma nedeni çok açık olmasa da, disbiyozis dahil atopyi açıklamak için kullanılan bazı birbiriyle ilişkili hipotezlerin Tip 2 KRS'de de iş başında olabileceğini düşündürmektedir. Alternatif olarak, *S. aureus*'ün süperantijenler dahil olmak üzere birçok patobiyolojik mekanizma yoluyla bağışıklık tepkisini Tip 2 yönünde değiştirebileceği öne sürülmüştür.<sup>170</sup> Bazı kanıtlar ayrıca çevresel proteazların ve konak anti-proteazların mukozal yüzeyde etkileşime girdiğini ve bariyer penetrasyonu için bir eşik oluşturduğunu ve aynı zamanda bağışıklık tepkisini Tip 2'ye kaydırıldığını göstermektedir.<sup>196,400,435</sup> Tip 2 yönüne kayma için bir kilit bir yolak ALOX15 genini içerebilir çünkü fonksiyon varyasyonunun kaybı nazal polipozise karşı koruyucudur.<sup>436</sup> Bu gen, IL-13 tarafından yukarı doğru düzenlenen, epitel hücreleri tarafından eokstaksin 3 ekspresyonunu destekleyen ve NP'li KRS'de muhtemelen doku eozinofilisini sürdüren 15LO (15 lipooksijenaz) enzimini kodlar.<sup>437</sup> Bu yolak, epitelyal remodeling ve kronik şekilde olgunlaşmamış, sızdıran bariyerin ortaya çıkmasıyla da ilişkilendirilmiştir.<sup>438</sup> Son olarak, Tip 2'ye kaymanın ötesinde, şiddetli Tip 2 inflamasyonu olan hastalar, yüksek nüks oranına sahip ve tedaviye dirençli olma eğilimindedirler. Teorik olarak bu, tedaviye rağmen devam eden, epiteldeki remodeling değişiklikleri ile ilgili olabilir.<sup>112,400,404</sup>

Morbidite öncesindeki uzun zaman süreci, çevresel maruziyetlerin karmaşıklığı ve birçok güçlü genetik sinyalin eksikliği, KRS etiyojisi ve patogeneziyle ilgili çalışmalara yönelik coşkuyu azaltmıştır. Ayrıca, suçlanan çevresel etkenlere yönelik tedaviler de KRS yönetiminde çok başarılı olmamıştır. Sonuç olarak ilgi, varsayılan nedenleri araştırmaktan çok, sinüs mukozasında ortaya çıkan mekanik yolları (endotipler) incelemeye kaymıştır. Bu kayma, bu yollarda çalışan molekülleri hedefleyen biyolojik ajanların piyasaya çıkmasıyla hızlanmıştır. Teorik olarak endotipin yoğunluğu ve doğası; gözlemlenen fenotip, klinik seyir, tedaviye yanıt, dokudaki remodeling paterni ve komorbid akciğer hastalığının belirlenmesinde anahtar bir rol oynamalıdır. KRS'nin endotiplerini doku verileriyle tanımlamaya çalışan ilk büyük çalışmada, seçilmiş doku biyobelirteçlerinin modifiye küme analizi kullanıldı: başlıca Tip 1, 2 ve 3 sitokinler, nötrofil belirteçleri, stafilokok süperantijenlerine karşı üretilmiş IgE, albümin, TGF- $\beta$ , IL-6 ve IL-1b. Sonuçlar, dört IL-5 negatif ve altı IL-5 pozitif olmak üzere, 10 endotip bulundu. Altı endotipten üçü yüksek IL-5 olarak kabul edildi ve astım ve polip varlığı ile en güçlü ilişkiye sahipti.<sup>153,166,439</sup> Tip 2 şiddeti ile astım ve nazal polip varlığı arasında bir korelasyon vardı, ancak semptomlar, doğal öykü ve tedaviye yanıt verileri mevcut değildi. Endotipleri ve doku paternlerini tanımlamak için yapılan ikinci büyük ölçekli çalışma, sadece Tip 1, 2 ve 3 inflamasyon paternleri üzerine kurgulanmıştı.<sup>342</sup> Üç tip inflamasyonun çeşitli olası kombinasyonları sekiz endotip verir. Bu çalışmada, koku kaybı daha önce gösterildiği gibi Tip 2 inflamasyon ile ilişkili bulunmuştur. Tip 1 inflamasyon varlığı yüz ağrısına karşı koruyucuyken, pü varlığı Tip 3 inflamasyon ile ilişkiliydi. Bu iki sınıflandırma şeması, tek bir hastadaki uygun ve aktif olan net mekanik yolların olası tanımlanmasına yönelik ilk adımlardır. Tip 2 inflamasyon, KRS'de üstünde en çok çalışlandır ve basit olarak hastalık yoğunluğunun ötesinde, farklı alt endotiplerin olması muhtemeldir. Sonuçta, KRS dokusunda Tip 2 inflamasyonun

mekanik yollarının doğrusal bir progresyonun aksine, birbirine bağlı bir çapraz ağı yansıtması daha olasıdır.<sup>404</sup>

Sonuç olarak, N-ERD fenotipiyle sonuçlanan mekanizma, yüksek prostaglandin/lökotrien aktivitesine sahip, farklı bir Tip 2 alt endotipi olabilir. AFRS'li ve SE-IgE+ hastalar, lokal poliklonal IgE üretimine daha yakından bağlı alt endotipler olabilir. Bir sonuç olarak bu alt endotiplerin, doğrulandıkları takdirde, halihazırda mevcut olan çeşitli Tip 2 biyolojik ajanlara farklı tepkiler vermeleri çok olasıdır. Son olarak, bu KRS endotip sınıflandırma şemalarının her ikisinde de, kontrollerdeki seviyelerinden önemli ölçüde daha yüksek olan, inflamatuvar belirteçleri ölçülmemiş bir cerrahiye giden KRS hastası (>% 10) endotipi vardı. Ancak BT ve semptom skorları diğer endotiplerle benzerdi.<sup>344</sup> Bu gruptaki mekanizma belirsiz olmasına rağmen, gruptaki semptomlar ve mukozal ödem, KRS ile ilişkili geleneksel inflamatuvar yollardan farklı bir mekanizma tarafından yönlendiriliyor gibi görünmektedir. Halen nonalerjik rinitin bir endotipi olarak öne sürülen, nöropeptitleri ve iyon kanallarını içeren nöroimmün disfonksiyon da, KRS'de etkili olabilir.<sup>425</sup>

Son EPOS'tan bu yana çok şey başarılmış olsa da, hala etiyojisi, patogenezi ve ilgili inflamatuvar mekanizmalar hakkında birçok soru bulunmaktadır. Gelecekteki zorluklar aşağıdakilerin daha iyi anlaşılmasını içerir: 1) KRS'yi önleme hedefiyle, hastalığı yönlendiren etiyojistik faktörler; 2) hedefe yönelik tedavi hedefiyle, patofizyolojik inflamatuvar mekanizmalar ve uygun endotip biyobelirteçleri; 3) kalıcılık ve rekürrenste rol oynayabilecek bariyer ve doku remodeling'in moleküler mekanizmaları.

### 5.3. Tanı ve ayırıcı tanı

#### 5.3.1. Alerjik ve nonalerjik rinit

Üst solunum yolu hastalıklarının sık görülen nazal obstrüksiyon ve akıntı gibi değişken yakınma örüntüsü nedeniyle, epidemiyolojik olarak sadece yakınmaları değerlendirerek kronik rinosinüziti (KRS) alerjik ve alerjik olmayan rinitten ayırt etmek güçtür.

Ayrıca tipik KRS belirtilerini gösterse bile, nazal endoskopi ve BT bulguları ile tanı desteklenmediği sürece, hastaların tamamında hastalık olduğu kanıtlanamayacaktır.

##### 5.3.1.1. Alerjik ve nonalerjik rinit

Alerjik rinit (AR), klinik olarak belirtileri alerjen temasından sonra ortaya çıkan, IgE aracılı nazal mukoza inflamasyonu olarak tanımlanır. Semptomlar rinore (anterior veya posterior), burun tıkanıklığı, burun kaşınması ve hapşırma içerir. Epidemiyolojik çalışmalar için tek tip bir tanım yoktur. Önceki anket çalışmalarında farklı tanımlamalar kullanılmıştır.

Alerjik rinit çok yaygın bir hastalıktır.<sup>440-443</sup>

GA2LEN anketini kullanan Hollanda çalışmasında, "Saman nezlesi de dahil olmak üzere burun alerjiniz var mı?" sorusu baz alındığında nüfusun %29'unda alerjik rinit ve EPOS kriterlerine göre %16'sında KRS saptandı. Bu çalışmada KRS tanı risk oranı, hekim tanıları KRS (OR 6,83), AR (OR 2,87), astım (OR 2,36), ağrı kesici yan etkisi (OR 2,34), döküntülü kaşıntı (OR 1,71), veya aktif sigara içicilerinde (OR 1,45) anlamlı olarak fazlaydı.

Nonalerjik rinit (NAR) prevalansı ile ilgili veriler daha azdır ve %10-19 olarak bildirilmiştir.<sup>444,445</sup>

Bildiğimiz kadarıyla literatürde KRS, AR ve NAR'da semptom prevalansı ve şiddetini değerlendiren karşılaştırmalı çalışmalar bulunmamaktadır.

### 5.3.1.2. BT bulguları açısından alerjik rinit ve KRS'nin karşılaştırılması

KRS tanılı 216 hasta içinde, in vitro spesifik alerjen test sonucu pozitif olan hastalarda radyolojik olarak sinüs inflamasyonu görülme oranının daha fazla olmadığı saptanmıştır.<sup>446</sup>

Ayrıca, sadece alerjik rinit, sadece astım veya her ikisi birden olan hastaların tümü ele alındığında BT anormallikleri %58, sadece astımlılarda %74, sadece rinit grubunda %67, kontrol grubunda ise %20 oranında saptanmıştır. Alerjik rinitli grupta BT anormallikleri, burun tıkanıklığı olanlarda (%90), hapsirik olanlara (%52) göre belirgin olarak daha sık saptandı.<sup>447</sup>

Mukozal hastalığın asıl radyolojik örüntüsü inhalan alerjen duyarlılığı ile ilişkili olabilir. Bu grup, esas olarak alerjik etiyojisi olan hastaların CCAD alt grubunu temsil edebilir (ayrıca bkz. CCAD).<sup>194</sup> KRS'de alerji prevalansı fenotiplere göre değişiklik gösterebilir, CCAD ve AFRS, NP'li KRS ve NP'siz KRS'den daha güçlü bir ilişkiye sahiptir (bkz. 5.1 ve 8.1).

### 5.3.1.3. AR, NAR ve KRS'nin ayırıcı tanısı

Farklı çalışmalardan elde edilen verilerin birleştirildiği tablo (Tablo 5.3.1.), eksiklikleri olmasına rağmen, semptomatolojinin yaygınlığı ve şiddeti bakımından önemli bir çakışma olduğuna işaret etmektedir.

Koskinen ve ark.<sup>448</sup> NP'siz KRS ve alerjik rinit hastalarına ait semptomlar, endoskopi ve görüntüleme bulgularının tanısız geçerliliğini kıyaslamış ve NP'siz KRS için bir tahmin modeli geliştirmiştir. Ayrıca semptomlarda belirgin bir çakışma olduğu sonucuna varılmıştır. En yüksek eğri altındaki alan (0,93) görsel analog ölçek skoru ile ölçülen yüz ağrısı/basınç  $\geq 4/10$  değerinde bulunmuş, bunun NP'siz KRS'yi belirlemede %60 sensitivite ve %95 spesifitesi olduğu gösterilmiştir ( $p < .001$ ). Radyolojik olarak ostiomeatal kompleksin kapalı olma bulgusunun, NP'siz KRS grubunun saptanmasında %100 spesifite ve %38 sensitivite gösterdiği bulunmuştur ( $p < .001$ ). Bu çalışmada endoskopinin ilave bir katkısı olmamıştır.

### 5.3.1.4. Sonuç

AR, NAR ve KRS arasında ayırım yapmak çok zor olabilir. Semptomların kombinasyonu, BT ve hatta nazal endoskopi doğru tanıyı işaret edebilir, ancak hastalıklarda belirgin çakışmalar vardır.

## 5.3.2. Koku bozuklukları

### 5.3.2.1. Semptomlar

Yüz ağrısı gibi koku bozukluğu da dört ana KRS semptomundan biridir. Yüz ağrısına benzer şekilde ve burun tıkanıklığı ve rinorenden farklı olarak, koku bozukluğu sadece sinonazal hastalıkla ilişkili olmayabilir ve bu nedenle geniş bir ayırıcı tanısı vardır.<sup>449</sup> Bir semptom olarak koku bozukluğu, kabaca bozulmalar (niteliksel

bozukluklar), azalma veya tam kayıp (niceliksel bozukluklar) olarak ikiye ayrılabilir. Hastalar sadece niteliksel, sadece niceliksel veya her iki şikayet ile de başvurabilir. Doğru tanıyı ortaya koyabilmek için sorgu ve ölçme (bkz. bölüm 5.3.5.5) sonucu kesin semptomun belirlenmesi gereklidir.<sup>450</sup>

### 5.3.2.2. Epidemiyoloji

Genel popülasyonda koku bozukluklarının görülme sıklığı, total koku kaybı (anosmi) için % 3-5, kısmi bozukluk (hiposmi) için %15-25 olarak tahmin edilmektedir.<sup>451,452</sup> Bu çalışmalar koku bozukluklarının sıklık verisini güvenilir olarak sağlar, ancak neden ve hangi nedenden insanların koku bozukluğuna sahip olduğu bilgisini vermez. Bu epidemiyolojik takip çalışmalarının bazıları, değişen koku işlevi ile artmış mortalite veya nörodejeneratif hastalıkların gelişimi arasında bir bağlantı olduğunu göstermektedir.<sup>453,454</sup> Bu olfaktör ölçümlerin potansiyel biyobelirteç işlevini gösterir.

### 5.3.2.3. Nedenleri ve sıklığı

Koku bozukluğu olan bir hastada en önemli soru koku sorununun nedenidir. Koku bozukluklarını sınıflandırmak için iletim - sensörinöral veya periferik - santral gibi birçok yöntem önerilmiştir. Bu sınıflandırmaların eksiklikleri, bozukluğun yeri ve mekanizmasının bilindiği düşüncesidir ki, bu alandaki güncel bilgiler tarafından desteklenmemektedir. Koku literatürü tutarlı olarak halen, koku alma bozukluklarının varsayılan nedene göre sınıflandırmasını önermektedir.<sup>449,455-462</sup> Koku bozukluklarının en sık bilinen nedenleri Tablo 5.3.2'de listelenmiştir.

Tablo, en sık görülen dört nedenden, post-travmatik, post-enfeksiyöz, KRS ile ilişkili ve idiyopatik koku bozuklukları bildirimlerinin özelleşmiş koku ve tat polikliniklerinden veya genel KBB polikliniklerinden çok farklı sıklıklarda bildirildiğini göstermektedir. KRS ile ilişkili koku alma bozukluklarının sıklığı özelleşmiş kliniklerce olduğundan daha az bildirilirken, ortalama KBB hekimlerinin bunu en sık neden olarak değerlendirildiği görülmektedir.

### 5.3.2.4. KRS'de koku (dis)fonksiyonu

KRS'de koku işlevi, hiç bozukluk olmamasından, total kayba kadar değişen bir klinik belirti derecesine sahiptir. Literatür ayrıca koku işlev bozukluğu derecesinin altta yatan sinonazal hastalığın şekline bağlı olduğunu göstermektedir. NP'li KRS, sinonazal hastalığın diğer şekillerine kıyasla daha sık olarak ve daha şiddetli derecede koku alma bozukluğu ile ilişkilidir.<sup>449,463-467</sup> KRS'de koku bozukluğuna yol açan mekanizma ikiye katlanmaktadır: inflamasyon ve olfaktör yarığın tam mekanik obstrüksiyonu ile gerçekleşmektedir.<sup>468, 469</sup> KRS'yi karakterize eden inflamasyon, aynı zamanda koku epitelini de etkilemekte, bunu işlevsel aksama izlemektedir.<sup>468</sup> Olfaktör yarığın mekanik tıkanıklığı da koku almayı azaltır.<sup>469</sup> Koku alma bozukluğu olan KRS hastalarının çoğunda her iki mekanizma da mevcuttur ve tek başına mekanik tıkanma bakış açısı yeterli değildir. Bu aslında, neden hastaların tamamında sadece poliplerin cerrahi olarak çıkarılması ile fayda sağlanmadığını, aynı zamanda takiben antiinflamatuvar tedavi gerektiğini açıklamaktadır.

KRS'yle bağlantılı koku disfonksiyonun tanı aşamasında bakılması gereken kendine has klinik özellikleri bulunmaktadır, zira bunlar koku bozukluğunun sinonazal veya diğer nedenlerle ilişkisini ayırt ettirir. KRS ilişkili koku disfonksiyonunda esas olarak bulunan ilk özellik koku alma şikayetindeki dalgalanmalardır.<sup>470-473</sup> Dalgalanma; post travmatik, post-enfeksiyöz, konjenital veya nörodejeneratif nedenlerde nerdeyse hiç görülmez. KRS'ye bağlı koku bozukluğunda daha sık görülebilen ikinci bulgu orto- ve retronazal koku işlevleri arasındaki uyumsuzluktur.<sup>474-476</sup> Her zaman rastlanmasa da, bazı KRS hastalarının retronazal koku alma fonksiyonlarının iyi korunduğu görülür, tat duyuları korunmuşken, ortonazal koku alma fonksiyonlarının azalmış veya yok olduğunu ifade ederler. Bunun en olası açıklaması olfaktör kleftte kısmen korunmuş retronazal erişimdir. Üçüncü olarak, eşik ve tanımlama testleri olan koku testleri uygulanır ise (bkz. bölüm 5.3.5.5) KRS ilintili koku alma bozukluğu genellikle düşük eşik ve korunmuş tanımlama puanları ile karakteristik özelliğini gösterir.<sup>464,477</sup> Sonuç olarak, KRS ile ilgili koku bozukluğu, inflamasyonla ilişkili koku bozukluğunun açık bir göstergesi olan steroid tedavisi ile düzelmeye gösterir.<sup>478</sup> Sistemik steroidlerle geri döndürülebilen koku disfonksiyonu, ayrı zamanda cerrahi sonrası kokunun geri dönmesi için de belirleyicidir.<sup>479-481</sup>

### 5.3.2.5. Tanı ve değerlendirme

Koku bozukluğunun tanısı pek çok adımdan oluşur: hasta öyküsü çok önemlidir ve koku kaybının en olası nedenlerini sınırlayabilmek için değerlendirmeyi yapan kişi; süre, eşlik eden sinonazal semptomlar, olası dalgalanma, bozulma ve koku eksikliği öncesi olaylar (örneğin travma veya ÜSYE) gibi yukarıda belirtilen tüm unsurları gözden geçirmelidir (Tablo 5.3.3). Koku alma işlevinde sadece soru sorularak ölçülebilir bir değer elde edilemeyeceği için koku işlevi derecelendirebilmek amacıyla mümkün olduğunca tam olarak ölçülmelidir (bkz. bölüm 5.3.5.5).<sup>482-484</sup> Son olarak, tam bir nazal endoskopi zorunludur. Eğer bu adımlardan sonra, olası neden belirsiz ise ve idiyopatik olduğunu ortaya koymadan önce, kısa bir sistemik steroid uygulama denemesi ve tanısal görüntüleme (BT ve MRG) ile herhangi bir gizli intranasal inflamasyon dışlanmalı (özellikle olfaktör kleftte) ve koku bozukluğunu açıklayabilecek intrakranial yapılar değerlendirilmelidir.

### 5.3.2.6. Tedavi

KRS ilintili koku bozukluğunun tedavisi, KRS tedavisi ile eşanlıdır ve bu durum raporun başka bir bölümünde tartışılmıştır. Mevcut literatür, koku alma bozukluğunun değişen derecelerde iyileştiğini gösterir.<sup>463,485</sup> Post-enfeksiyöz, post-travmatik, nörodejeneratif ve konjenital koku bozuklukları

Tablo 5.3.1 KRS, AR ve NAR'da semptomların görülme sıklığı ve şiddeti (farklı çalışmalardan elde edilen veriler).

Semptom	Kronik rinosinüzit		Alerjik rinit		Nonalerjik rinit	
	Prevalans (%)	Şiddet	Prevalans (%)	Şiddet	Prevalans (%)	Şiddet
Burun tıkanıklığı	92	6,8	92 <sup>s</sup>	2,7 <sup>#</sup>		5,8 <sup>#</sup>
Rinore / akıntı	80	5,8	86 <sup>s</sup>	3,6 <sup>#</sup>		4,3 <sup>#</sup>
Postnazal akıntı	80	6,0	65 <sup>s</sup>	5,3 <sup>s</sup>		
Koku kaybı	84	6,8	30 <sup>@</sup>	0 <sup>&amp;</sup>		
Yüz ağrısı / basınç / baş ağrısı	67	5		0,5 <sup>&amp;</sup>		
Burun / damak kaşıntısı			81 <sup>s</sup>	6,8 <sup>s</sup>		
Göz kaşıntısı	45	3,2	63 <sup>s</sup>	2,4 <sup>#</sup>		2,3 <sup>#</sup>
Hapşırma	56	3,6	80 <sup>s</sup>	4,2 <sup>#</sup>		4,0 <sup>#</sup>

\* Tüm değerler 10 ölçeğine göre yeniden hesaplanmıştır; <sup>s</sup>Jaruvongvanich 2016'dan veriler<sup>835</sup>; <sup>@</sup>Stuck 2015'ten veriler<sup>836</sup>; <sup>#</sup>Segboer 2018'den veriler<sup>837</sup>; <sup>&</sup>Koskinen'den veri.<sup>448</sup> Boş hücreler: veri yok.

Tablo 5.3.2. KRS'de görülen koku belirtilerinin ayrıntıları ve özellikleri.

Niteliksel bozukluk	Tanım / özellikler
Parosmi / troposmi	Bir koku kaynağıyla tetiklenen bozuk koku alma. Çoğunlukla post-enfeksiyöz / post-travmatik. KRS'de çok nadir.
Fantosmi / koku halüsinasyonu	Koku kaynağından bağımsız olarak oluşan bozuk koku alma. Postenfeksiyöz / post-travmatik koku bozukluklarını da içeren geniş ayırıcı tanı gerekir; tümöre bağlı, psikiyatrik veya idiyopatik de olabilir. KRS'de görülmesi nadir, ama imkansız değil.
Niceliksel bozukluk	Tanım / özellikler
Normosmi	Normal koku fonksiyonu
Hiposmi	Azalmış koku alma fonksiyonu. Koku güçlü ve konsantrasyon ise algılanabilir. KRS'de çok sık.
Anosmi	Koku alma fonksiyonunun tamamen kaybı. Kokular çok güçlü olsa bile koku algısı yoktur. Geniş ayırıcı tanı gerekir, ama KRS'nin şiddetli formlarında genellikle sık karşılaşılar.
Hiperosmi	Artmış, ortalamanın üzerinde koku alma fonksiyonu. Migren, gebelik ve çoklu kimyasal duyarlılıkta subjektif olarak bildirilmiş, ancak nadiren psikofiziksel / objektif testlerle doğrulanmıştır. Literatür az. KRS'de bildirilmemiştir.
Spesifik anosmi	Diğer kokular normal algılanırken, bazı kokularda seçici kayıp / bazı kokuları koklayamama. İnsanlarda değişken koku reseptör ekspresyonu nedeniyle fizyolojik durum. Hepimizin belli özel anosmileri vardır. KRS ile ilgili değil.

## Anahtar noktalar | EPOS 2012'den bu yana ne yenilikler var?

- Koku disfonksiyonu genel popülasyonda siktir
- KBB hekimi tarafından karşılaşılan koku disfonksiyonunun en sık nedeni KRS ile ilişkilidir
- Altta yatan KRS tedavi edilirse, KRS'ye bağlı koku bozuklukları iyi bir iyileşme oranına sahiptir
- KRS'ye bağlı koku bozuklukları, doğru teşhisine yardımcı olacak, aranması gereken bazı belirgin klinik özellikler göstermektedir

için tam iyileşme sağlayan bir tedavi bulunmamaktadır. Bununla birlikte, koku eğitimiyle kokuların düzenli ve bilinçli uygulanmasının, özellikle post-enfeksiyöz ve bazı post-travmatik koku disfonksiyonlarında koku işlevini önemli ölçüde geliştirdiği gösterilmiştir.<sup>486</sup>

### 5.3.3. Yüz ağrısı

KRS tanısını oluşturan tüm kardinal semptomlar gibi yüz ağrısının da geniş bir ayırıcı tanısı vardır. Ancak, diğer semptomların aksine, yüz ağrısı nedenleri genellikle nazal bölgenin dışında aranmalıdır. Ne yazık ki, genellikle birinci basamak hekimlerinin ortak görüşü, yüz ağrısının sinonazal hastalık kaynaklı olması gerektiği yargısına sahip olmalarıdır. Bu nedenle, KBB cerrahları sık olarak yüz ağrısı için gönderilen hastaları kabul ettiklerinde, ancak sadece az bir kısmına KRS tanısı konulmaktadır.<sup>487</sup> Bu nedenle, yüz ağrısının çeşitli nedenleri hakkında temel bir anlayışa sahip olunması, doğru tanıyı belirlemek için hareket noktasını oluşturur. Pek çok hasta cerrahi de içeren, sinonazal hastalığa son vermek amacıyla tedavi altına alınmaktadır ki, uygun bir öykü alınmış olsa diğer olası sinonazal olmayan nedenler ortaya konulmuş olacaktır.<sup>488</sup>

#### 5.3.3.1. KRS'de yüz ağrısı

Yüz ağrısı KRS'de genellikle hafif bir şikayettir (bkz. bölüm 3.1). Hem NP'li KRS hem de NP'siz KRS hastaları ile yapılan küçük çalışmalarda, kontrollerden daha fazla yüz ağrısı rapor edildiği gösterilmiştir (kontrol grupları küçük olmasına rağmen, her çalışma başına <10 gönüllü).<sup>489,490</sup> NP'li KRS hastalarda %16-18 oranında orta ve şiddetli yüz ağrısı rapor edilirken, bunların arasında sadece pürülan akıntısı olanlarda iyi bir korelasyon saptanmıştır.<sup>491,492</sup> Buna

karşılık, paranazal sinüslerinde pürülan sekresyon olan hastaların, sadece %29'unda yüz ağrısı rapor edilmiştir.<sup>493</sup> Bu nedenle, kuvvetli bir negatif prediktif değere sahip olması nedeniyle sinojenik ağrıyı ekarte etmek için ana belirti yüz ağrısı olduğunda nazal endoskopi uygulanması önerilmektedir.<sup>494</sup>

Endoskopik sinüs cerrahisi endikasyonu olan hastalarda yüz ağrısının prevalansı daha yüksektir. NP'li KRS hastalarının cerrahi kesitsel çalışmasında, kabaca yarısının ameliyat öncesi orta ila şiddetli yüz ağrısı olduğunu bildirdiği ve post operatif belirgin iyileşmenin birkaç hafta<sup>495</sup> ile yedi ay arası olduğu saptanmıştır.<sup>496</sup> NP'li ve NP'siz KRS hastalarından oluşan karma cerrahi kohortları ile yapılan çalışmalarda da, ameliyat sonrası yüz ağrısının tutarlı olarak iyileştiği gösterilmiştir.<sup>497,498</sup>

İlginçtir, NP'li ve NP'siz KRS hastaları arasında baş ağrısı / yüz ağrısı prevalansı veya şiddetinde bir fark var gibi görünmektedir. Çalışmalar her iki grubun da karşılaştırılabilir total semptom skorlarına sahip olduğunu, polipli hastalarda KRS'nin diğer kardinal semptomlarının daha sık olduğunu göstermekte iken, polipsiz olanlarda baş ağrısı ve yüz ağrısı için skorların yüksek olduğunu göstermektedir.<sup>499,500</sup> Ayrıca NP'siz KRS hastalarının daha şiddetli yüz ağrısı bildirme eğilimi, alerjik rinit hastalarından ayırt etmek için bile kullanılabilir.<sup>501</sup>

Hem NP'li hem de NP'siz KRS'li hastalarda yüz ağrısının yeri ile görüntüleme anatomi olarak ilişkili sinüslerin (varsa) anormallikleri arasında bir korelasyon yoktur.<sup>502,503</sup> Yüz ağrısını ana yakınma olarak bildiren hastaların radyolojik görüntüleme bulguları, diğer kardinal yakınmaları nedeniyle KRS düşünülen hastalarinkinden azdır.<sup>504</sup> Ayrıca NP'siz KRS hastalarında yüz ağrısı skorları ile BT sinüs anormallikleri negatif koreledir.<sup>505</sup> Bu nedenle yüz ağrısı olan hastalarda rutin BT taraması çoğunda bulgu saptanmayacağı için tavsiye edilmez.<sup>506</sup> Uygun öykü alınması çoğu hastada görüntüleme ihtiyacını ortadan kaldıracaktır.<sup>507</sup> Toparlamak gerekirse, yüz ağrısı sadece diğer nazal belirtiler ve nazal endoskopi ve/veya görüntüleme sonrasında uyumlu anormallikler saptanması durumunda KRS ile ilişkilendirilmelidir.

Aslında, ağrı ve ağrının şiddeti ile diğer burun semptomlarının şiddeti arasında kronolojik bir ilişki vardır ( ayrıca bakınız : Uluslararası Baş Ağrısı Bozuklukları Sınıflandırması (ICHD), <https://ichd-3.org>). Bu bulguların hepsinin yokluğunda, yüz ağrısının nedeni olarak primer baş ağrısı sendromu düşünülmelidir (Tablo 5.3.4.).

Tablo 5.3.3. hastanın görüldüğü yere (özelleşmiş poliklinik veya genel KBB bölümü) ve varsayılan nedenlerine göre koku alma disfonksiyonunun en sık nedenleri.<sup>449, 455-462, 473, 838, 839</sup>

Neden	Sıklık (özelleşmiş koku ve tat kliniklerinde görülen)	Sıklık (genel KBB kliniklerinde görülen)	Distorsiyon varlığı (parosmi / fantosmi)
<b>KRS ile ilgili (sinonazal)</b>	%6-21	%72	<b>nadir</b>
<b>Post-enfeksiyöz (ÜSYE)</b>	%26-40	%11	<b>çok sık</b>
<b>Post-travmatik</b>	%16-39	%5	<b>sık</b>
<b>İdiyopatik</b>	%14-22	%6	<b>değişken</b>
<b>Nörolojik-nörodejeneratif</b>	%1-2	n / a	<b>değişken</b>
<b>Konjenital</b>	%4-10	%1	<b>hemen hiç</b>
<b>Diğer nadir nedenler (örn. toksik maruziyet)</b>	%9-15	%5	<b>değişken</b>

**ÜSYE:** Üst solunum yolu enfeksiyonu.



### 5.3.3.2. Primer baş ağrısı sendromlarında nazal şikayetler

Ne yazık ki, primer baş ağrısı sendromu olan hastalar da burun semptomları bildirmektedir. Retrospektif bir derlemede, bu hastaların çoğunda burun tıkanıklığı, burun akıntısı ve hapşırık rapor edilmiştir.<sup>508</sup> Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, hem midfasial ağrı hem de KRS olan hastalarında SNOT skorları artmıştır.<sup>508,509</sup> Ancak, alt alanlarında örüntü farklıdır. KRS hastaları rinolojik alan için daha yüksek skorlar alırken, midfasial segment ağrısı hastaları kulak/yüz bölgesi (yüz ağrısı dahil) alanında daha yüksek skor almıştır.<sup>510</sup> Bu nedenle, kulak/yüz alanı skorunun rinolojik alan skoruna oranının > 0,66 olması, KRS'nin güçlü bir negatif belirleyicisi olarak bulunmuştur.<sup>511</sup>

### 5.3.3.3. Aşırı ilaç kullanımı baş ağrısı

Primer baş ağrısı sendromu olan hastalar artan bir sıklıkta analjezik ilaç kullanmaya yatkındır. Bu, aşırı ilaç kullanım baş ağrısı (MOH) olarak adlandırılan, eş zamanlı bir baş ağrısı formunu tetikleyebilir. ICHD tanı ölçütlerine göre, primer baş ağrısı sendromu olup, üç ay boyunca her ay 10 veya 15 günden fazla veya ilaç kullanan (ilaç grubuna bağlı olarak) hastada, ayda 15 veya daha fazla günde ortaya çıkar. Bu baş ağrısı formu hakkında daha ayrıntılı bilgi Diener ve ark. tarafından yapılan son derlemede bulunabilir.<sup>512</sup> Bu bölüm, sinüs kaynaklı baş ağrısı veya yüz ağrısı nedeniyle refere edilen bir hastada primer baş ağrısı sendromuna ek olarak aşırı ilaç kullanım baş ağrısı da olabileceği için önemlidir.

### 5.3.3.4. Pragmatik yaklaşım

Bir hastanın ana şikayeti yüz ağrısı olduğunda:

- Öykü alırken aşağıdakileri sorgula:
  - (diğer) rinosinüzit semptomlarının varlığı
  - ağrı ve diğer semptomlar arasındaki ilişki
  - ilaç kullanımı (özellikle analjezikler)
  - KRS dışında diğer burun rahatsızlıkları (örn. alerjik rinit)
  - Yüz ağrısının / baş ağrısının nazal ve oral kortikosteroidler, antibiyotikler ve / veya cerrahi gibi önceki tedavilere yanıtı,
- KRS veya yüz ağrısının rinolojik kaynaklı diğer nedenlerini dışlamak için nazal endoskopi yapın
- BT görüntülemeyi yalnızca şüphelenildiğinde kullanın.

Yüz ağrısının nedeni olarak KRS düşünülüyorsa:

- Önce medikal tedavi uygulayın
- Ağrının KRS'nin diğer belirti ve semptomlarıyla birlikte iyileşip iyileşmediğini kontrol edin.
  - Eğer öyleyse, cerrahi tek başına medikal tedavi başarısız olduğunda yararlı olabilir
  - Değilse, tanıyı yeniden gözden geçirin veya en azından primer baş ağrısı sendromu veya MOH düşünün ve hastayı uzman bir nöroloğa refere edin.

Yüz ağrısı nedeni KRS (veya başka bir rinolojik durum) değil gibi görünüyorsa ise:

- Hastaya sebebin sinüs kaynaklı olmadığını söyleyin
- Ağrıyı Tablo 5.3.4'teki özelliklere göre tanımlamaya çalışın.

Epizodik/paroksizmal ağrı, primer baş ağrısı bozukluğunu düşündürmelidir.

- Tedaviye ne ölçüde tek başına devam edileceği tedavi eden hekime / rinoloji uzmanına kalmıştır. Her zaman uzman bir nöroloğa başvurmayı düşünün. Tedavi için mevcut literatür, amitriptilin ve/veya triptanlarla bir (deneme) tedavisi yaklaşımı önerirken,<sup>513-516</sup> diğerleri takım temelli bir yaklaşım sunarak başarılı olunacağını bildirmektedir.<sup>517</sup>

Primer baş ağrısı sendromunun tedavisi zor olabilir ve başarılı olmak için birden fazla ilaç rejimine ihtiyaç duyulabilir. Örneğin, midfasial ağrısı olan hastalar ile ilgili küçük bir retrospektif kohortta, %50 başarıya 18 ayda ulaşılmıştır. Hastaların çoğu bu süre içinde kombine ilaç kullanmıştır.<sup>518</sup> Bu nedenle, ilk basamak tedavi (amitriptilin gibi) başarısız olduğunda, nöropati, baş ağrısı ve yüz ağrısında uzman bir nöroloğa danışmak önerilmektedir.

### 5.3.4. Tanı ve ayırıcı tanı

#### 5.3.4.1. Konağa ait etkenler

Tedavisinde zorlanılan tüm KRS hastalarında immün sistemin değerlendirilmesi gerekmektedir (ayrıca bkz. Bölüm 8.2). Eozinofilleri içeren tam kan sayımı, sık görülen solunum alerjenlerine yönelik spesifik IgE ve serum IgE içeren temel testler istenebilir. Hastanın öyküsü sık görülen enfeksiyonlara işaret ediyorsa, ki bu KRS alevlenmesi sağlıklı popülasyona göre daha sık görülüyorsa immün yetmezlik düşünülmelidir, güncel bir derlemede, %11'e kadar immün yetmezliğe rastlanabileceği bildirilmiştir.<sup>46</sup> Sinüs anatomisi buna yatkınlık oluşturuyor ise revizyon cerrahisi düşünülmelidir.

#### 5.3.4.2. Viral alevlenme

Hasta başında yapılan viral incelemeler bulunmaktadır ve klinik olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bu testlerin, antibiyotik reçetelendirme ve hava yolu hastalığının alevlenmesinin klinik sonuçları üzerindeki etkisi değerlendirilmektedir.<sup>519</sup> KRS alevlenmelerinin tanısında viral tetkiklerin rolü için bir fikir oluşturmak için henüz erken olmakla beraber, gelecekte bir rolü olabilir.

### Anahtar noktalar | EPOS 2012'den bu yana ne yenilikler var?

- Pek çok çalışma yüz ağrısı ve KRS arasındaki ilişkiyi daha fazla araştırmıştır, tek başına yüz ağrısının nedeni nadiren KRS'dir.
- SNOT-22 gibi hastalığa özel anketlerin alt gruplarındaki örüntüler, sinonazal yüz ağrısını diğer yüz ağrısı nedenlerinden ayırt etmeye yardımcı eder.
- Yüz ağrısının yeri ile görüntülemeadaki anormallikler arasında bir ilişki yoktur.
- Yüz ağrısı olan hastaya pragmatik bir yaklaşım gerekir.
- Başka burun şikayetleri veya muayenede anormallikleri olmayan yüz ağrılı hastada, cerrahi öncelikli olarak düşünülmemelidir.

Tablo 5.3.4. Yüz ağrısına neden olan en sık primer baş ağrısı sendromları.

	Trigeminovasküler baş ağrısı				Gerilim tipi baş ağrısı	Midfasial segment ağrısı
	Migren	Trigeminal nevralsi	Paroksizmal hemikrani	Küme tipi baş ağrısı		
	Paroksizmal	Paroksizmal	Paroksizmal	Paroksizmal	Paroksizmal veya devamlı	Paroksizmal veya devamlı
Lokalizasyon	Genellikle frontotemporal, fasiyal	Trigeminal sinirin bir veya daha fazla dalının inervasyon alanında	Orbital, supraorbital ve/veya temporal, fasiyal	Orbital, supraorbital, temporal, fasiyal	Tüm verteks	Midfasial segment ağrısında sadece orta yüz (burun kökü, paranasal ve/veya periorbital)
Taraf	Genellikle unilateral	Unilateral	Unilateral	Unilateral	Genellikle bilateral, simetrik	Genellikle bilateral, simetrik
Süre	4-72 saat	Saniyenin küçük bir kısmı - 2 dakika	2-30 dakika	15 dakika -3 saat	Bir dereceye kadar sürekli mevcut (eğer paroksizmal ise 30 dakika - 7 gün)	Bir dereceye kadar sürekli mevcut
Nitelik	Pulsatil (zonklayıcı, bıçak girer gibi delici)	Şiddetli, elektrik şoku gibi keskin, delici	Şiddetli ağrı, yanıcı, delici	Çok şiddetli ağrı, yanıcı, delici, baskı şeklinde	Baskı şeklinde, sıkıştırıcı (pulsatil değil)	Baskı şeklinde, sıkıştırıcı (pulsatil değil)
Eşlik eden bulgu	Bulantı, kusma, fotofobi, fonofobi	Lakrimasyon ve/veya ipsilateral gözde kızarıklık gibi hafif otonomik semptomlar görülebilir	Şunların biri veya birkaçı: ipsilateral nazal konjesyon, rinore, lakrimasyon, konjunktival damarlanma, göz kapağı ödemi, yüz terlemesi, miyozis veya pitozis, huzursuzluk veya ajitasyon hissi	Şunların biri veya birkaçı: ipsilateral nazal konjesyon, rinore, lakrimasyon, konjunktival damarlanma, göz kapağı ödemi, yüz terlemesi, miyozis veya pitozis, huzursuzluk veya ajitasyon hissi		Hiperestezi Şikayetlerin öne eğilince artması  Burun tıkanıklığı hissi
Diğer	Prodromal durum, aura	Ataklar etkilenen trigeminal sinir alanı içinde, masum uyaranlar ile tetiklenebilir. Eşlik eden sürekli, orta şiddette ağrı olabilir	Nadir, genellikle erkeklerde. Sık atak (günde >5); kronik formu da vardır; indometazine tam yanıt	Nadir, genellikle erkeklerde. Genellikle haftalar aylar süren nöbetler şeklinde gelir		Genellikle hastalar aşırı miktarda ağrı kesici kullanır ama net bir fayda görmezler; nazal cerrahi uygulanırsa, şikayetlerde yalnızca birkaç ay düzelme olur

Nöropatiler ve yüz ağrısı sendromlarına tam bir bakış için bkz: <https://ichd-3.org>; midfasial segment ağrısı henüz ayrı bir baş ağrısı sendromu olarak bu listede kabul edilmemiştir, ancak klinik bir antite olarak tanımlanmıştır.

### 5.3.4.3. Bakteriyel alevlenme

Burun sürüntüsü ile bakteri kültürü genellikle bir sonuç vermez. Ancak pozitif ise, hedefe yönelik antibiyotik tedavisi verilmesini sağlayabilir. Tekrarlanan pozitif kültür sonuçları öğreticidir ve *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve *Moraxella catarrhalis* gibi kapsüllü mikroorganizmalarla ilişkili antikor eksikliğini düşündürebilir.<sup>520</sup>

### 5.3.4.4. Biyobelirteçler

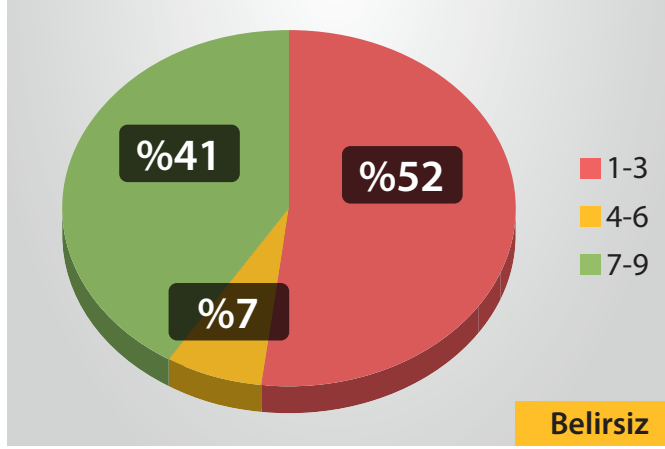
KRS'nin akut alevlenmesine tanı koydurucu özel bir biyobelirteç bulunmamaktadır. Hasta başı testi olarak CRP veya ESR'nin akut rinosinüzitte sınırlı değeri olduğu kanıtlanmıştır.<sup>521</sup>

### 5.3.4.5. Ayırıcı tanı

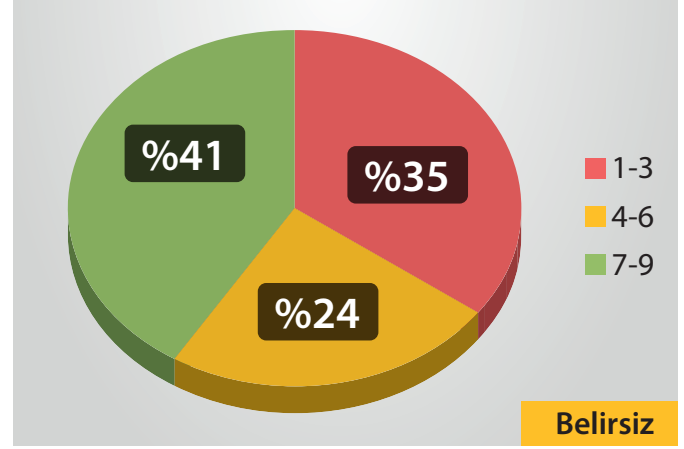
Migren gibi tekrarlayan veya siklik durumların KRSAA ile karıştırılması olasılığı daha yüksektir. Birçok migren hastasının, burun tıkanıklığı, rinore, yanak ve alında dolgunluk gibi nazal belirtiler göstermesi, kolaylıkla KRSAA tanısına götürebilir.<sup>522</sup> Alerjik rinit veya nonalerjik rinit alevlenmeleri de ayrıca kolayca KRSAA ile karıştırılabilir ve hastanın solunum öyküsü, bağışıklık sistemi ve alerji testi, ayırıcı tanıda yardımcı olabilir.

Tedaviye dirençli KRS ayırıcı tanısını içinde yer alan benzer olasılıklar şunlardır; diş enfeksiyonu, GERH, kistik fibrozis, primer siliyer diskinezi, vaskülit ve sarkoidoz. Migren gibi tekrarlayan veya döngüsel durumların KRSAA ile karıştırılması daha olasıdır.

Şekil 5.3.1. Delphi: KBB ikinci basamağa ilk başvuruda, KRS'yi ileri derecede düşündüren semptomlar var ve endoskopide mukoza anormalse, sinüs BT yapılması gerekli midir?



Şekil 5.3.2. Delphi: KBB ikinci basamağa ilk başvuruda, KRS'yi ileri derecede düşündüren semptomlar var ancak endoskopi normalse, sinüs BT yapılması gerekli midir?



### 5.3.5. Tanı yöntemleri

Bu alt başlık, KRS'nin tanı yöntemlerini tartışmaktadır. Rinolojide tanı yöntemlerinin daha kapsamlı tartışması için lütfen Rinolojide Tanı Yöntemlerine İlişkin Avrupa Durum Raporu'na bakınız.<sup>450</sup>

#### 5.3.5.1 Rinosinüzitte tanısız görüntüleme

##### 5.3.5.1.1. Gerekçe

Görüntüleme şunları değerlendirmek için yapılır:

- Klinik semptomlar ve endoskopik bulguların doğrulanması
- Anatomi ve anatomik varyantlar
- Patoloji
- Tanı
- Yayılım<sup>523, 524</sup>

##### 5.3.5.1.2. Testler

Rinosinüzit tanısında farklı görüntüleme yöntemleri (konvansiyonel röntgen, bilgisayarlı tomografi (BT), konik ışınlı BT ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG)) değerlendirilmiştir,<sup>525</sup> ve genel olarak BT, başta KRS olmak üzere rinolojik hastalıkların radyolojik değerlendirmesinde altın standart olmaya devam etmektedir.<sup>526-528</sup> Kronik rinosinüzitin semptomlara dayalı tanısını doğrulamak için BT ve/veya nazal endoskopi öneren ilk kılavuz 2005 yılında yayınlanan EPOS kılavuzu idi.<sup>529</sup>

Bununla birlikte akut rinosinüzitte tanı, klinik bulgularla konur ve tedaviye rağmen hastalığın devam etmesi durumunda veya komplikasyondan şüpheleniliyorsa kontrastlı BT veya MRG (kontrendikasyon yoksa) önerilir.<sup>530</sup> Bununla birlikte, İspanya'dan yakın zamanda yapılan bir araştırma, BT'nin bu bağlamda aşırı kullanılmaya devam ettiğini ileri sürmüştür.<sup>531</sup> MRG ve kontrastlı BT, neoplazi veya invaziv fungal rinosinüzit şüphesi varsa veya koku kaybının daha ileri araştırmalarında da endikedir.<sup>525, 526, 532</sup>

EPOS2020 yönlendirme grubunun yanıtlarında, KBB / ikinci basamağa ilk başvuruda KRS'yi ileri derecede düşündüren semptomları olan bir hastada, endoskopide mukozanın normal

veya anormal olduğuna bakılmaksızın sinüs BT yapılması gerekip gerekmediği net değildi (Şekil 5.3.1., 5.3.2.).

Bununla birlikte, EPOS2020 yönlendirme grubunun çoğu, ikinci basamakta uygun tıbbi veya cerrahi tedavinin başarısız olmasından sonra semptomları devam eden ve anormal endoskopisi olan KRS'de, BT'nin gerekli olduğunu düşünmektedir (Şekil 5.3.3.).

Değişik karmaşıklıkta skorlama ve evrelendirme sistemleri kullanılarak BT'deki değişiklikleri yaklaşık olarak ölçmek için bir çok girişimde bulunulmuştur. Bunlardan en yaygın olarak kullanılanlar, maksiller, ön ve arka etmoid, frontal ve sfenoid sinüsler (0-hiçbiri; 1-kısmi; 2-tam) ve ostiomeatal kompleks (0 veya 2) için opasifikasyon derecesine dayanan ve maksimum 24 veya 12 / taraf puanı veren Lund-Mackay sistemidir (LMS).<sup>533</sup> Bu skorlama sisteminin geçerliliği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>534, 535</sup> LMS'nin modifikasyonları önerilmiş, ancak semptom şiddeti skorları veya sağlık ilişkili yaşam kalitesinde bozulma ile korelasyon anlamında belirgin bir iyileşmeye neden olmamıştır.<sup>536-538</sup>

EPOS2020 yönlendirme grubu, ikinci basamakta uygun medikal veya cerrahi tedavinin başarısız olmasından sonra semptomları devam eden ve endoskopinin normal olmadığı KRS'de, toplam Lund-Mackay puanı olarak 0'ı uygunsuz olarak kabul ederken, iki sinüste mukozal kalınlaşmaya bağlı 1 veya 2 puanın uygunluğunu belirsiz, ve bir sinüsün tamamen kapalı olmasına bağlı 2 puanı veya unilateral veya bilateral 3 veya daha fazla puanı ise klinikle uyumlu olarak kabul etmiştir (Şekil 5.3.4. – 5.3.10)

Değişikliklerin klinik olarak anlamlı olup olmadığına karar verirken, EPOS2020 yönlendirme grubu, aşağıdakilerin öneminin açık olmadığını düşünmüştür:

- Mukozal kalınlaşma derecesi
- Etkilenen sinüs sayısı
- Ostiomeatal kompleksin durumu

Bununla birlikte, herhangi bir sinüsün tamamen opaklaşması, çoğunluk tarafından klinik olarak pozitif olarak kabul edilmiştir (Şekil 5.3.11., 5.3.12., 5.3.13., 5.3.14.).

İkinci basamak / KBB'de hem medikal hem de cerrahi tedavi amacıyla, EPOS2020 yönlendirme grubu, altı ay öncesine kadar yapılmış olan bir BT'nin kullanılmasının kabul edilebilir olduğunu düşünmüştür. > 6 ay-3 yıl önce yapılan bir BT'nin kabul edilebilirliği konusunda kesin karar verememişler, ancak 3 yıldan daha önce yapılan bir BT'nin KRS'nin medikal tedavisi açısından kabul edilemez olduğunu düşünmüşlerdir (Şekil 5.3.15.-5.3.24.).

BT'nin nasıl ve ne zaman yapıldığı sonuçları etkileyecektir.<sup>450</sup> Birkaç hafta devam edebilen viral bir enfeksiyondan sonra belirgin inflamatuvar değişiklikler gözlemlenebilir<sup>539,540</sup> ve bu da asemptomatik yetişkinlerin BT'sinde yüksek oranda saptanan mukozal kalınlaşmaların (~% 18) muhtemel nedenidir.<sup>10,541</sup>

Bu nedenle, BT'de "normal" Lund-Mackay skoru (LMS) yetişkinler için 4,26 (%95 GA, 3,43- 5,10)<sup>542</sup> ve çocuklar için 2,81'dir (%95 GA, 2,40- 3,22); ve olguların sadece %19,3'ü 0 puan<sup>543</sup> almıştır. LMS, MRG'ye de uygulanabilir, ve inflamatuvar hastalığı olduğundan daha yüksek evrelemiyor gibi görünmektedir.<sup>544</sup>

Semptomları BT ve endoskopik bulgularla karşılaştıran KRS çalışmaları, BT ve endoskopi arasında iyi bir korelasyon olduğunu göstermiş, ancak genellikle semptomlar ve BT arasında korelasyon göstermemiştir. KRS'de endoskopi ve BT evrelemesi arasındaki uyum karşılaştırıldığında, korelasyon pozitif sonuçlar için %65 ve negatif sonuçlar için %71 bulunmuştur.<sup>545</sup> Bununla birlikte, semptomlara dayalı KRS tanısı alan hastaların %40'ından fazlasında normal BT ve endoskopi bulguları olabilir.<sup>9,10</sup> BT'nin KRS tanısındaki doğruluğu, BT skorlarının histopatolojik inflamasyon derecesi ile karşılaştırılarak ve KRS'siz bir kontrol grubu dahil edilerek, iyi tasarlanmış kriterler kullanılarak test edilmiştir.<sup>543</sup> ROC yöntemiyle, 2'den büyük bir LMS eşik değeri kullanılarak BT'nin KRS için duyarlılığı %94 ve özgüllüğü %41 olarak bulunmuştur. "Normal" LMS skor değeri (yani > 4) uygulandığında, özgüllük %59'a yükselmiştir. Pediatrik rinosinüzitte aynı yöntemi kullanarak, gerçek hastalığı göstermek için en az 5 LMS alarak, BT'nin duyarlılığı %86 ve özgüllüğü %85 bulunmuştur.<sup>546</sup> Bu nedenle, 2 veya daha düşük bir LMS'nin mükemmel bir negatif prediktif değeri vardır ve beş veya daha fazla bir LMS'nin, gerçek hastalığı güçlü bir şekilde gösteren mükemmel bir pozitif prediktif değeri

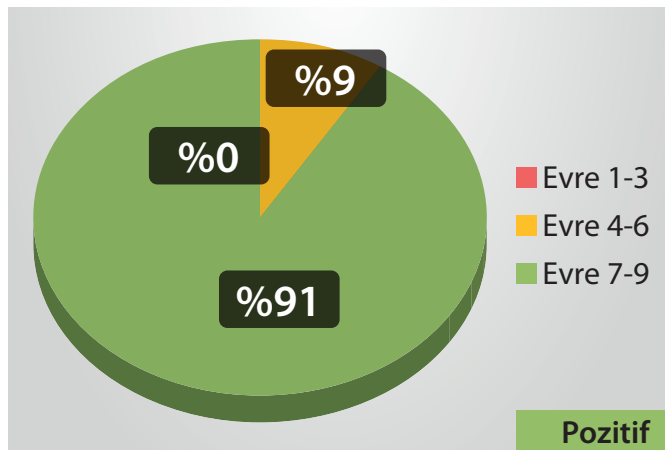
vardır. Küçük bir KRS hasta grubunda, BT evresi ve hasta tarafından doldurulan anket skorları arasında NP'li KRS alt grubunda zayıf fakat anlamlı bir korelasyon bulunmasına rağmen, bütün KRS hasta grubunda bu sonuç elde edilmemiştir.<sup>547</sup> 271 KRS hastası ile yapılan benzer bir çalışmada, SNOT-22 ve LMS BT skoru GAÖ ile karşılaştırılmış, ve SNOT-22 puanı ile LMS arasında bütün grupta veya NP'siz KRS grubunda bir ilişki bulunamamıştır.<sup>505</sup> Bununla birlikte, NP'li KRS'de LMS'nin hem SNOT-22 hem de GAÖ ile bazı bağımsız ilişkileri gösterilmiştir (p<0,001). BT'deki inflamasyonun özellikle NP'li KRS'de yüz ağrısı ile korelasyonu bulunmamış<sup>504,505</sup> ve NP'siz KRS'de ise SNOT-22 yüz ağrısı skoru ne kadar yüksekse, LMS o kadar düşük bulunmuştur (p=0,022). BT skorları ile anlamlı korelasyon gösteren tek semptom koku olarak bulunmuştur.<sup>465,548</sup> Öte yandan, özellikle NP'siz KRS'de BT skorlarının, KRS'deki sinüs mukozal örneklerinin histopatolojik analizindeki inflamasyon evresi ile anlamlı derecede korele olduğu bulunmuştur.<sup>549,550</sup>

BT ile karşılaştırıldığında, düz sinüs radyografileri zayıf duyarlılık ve özgüllük göstermiştir, bu nedenle düşük radyasyon dozu bile kullanımlarını haklı çıkarmaz. BT'nin maksiller sinüzit için düz sinüs radyografileri ile korelasyonu makuldür (%78), ancak etmoidler için sadece %52'dir<sup>551</sup> ve BT ultrasonografiden daha üstündür.<sup>521</sup>

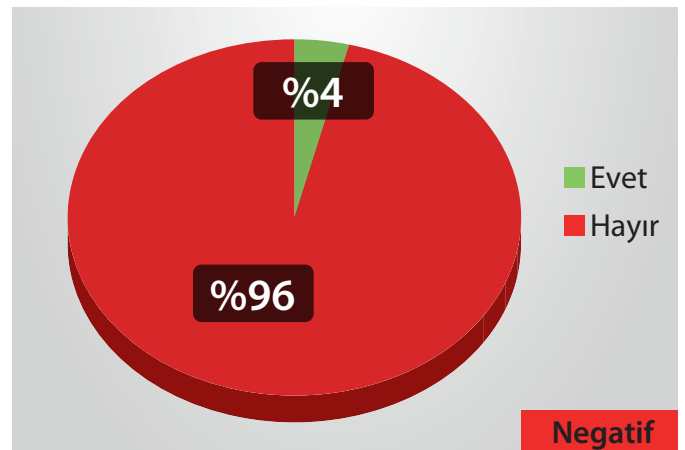
Bununla birlikte BT, pozitif bakteriyolojili antral ponksiyona kıyasla akut bakteriyel rinosinüziti doğrulayamaz.<sup>552,553</sup>

BT ayrıca sinonazal bölgedeki 'anormallikler'i göstermede son derece hassastır. Genellikle hastalığın gelişimi ile ilgili olmayan,<sup>541,554</sup> ancak 'güvenli' cerrahi için oldukça önemli olan çok çeşitli anatomik varyasyonlar gözlenir; ör. bir sfenoetmoidal hücrenin varlığı.<sup>555</sup> Modern BT'nin yüksek çözünürlüğü ve ayrıntılı üç düzlemsel rekonstrüksiyonun kullanımı, özellikle karmaşık frontal reses anatomisini anlamamızı önemli ölçüde artırdı ve bu bölgenin sınıflandırmaları üzerinde uzlaşmaya varılmaya çalışıldı.<sup>523,524</sup> Bu nedenle, preoperatif BT çoğu ülkede sinüs cerrahisi için zorunludur ve ameliyathanede bulunmalıdır;<sup>556,557</sup> çünkü anatomik bir yol haritası sağlar, ve genellikle BT ve MRG'nin füzyonu gibi teknikleri içeren navigasyon sistemleriyle birlikte kullanılabilir.

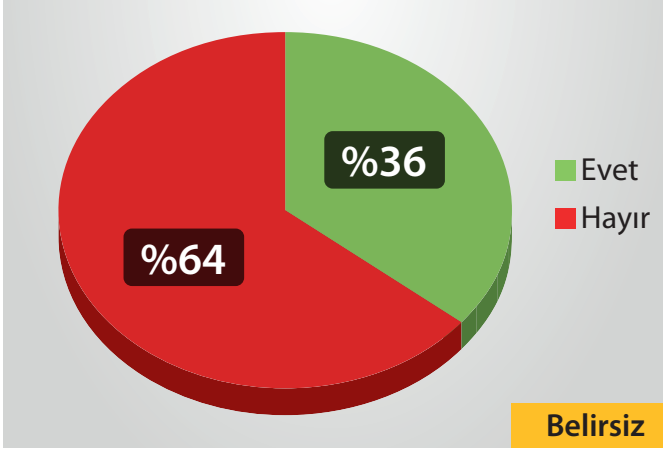
Şekil 5.3.3. Delphi: İkinci basamakta uygun medikal veya cerrahi tedavi başarısız olduktan sonra, semptomları devam eden ve endoskopisi anormal olan KRS'de, BT yapılması gerekli midir?



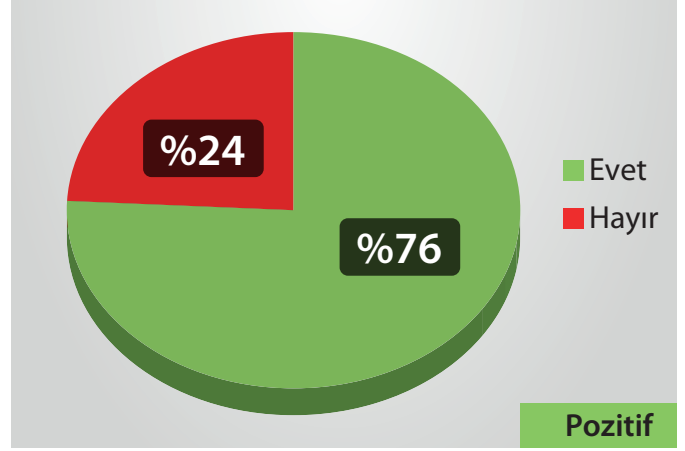
Şekil 5.3.4. Delphi: Bu durumda, KRS için klinik olarak anlamlı toplam LundMackay skoru olarak ne düşünüyorsunuz? 0



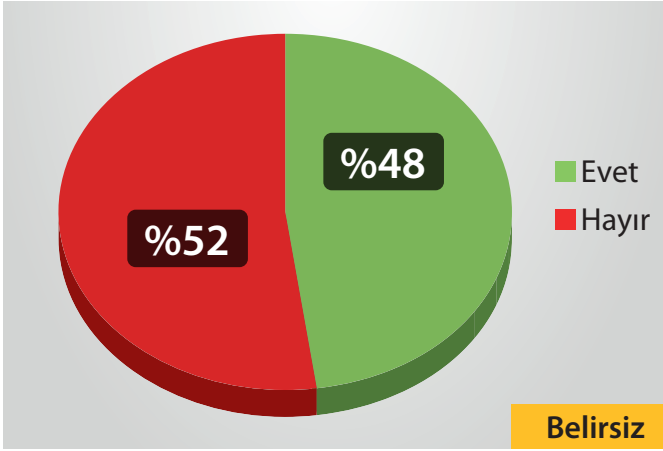
Şekil 5.3.5. Delphi: Bu durumda KRS için klinik olarak anlamlı toplam LM skoru olarak ne düşünüyorsunuz? **1**



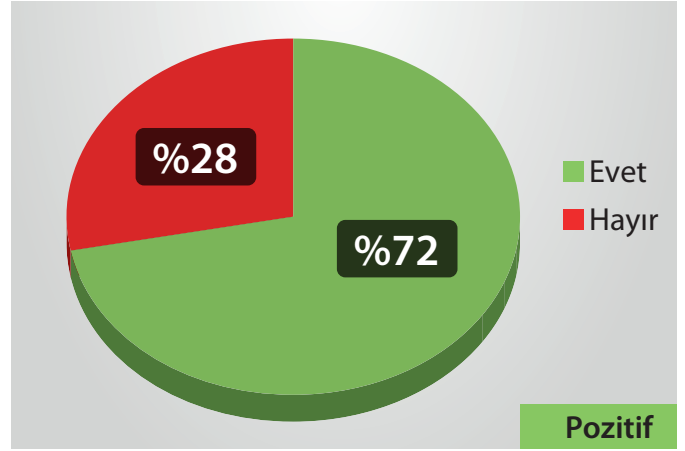
Şekil 5.3.6. Delphi: Bu durumda KRS için klinik olarak anlamlı toplam LM skoru olarak ne düşünüyorsunuz? **2: Bir sinüsün tam obstrüksiyonu.**



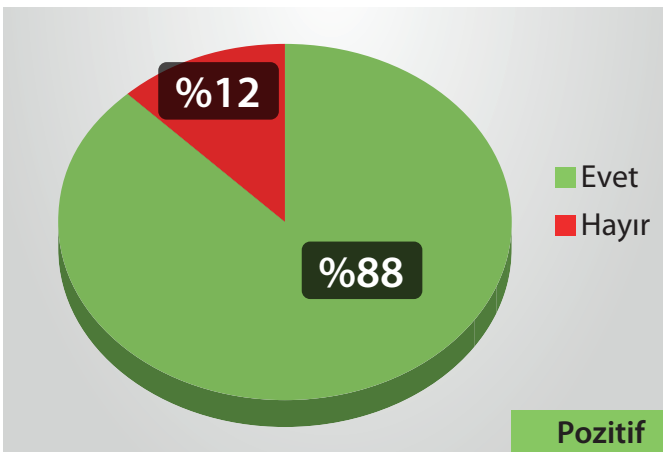
Şekil 5.3.7. Delphi: Bu durumda KRS için klinik olarak anlamlı toplam LM skoru olarak ne düşünüyorsunuz? **2: İki sinüste mukozal kalınlaşma.**



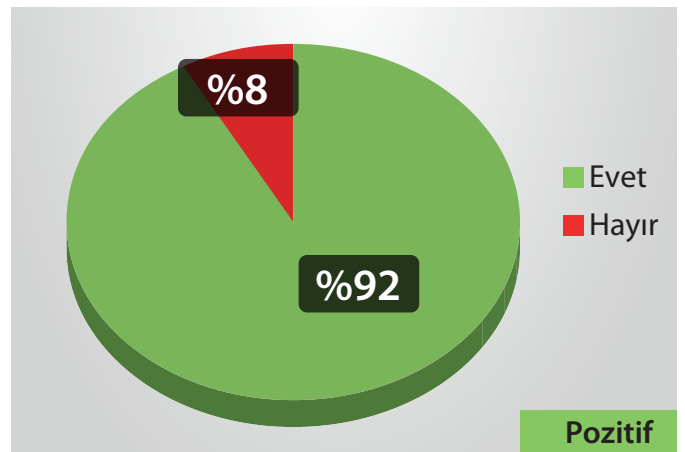
Şekil 5.3.8. Delphi: Bu durumda KRS için klinik olarak anlamlı toplam LM skoru olarak ne düşünüyorsunuz? **3 veya daha fazla, tek veya çift taraflı.**



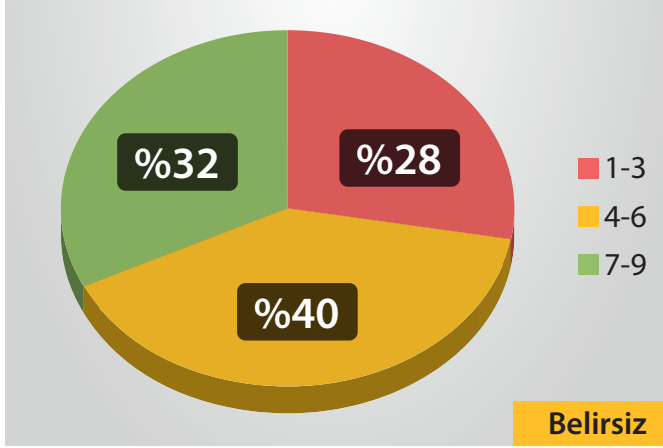
Şekil 5.3.9. Delphi: Bu durumda KRS için klinik olarak anlamlı toplam LM skoru olarak ne düşünüyorsunuz? **4 veya daha fazla, tek veya çift taraflı.**



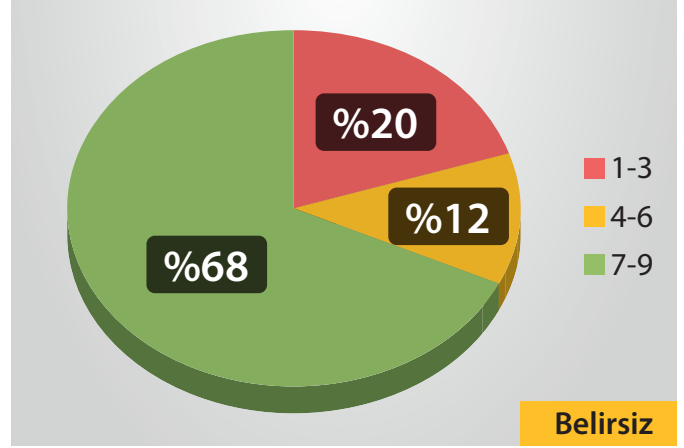
Şekil 5.3.10. Delphi: Bu durumda KRS için klinik olarak anlamlı toplam LM skoru olarak ne düşünüyorsunuz? **5 veya daha fazla, tek veya çift taraflı.**



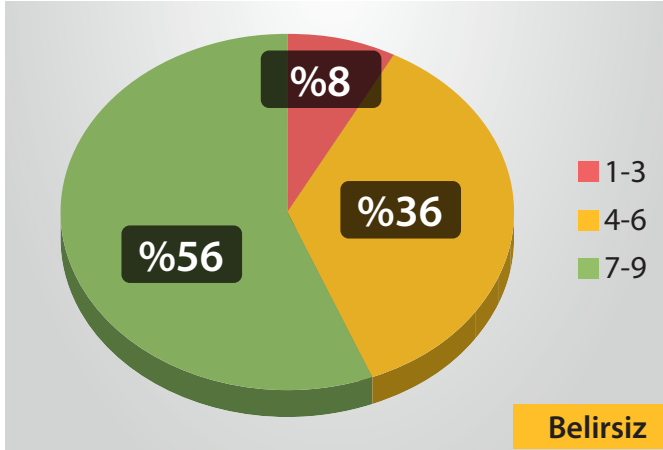
Şekil 5.3.11. Delphi: Değişikliklerin klinik olarak anlamlı olup olmadığına karar verirken, aşağıdakiler kararınızda ne kadar önemlidir; mukozal kalınlaşma derecesi?



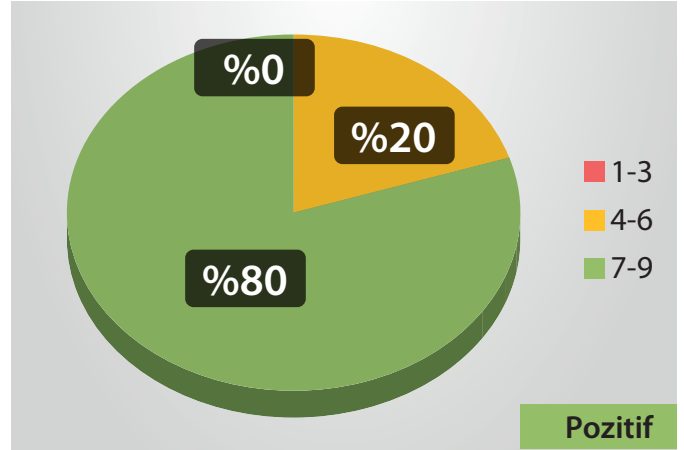
Şekil 5.3.12. Delphi: Değişikliklerin klinik olarak anlamlı olup olmadığına karar verirken, kararınızda aşağıdakiler ne kadar önemlidir; etkilenen sinüs sayısı?



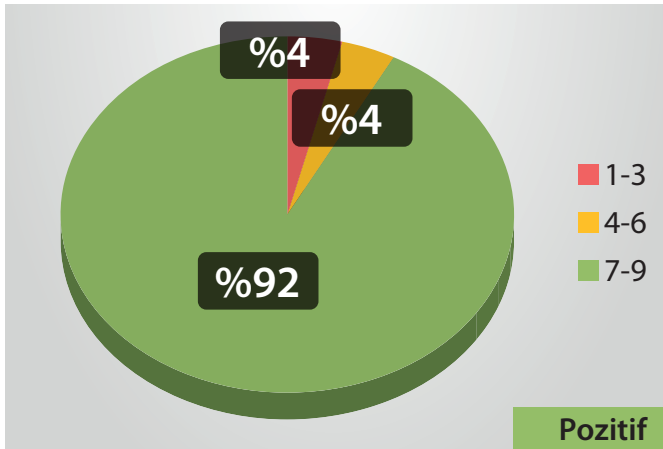
Şekil 5.3.13. Delphi: Değişikliklerin klinik olarak anlamlı olup olmadığına karar verirken, kararınızda aşağıdakiler ne kadar önemlidir; ostiomeatal kompleksin durumu?



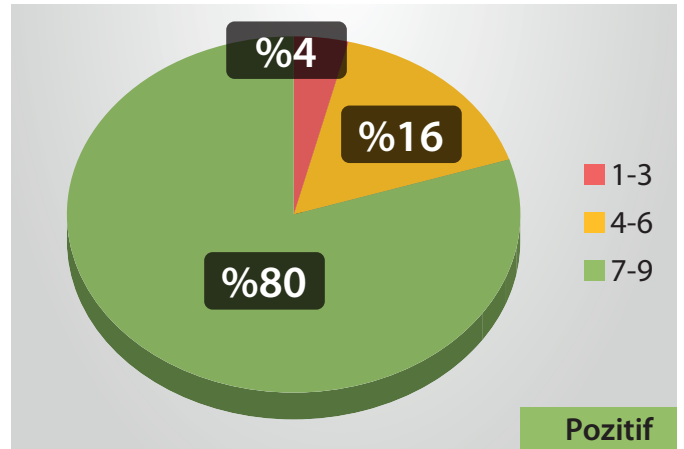
Şekil 5.3.14. Delphi: Değişikliklerin klinik olarak anlamlı olup olmadığına karar verirken, kararınızda aşağıdakiler ne kadar önemlidir; herhangi bir sinüsün tam opasifikasyonu?



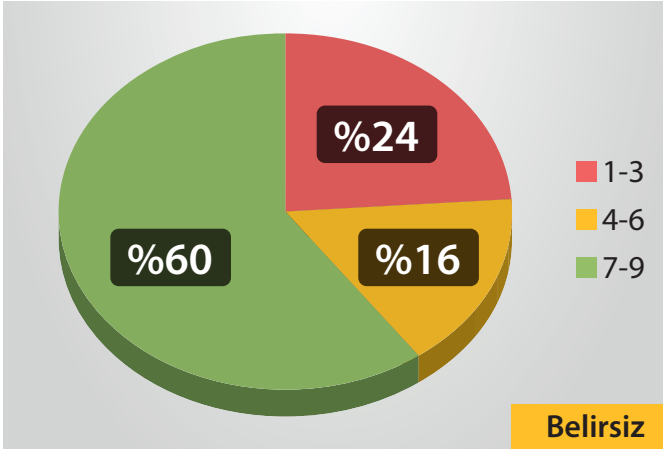
Şekil 5.3.15. Delphi: İkinci basamak / KBB'de medikal tedavi amacıyla, daha önce yapılmış BT taramasının kullanılması kabul edilebilir mi; <3 ay önce.



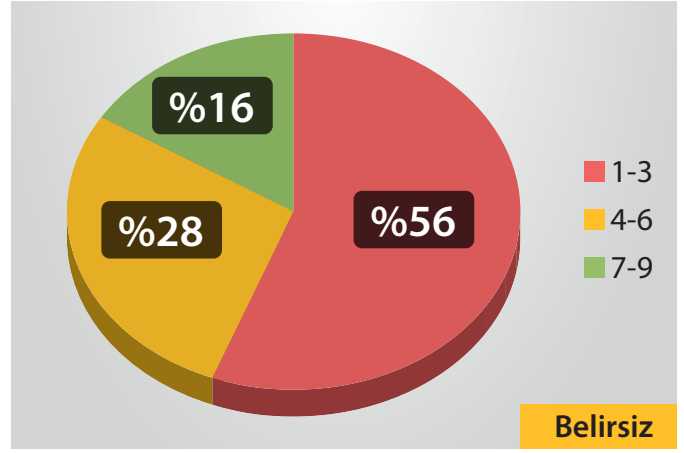
Şekil 5.3.16. Delphi: İkinci basamak / KBB'de medikal tedavi amacıyla 3-6 ay önce yapılmış olan BT'nin kullanılması kabul edilebilir mi?



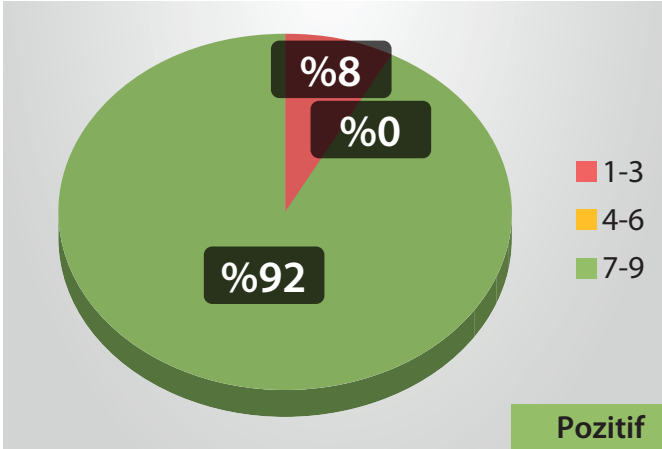
Şekil 5.3.17. Delphi: İkinci basamak / KBB'de medikal tedavi amacıyla 6-12 ay önce yapılmış olan BT'nin kullanılması kabul edilebilir mi?



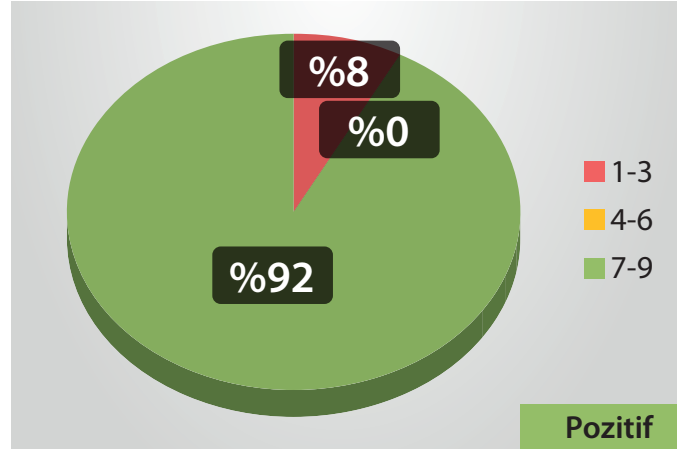
Şekil 5.3.18. Delphi: İkinci basamak / KBB'de medikal tedavi amacıyla, 1-3 yıl önce yapılmış olan BT'nin kullanılması kabul edilebilir mi?



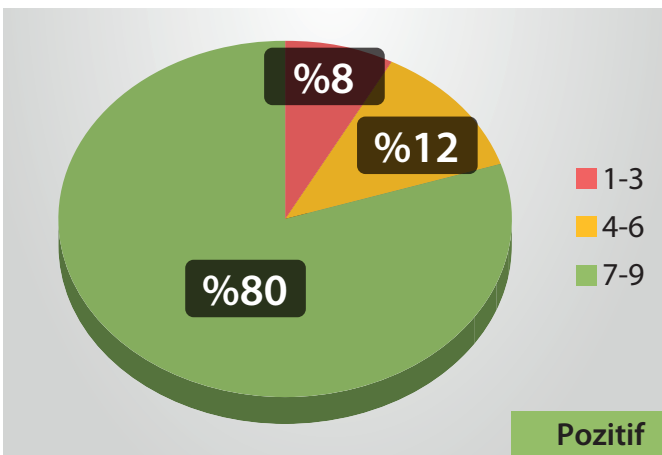
Şekil 5.3.19. Delphi: İkinci basamak / KBB'de medikal tedavi amacıyla, 3 yıldan daha önce yapılmış olan BT'nin kullanılması kabul edilebilir mi?



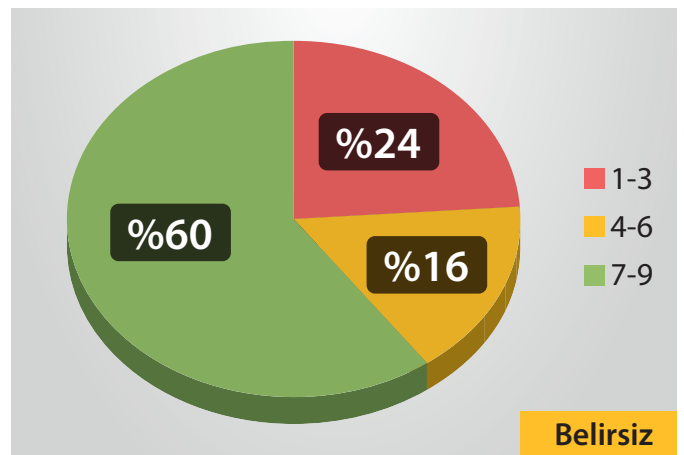
Şekil 5.3.20. Delphi: İkinci basamak / KBB'de cerrahi tedavi amacıyla, <3 ay önce yapılmış olan BT'nin kullanılması kabul edilebilir mi?



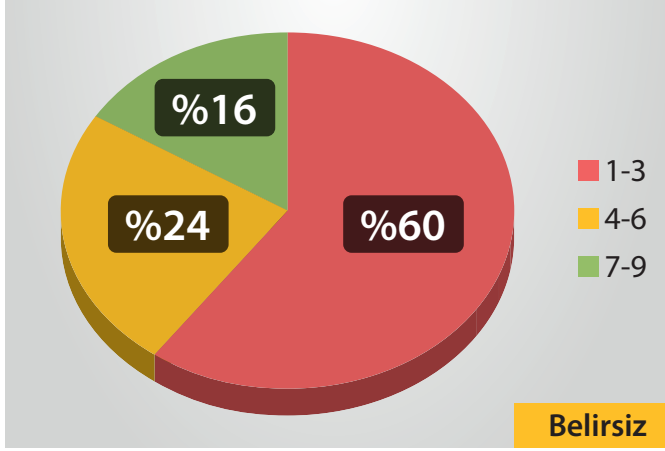
Şekil 5.3.21. Delphi: İkinci basamak / KBB'de cerrahi tedavi amacıyla 3-6 ay önce yapılmış olan BT'nin kullanılması kabul edilebilir mi?



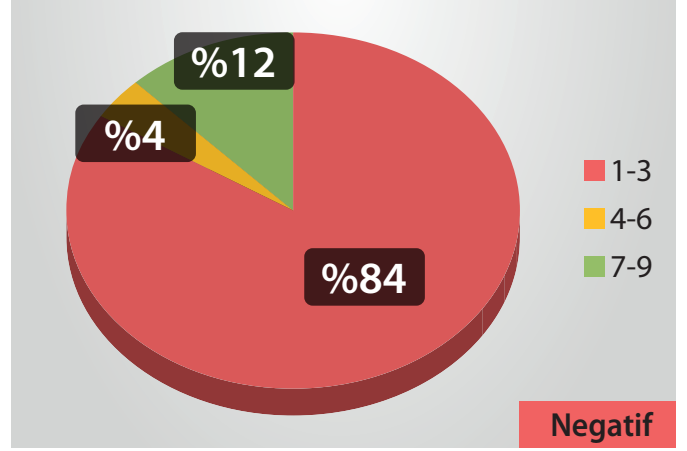
Şekil 5.3.22. Delphi: İkinci basamak / KBB'de cerrahi tedavi amacıyla 6-12 ay önce yapılmış olan BT'nin kullanılması kabul edilebilir mi?



Şekil 5.3.23. Delphi: İkinci basamak / KBB'de cerrahi tedavi amacıyla 1-3 yıl önce yapılmış olan BT'nin kullanılması kabul edilebilir mi?



Şekil 5.3.24. İkinci basamak / KBB'de cerrahi tedavi amacıyla, 3 yıldan daha önce yapılmış olan BT'nin kullanılması kabul edilebilir mi?



BT, rinosinüzitte tanı için temel modalite olmakla birlikte, hastalığın yaygınlığının prognozla denk olması beklenmez.<sup>527,534</sup> Nazal polipli (NP'li KRS) ve nazal polipsiz (NP'siz KRS) KRS için ameliyat edilen hastaların çok merkezli prospektif bir çalışmasında LMS, 1840 BT'de bir dizi parametre ile korele edilmiştir.<sup>558</sup> Beklendiği üzere bu çalışma, skor ne kadar yüksek olursa polip evresinin o kadar yüksek, ve ameliyatın da o kadar geniş olduğunu göstermiştir. Skor aynı zamanda semptom azalması (katsayı= 0,24, p=0,02), komplikasyon oranı (olasılık oranı (OR) 1,08, %95 GA 1,06-1,1) ve revizyon oranları (OR 1,03, %95 GA 1,001- 1,06) ile de korelasyon göstermiş, ancak SNOT-22 skorları ile korelasyon göstermemiştir. Bir başka çok merkezli geniş bir refrakter KRS hasta grubunda, düşük evre LMS'li hastalar yüksek evre LMS olanlarından önemli ölçüde farklılık göstermemiş, ve endoskopik sinüs cerrahisi sonrası iyileşme düzeylerinde herhangi bir farklılık görülmemiştir.<sup>559</sup> Buna karşın daha yakın tarihli bir çalışma, medikal tedaviye dirençli KRS'li 665 hastada preoperatif LMS'nin, SNOT-22'deki preoperatif ekstranasal ve rinolojik semptom şiddeti ile anlamlı bir korelasyon gösterdiğini ve LMS'nin cerrahi sonrası yaşam kalitesi (YK) sonuçlarının bir göstergesi olduğunu göstermiştir.<sup>560</sup> LMS, diğer hastalık şiddeti belirteçleri, cerrahinin doğası ve sonucu ile iyi korelasyon gösterdiğinden, "subjektif" semptom skorları için farklı bir yönü ölçmektedir. En önemli kıymeti hastalığın tanısının konması, hastalığın yaygınlığının belirlenmesi ve çalışmalar için dahil etme kriterleri sağlamasında yatmaktadır.

İnflamasyon paterni de önemli olabilir. Mukozal hastalığın merkezi bir radyolojik paterni olması, muhtemelen 'siyah halo' işareti olarak adlandırılan inhalan alerjen duyarlılığı ile ilişkilidir.<sup>194</sup> Tüm paranazal sinüslerde merkezde sınırlı değişikliklerle tanımlanan radyolojik patern, alerjik durum ile ilişkilidir, ve atopiyi %90,82 özgüllük, %73,53 pozitif prediktif değer, 2,16 pozitif olabirlik oranı ve 4,59 tanısıl OR ile tahmin etmiştir.

KRS'de neo-osteogenez derecesi gibi diğer radyolojik özelliklerin önemli prognostik değerleri olabilir.<sup>561-563</sup> Kemik kalınlığına göre sinüs BT'sinde bunu değerlendirmek için puanlama sistemleri geliştirilmiştir (Kennedy osteit skoru: 0-3;<sup>564</sup> Global osteit skorlama sistemi: 0-5).<sup>565</sup>

KRS'de BT görüntüleme birincil yöntemdir ancak normalde, uygun bir medikal tedavi süreci başarısız olana kadar<sup>1,566</sup> ve araya giren akut atak olmadan önerilmemektedir. Diğer çalışmaların, erken BT taramasının ampirik olarak verilen uzun antibiyotik kürleriyle karşılaştırıldığında daha uygun maliyetli olabileceğini düşündürdüğü ve hastalar tarafından tercih edildiği unutulmamalıdır.<sup>567-569</sup> Bu özellikle rinit veya atipik yüz ağrısı olan hastalar için geçerlidir<sup>504,570,571</sup> ve daha düşük radyasyon protokolleri ve/veya konik ışın BT var ise, daha kolay uygulanabilir.

Şimdiye kadar, BT ek radyasyon maruziyeti ile ilgili etik sorunlar nedeniyle bir sonuç ölçütü olarak kullanılmamıştır, ancak çok dedektörlü BT (MDBT) tarayıcıların teknoloji ve işleme yetenekleri gelişmeye devam etmiş, ve çekim süresini kısaltarak ve işlem sonrası teknikleri kullanarak görüntü kalitesini korurken, radyasyon dozunu azaltmışlardır.<sup>572,573</sup> Geçmişte dental görüntüleme için kullanılan konik ışın BT (KIBT), yüksek çözünürlüklü görüntüler üretmekte ve sinonazal görüntülemeye de kullanılmaktadır, ancak daha uzun çekim süresi, hareket artefaktına yakınlık, yumuşak doku ayırımının olmaması, sinonazal mantar hastalığında görülen hiperdensite gibi bazı patolojik detayların kaybı gibi bazı dezavantajlara neden olabilir.<sup>574</sup>

Bununla birlikte, düşük doz protokolleri kullanan ve dozu standart protokolden 10 kat daha düşük olarak 0,07 mSv'ye düşüren çok dilimli dedektör BT (MSBT) ile iyonlaştırıcı radyasyon önemli ölçüde azaltılmıştır.<sup>575</sup> Düşük doz protokollerinin anatomik doğruluktan ödün vermeden prosedür süresini önemli ölçüde kısalttığı gösterilmiştir,<sup>575</sup> ve bu da düşük doz protokollerini tedavi çalışmalarında objektif bir sonuç ölçütü olarak giderek daha çekici hale getirmiştir.<sup>576,577</sup>

### 5.3.5.2. Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi (HRQL) ölçütleri

#### 5.3.5.2.1. Gerekçe

Hasta beyanlı sonuç ölçütleri (HBSÖ'ler), hastaların yaşam kalitesine etkisi açısından hastalıklarının ciddiyetine ilişkin subjektif algılarını ölçmek üzere tasarlanmış, tanımlanan yöntemlere göre geliştirilmiş ve onaylanmış anketler veya araçlardır. Hastalığa özgü olabilirler veya küresel yaşam kalitesini



yansıtabilirler. Tanı aracı olarak tasarlanmamış olsa da, birçok HBSÖ normalde söz konusu hastalığı olan ve olmayanlar arasında ayırım yapar, ve birçoğu için 'normal' popülasyonun puanı tanımlanmıştır. Ancak, tekrarlanan ölçümler en çok HRQL'nin zaman içerisindeki değişimlerini, ve medikal veya cerrahi girişimlere yanıtı saptamak için kullanılırlar.

Sinüs cerrahisi hakkındaki ilk yayınlar, endoskopi veya radyolojik skorlar gibi klinisyenler tarafından derecelendirilen ölçümlere odaklanmasına rağmen, 90'ların ortasından bu yana semptom skorları ve HBSÖ kullanımı giderek artmaktadır, ve bu da tedavinin birincil hedefinin hastanın genel sağlığı ve yaşam kalitesinde düzelmeye sağlamak olduğunu yansıtmaktadır. KRS-ilişkili yaşam kalitesinin, hastanın tedavi seçenekleri hakkında karar vermesi ve ameliyat sonuçlarını tahmin etmesini yönlendirdiği gösterilmiştir.

### 5.3.5.2.2. Testler

Sağlık ilişkili yaşam kalitesini (HRQL) ölçen araçlar genellikle genel HRQL araçları ve hastalığa özgü olanlar olarak ikiye ayrılır.

Genel anketler, tüm sağlık koşullarında farklı fiziksel, psikolojik ve sosyal işlevsellik alanlarını ölçmek için tasarlanmıştır. Bu anketler, sağlıklı ve hastalıklı denekleri karşılaştırmak için kullanılabilir gibi, diğer hastalıklara kıyasla farklı hastalıkların hastaların genel sağlığı üzerindeki etkisini tahmin etmek için de kullanılabilir,<sup>578</sup> fakat aynı zamanda KRS hastalarında yaşam kalitesi ölçümü için de kullanılır.<sup>36,579-582</sup> EQ-5D, değişen KRS semptomatolojisine iyi yanıt verir.<sup>583</sup>

Hastalığa özgü anketler, belirli bir hastalıktan etkilenen farklı genel sağlık alanlarından oluşabilir, ancak aynı zamanda hastalığın spesifik semptomlarının şiddetini de ölçer. Bu tür anketler, hastaların hastalıkla ilgili yaşadıkları sorunları sorgularken, en sık görülen semptomları veya bozuklukları tanımlayarak geliştirilmiştir. Bu anketler hastalığın hem şiddetini hem de sıklığını ölçebilir. Spesifik anketler, genel HBSÖ'lere kıyasla hastalığı olanlar ve olmayanlar arasında daha iyi ayırım yapar, ve belirli bir hastalığın alanlarındaki bozulmaları ve etkileşimlerini, klinik uygulamaya uygun olacak şekilde daha iyi değerlendirir. Diğer hastalıklarla karşılaştırmak konusunda değerleri daha azdır.

### 5.3.5.2.2. ARS'de HRQL ölçütleri

Muhtemelen ARS'nin kendini sınırlayan doğası ve nispeten kısa sürmesi nedeniyle, ARS'de HRQL'yi değerlendiren çalışmalar ve geçerliliği kanıtlanmış ölçekler azdır. Başlangıçta KRS'li hastalar için geliştirilmiş olan RSSÖ-31 anketinin bir türevi olan SNOT-16'nın,<sup>584</sup> ARS'li hastalarında kullanım için geçerliliği kanıtlanmıştır. İç tutarlılık ve değişime duyarlılığının yüksek olduğu gösterilen anketin ortalama madde puanı 0-3, minimal klinik olarak önemli değişim (MCID) ise 0,5 olarak bildirilmiştir.

ARS tedavi çalışmaları farklı sonuçlar bildirmiştir, ancak genellikle "kür" oranlarını (aksi tanımlanmadığı sürece semptomların tam olarak gerilemesi olarak tanımlanır), veya yüz ağrısı, tıkanıklık, burun akıntısı, geniz akıntısı veya baş ağrısı gibi tek tek semptomları rapor etmişlerdir. Sonuçların raporlamalarındaki heterojenlik, bir meta-analiz yapılmasına olanak sağlamamıştır. ARS için belirlenmiş temel bir tedavi sonucu seti yoktur.

EPOS2020 yönlendirme grubu, akut rinosinüzit (ARS) tedavisi için bir YK ölçütünün önemli olup olmadığı konusunda net değildir (Şekil 5.3.25.).

EPOS2020 yönlendirme grubu, ARS'de genel bir sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi ölçütü için çok çeşitli olasılıkları ele almıştır. Bunlardan en popüler olanı SF36 olsa da, SF12 de önerilmiştir (Şekil 5.3.26.).

ARS'de spesifik bir rinolojik sağlık ilişkili yaşam kalitesi aracı kullanılacağına, EPOS2020 yönlendirme grubunun çoğu SNOT22'yi önermiştir (Şekil 5.3.27.).

### 5.3.5.2.3. KRS'de HRQL ölçütleri

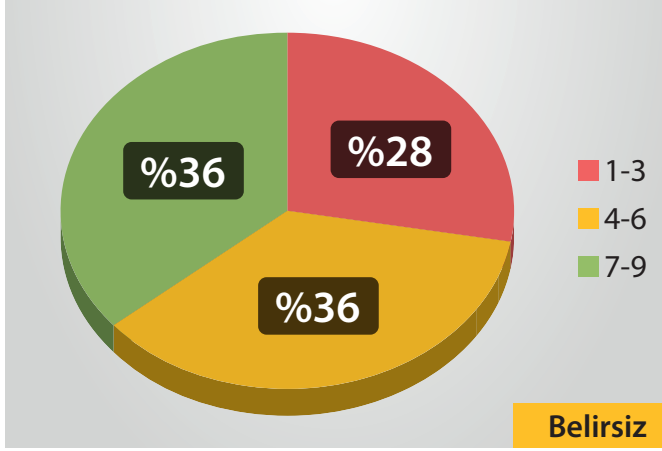
Kronik rinosinüzit (KRS) HRQL üzerinde önemli bir etkiye sahiptir ve rinolojik semptomlara ek olarak yorgunluk, uyku kalitesi, ağrı ve duygusal bozukluk (kayı ve depresyon, verimlilik ve sosyal işlevsellik gibi) gibi farklı HRQL alanlarını etkileyebilir.

Son dekatlarda birçok HRQL değerlendirme anketi geliştirilmiştir. En sık kullanılan HBSÖ'lerin temel özellikleri Tablo 5.3.5'te özetlenmiştir.

Kronik Sinüzit Anketi (KSA),<sup>585</sup> başlıca rinosinüzit semptomları, ağrı ve ilaç kullanımına ilişkin spesifik sonuçları şiddet ve süreye dayanan altı maddede değerlendirmiştir. Rinosinüzit Engellilik Endeksi (RSEE),<sup>586</sup> 3 alanda 30 soru içeren ve bazı genel soruları ele alan benzer bir HRQL anketidir. 1995 yılında geliştirilen Rinosinüzit Sonuç Ölçütü (RSSÖ-31),<sup>587</sup> 31 soruda yedi alanı değerlendiren bir HRQL anketidir. RSSÖ-31, 2002'de SNOT-20'ye indirgenmiş, ve ardından 2009'da SNOT-22 olarak modifiye edilmiştir. Sağlık ölçüm anketlerinin seçimi için konsensüs tabanlı standartlar kullanarak analiz edilen 15 KRS ilişkili HBSÖ'un yakın tarihli sistematik bir derlemesine göre, SNOT-22 artık KRS hastalarında HRQL bozukluğunun değerlendirilmesinde en uygun anket olarak görülmektedir.<sup>588</sup> SNOT-22, burunla ilgili alanında majör ve çoğu minör KRS semptomunun şiddet değerlendirilmesi ile birlikte uyku bozukluğu, duygusal/psikolojik ve kulak/yüz ağrısı alt alanlarında ek maddeler de içermektedir.<sup>588,589</sup> Hastalar 22 maddenin her birini 6 puanlık bir Likert ölçeğinde, 0 ile 5 arasında puanlar, toplam puan aralığı 0-110'dur. SNOT-22 skorları cinsiyet, sigara, astım ve psikiyatrik rahatsızlık gibi çeşitli demografik verilerden ve anksiyete ve depresyon dahil olmak üzere eşlik eden bozukluklardan önemli ölçüde etkilenmektedir.<sup>511,590,591</sup>

SNOT-22 anketi, Birleşik Krallık'ta, sinüs cerrahisi öncesi ve sonrasında takip edilen 3000'den fazla hastada yapılan, çok merkezli bir prospektif kohort çalışmasının verilerine dayanmaktadır ve geçerliliği 2009 yılında kabul edilmiştir.<sup>592,593</sup> SNOT-22 skorlarına göre 8-20 puanda "hafif", >20-50 puanda "orta" ve >50 puanda "şiddetli" olarak sınıflandırılabilir.<sup>594</sup> Birkaç yabancı dilde<sup>595-599</sup> ve çocuklar için<sup>600,601</sup> geçerliliği kabul edilmiş ve bazı çok merkezli kohort çalışmalarında<sup>36,590,602</sup> sonuç ölçütü olarak kullanılmıştır. KRS'li hastalarla karşılaştırıldığında sinojenik olmayan baş ağrısı olan hastaların ayırt edici SNOT-22 skor paternleri vardır. Alan 3 (Kulak/yüz) / alan 1 (Rinolojik) oranının 0,66'dan büyük olması güçlü bir negatif KRS prediktörüdür, ve hasta danışmanlığına yardımcı olmak ve olası gereksiz sinonazal terapötiklerin kullanımını sınırlamak için kullanılabilir.<sup>511</sup>

Şekil 5.3.25. Delphi: ARS tedavisi için, bir yaşam kalitesi ölçütü önemli midir?



Şekil 5.3.26. Delphi: Sağlıkla ilişkili genel bir yaşam kalitesi anketi kullanıyorsanız, ARS için hangisini kullanırsınız?

SF-36	9 (%36)
SF-12	5 (%20)
Kullanmıyorum	5 (%20)
EuroQOL	2 (%8) + 1 (%4) sadece araştırma için
Kısa biri (ör. NOSE)	1 (%4)
SF-36 veya SF-12 (genel değil, jenerik)	1 (%4)
ARS hastası görmüyorum	1 (%4)
SNOT-16	1 (%4)
GAÖ	1 (%4)
EVA	1 (%4)

Bazı katılımcılar birden fazla cevap vermiştir.

Şekil 5.3.27. Delphi: Sağlıkla ilişkili spesifik bir rinolojik yaşam kalitesi anketi kullanıyorsanız, ARS için hangisini kullanırsınız?

SNOT-22	12 (%48)
SNOT20	3 (%6)
Kullanmıyorum	3 (%6)
NOSE	1 (%4)
ARS hastası görmüyorum	1 (%4)
EVA	1 (%4)
Türü tanımlanmamış SNOT	1 (%4)

Tüm katılımcılar cevap vermemiştir.

Kronik hastalık durumunda HRQL'deki değişiklikler ile ilgili olarak, birçok hasta müdahale sonrası iyileşme yaşayabilir, ancak çoğunda da semptomlar devam edebilir. Tekrarlanan ölçümler HRQL'deki

değişimin zaman içinde izlenmesine olanak sağlar. Ayrıca, müdahalelerin etkinliğini analiz eden kohort çalışmalarını da kolaylaştırabilir. Bir birey veya popülasyon düzeyindeki değişimin klinik olarak önemli olup olmadığını belirlemek için minimal klinik olarak önemli değişim (MCID) kullanılabilir. Bu, bir hasta tarafından algılanabilir bir değişiklik olarak tespit edilebilen belirli bir sonuç ölçütündeki en küçük değişikliklerdir. MCID, birkaç farklı yöntem kullanılarak hesaplanabilir; büyük bir cerrahi kohortta ankraj temelli metodoloji kullanılarak, MCID'nin SNOT-22'de 8,9 puanlık bir değişiklik olduğu gösterilmiştir, tıbbi müdahale geçiren hastalar için MCID'in 12 olması önerilmiştir.<sup>603</sup> SNOT-22 alt alanları için puanlar da tanımlanmıştır.<sup>603,604</sup> "Başarı" için minimum bir eşik veya herhangi bir müdahale için yanıt oranı tanımlanmasına yardımcı olmak için kullanılabilir. MCID'nin bir sınırlaması, popülasyondan türetilen bir skor olması, ve algılanan fayda eşliğinin bireyler arasında değişebilmesidir. Bununla birlikte, bireyselleştirilmiş sonuç ölçütlerinin kullanımı karmaşıktır ve karşılaştırmalı çalışmaları engellemektedir. Çok sayıda sonuç ölçütü ve mevcut yayınlanmış literatürde ölçülen sonuçların heterojenliğine dayanarak, KRS'de sonuçları değerlendirmek için bir Çekirdek Sonuç Seti (ÇSS) önerilmiştir.<sup>605</sup> ÇSS, veri karşılaştırmaları ve gelecekteki meta analizleri kolaylaştırmak için gelecekteki çalışmalara dahil edilebilecek, standartlaştırılmış bir sonuç ölçütleri grubudur. KRS ÇSS için, dört alanda öğeler olması zorunlu olarak kabul edilmiştir: Hasta semptomları ve YK, hastalığın kontrolü, günlük aktiviteye etkisi, ve tedavinin kabul edilebilirliği ve yan etkiler. Halen HBSÖ'lerin hiçbiri KRS'nin istenen tüm yönlerini içermemektedir; SNOT-22 hastalık süresini veya ilaç kullanımını içermez. Güncel öneriler zaman içinde tekrarlanan SNOT-22, Lund-Kennedy (LK) endoskopik skorları ve sistemik ilaç veya cerrahi ihtiyacını, tedaviye uyum ve yan etkileri, semptom sıklığı hakkında ek bilgi ve normal aktivite gerçekleştirme yeteneği üzerindeki etkisini değerlendirmek üzere ilave soruların kullanımıdır (Tablo 5.3.6.).<sup>605</sup>

EPOS2020 yönlendirme grubu, KRS'nin yönetimi bir YK anketinin için önemli olduğu konusunda hemfikir (Şekil 5.3.28.).

EPOS2020 yönlendirme grubunun çoğunluğu tarafından KRS'de kullanılan genel sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi anketi SF36 olmasına rağmen, SNOT22 ve EQ-5D de popülerdi (Şekil 5.3.29).

EPOS2020 yönlendirme grubunun büyük çoğunluğu, KRS için spesifik bir rinolojik sağlık ilişkili yaşam kalitesi ölçütü kullanmaları gerektiğinde, SNOT22'yi kullanmıştır (Şekil 5.3.30.).

### 5.3.5.3. Nazal endoskopi

#### 5.3.5.3.1. Gerekçe

Nazal endoskopi, burun boşluğu, orta meatus, sfenetmoidal girinti ve postnazal boşluğun rinolojik incelemesinin önemli bir parçasıdır.<sup>450</sup> Ödem, püy ve/veya poliplerin tanımlanmasına, ameliyat sonrası sinüs boşluklarının değerlendirilmesine olanak tanır ve gerektiğinde postoperatif debridman veya mikrobiyolojik örneklemeyi kolaylaştırır.<sup>606</sup> Hem medikal hem de cerrahi tedaviye yanıtı değerlendirmek için kullanılabilir ve fotoğraf/video ile belgelemeye olanak sağlar. Hem personel hem de hastalar için yararlı bir eğitim aracıdır ve genellikle iyi tolere edilir.

Tablo 5.3.5. Kronik rinosinüzit için geçerliliği kanıtlanmış, hasta beyanına dayalı sonuç ölçütlerinin özellikleri.

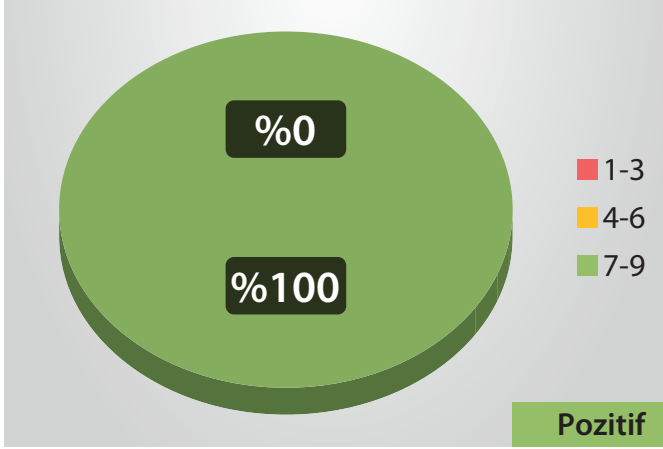
YK Ölçütü	Geliştirildiği Tarih	Tip	Geçerlilik çalışmasındaki hasta sayısı	Soru sayısı	Alan sayısı	Puan aralığı	Değerlendirilen Alanlar	Tamamlama dakikası	MCID
KSA	1995	HRQL	104	6	2	0-100	KRS semptomları; ilaç kullanımı	5	9,75
RSSÖ-31	1995	HRQL	142	31	7	0-155	Nazal; göz; kulak; uyku; genel; duygusal; fonksiyonel	15	
RSEE	1997	HRQL	87	30	3	0-120	Fiziksel; fonksiyonel; duygusal	5-10	10,35
SNOT-16	1999	HRQL	47	16	0	0-48	NA	5	
SNOT-20	2002	HRQL	102	20	0	0-100	NA	5	16,0
RSI	2003	Semptom skoru	322	20	3	0-100	KRS semptomları; ilaç kullanımı; iş ve sosyal	5	
RhinoQoL	2005	HRQL	49	17	3	0-100	Semptom şiddeti; rahatsızlık, etki skalası	7	3,8-6,1
RSTF	2007	Semptom skoru	201	14	0	0-140	NA	3	
SNOT-22	2009	HRQL	2803	22	0	0-110	Rinolojik; ekstrasnazal rinolojik; kulak/yüz; psikososyal; uyku	7	8,9
SNQ	2009	Sinuzit taraması	59	5	0	0-35	NA	<2	
DyNaChron	2012	HRQL	759	78	6	0-780	Burun tıkanıklığı; anterior rinore; posterior rinore; koku almada zorlanma; yüz ağrısı; öksürük	15	
QOD	2012	HRQL	102	25	3	0-57	Negatif yönler; pozitif yönler; sosyal yönler	7-10	2,6-8,6
DSS	2013	HRQL	48	6	2	0-32	Semptomlar; HRQL	<2	
EQ-5D	2015	Jenerik YK/ Sağlık durum faydası	350	15	5	0-100	Mobilite; özbakım; günlük aktivite; ağrı/rahatsızlık; anksiyete/depresyon	<2	
SCT	2015	KRS-spesifik kontrol	50	4	3	0-16	Semptomlar; üretkenlik; kurtarma ilacı kullanımı	1	

Veriler Rudmik ve ark. 2015'den<sup>588</sup> alınmıştır. **KSA**, Kronik sinüzit anketi; **KRS**, kronik rinosinüzit; **DSS**, Hastalık şiddet skoru; **DyNaChron**, Dysfonctionnement Nasal Chronique Questionnaire; **EQ-5D**, EuroQoL Beş boyutlu anket; **HRQL**, sağlık ilişkili yaşam kalitesi; **NA**, mevcut değil; **QOD**, olfaktor hastalık anketi; **YK**, yaşam kalitesi; **RhinoQoL**, Rinosinüzit yaşam kalitesi anketi; **RSEE**, rinosinüzit engellilik endeksi; **RSI**, Rinosinüzit şiddet anketi; **RSSÖ-31**, 31-maddeli rinosinüzit sonuç ölçütü; **RSTF**, Rhinosinusitis Task Force; **SNOT**, Sinonazal Sonuç Testi; **SCT**, Sinonasal Kontrol Testi; **SNQ**, Sinonazal 5-maddeli anket.

Tablo 5.3.6. Çekirdek Sonuç Seti.

Alan	Madde	Önerilen ölçüm aracı
Hastaların bildirdiği semptomlar ve YK	Toplam semptom şiddeti Semptomların sıklığı Semptomların süresi Tedavi etkisi süresi Koku alma Burun akıntısı (anterior veya posterior) Burun tıkanıklığı/blokaj/konjesyon Hastalığa özgü yaşam kalitesi	SNOT-22 zaman içerisinde tekrarlanır Semptomların sıklığına yönelik ek sorular gerekli
Hastalık Kontrolü	Hastalığın genel kontrolü Ameliyat ihtiyacı Endoskopik görünümler (sekresyon varlığı/kalitesi, polip boyutu, ödem, kabuklanma ve inflamasyon varlığı)	Sistemik ilaç ihtiyacı (steroid veya antibiyotik) Cerrahi ihtiyacı Lund-Kennedy skoru
Günlük aktivite üzerine etkisi	Normal aktiviteleri yapabilme Tedaviye uyum	SNOT-22 (veya spesifik üretkenlik ölçütleri) Uyum ve yan etkilerin ölçümü
Tedavinin kabul edilebilirliği ve yan etkileri	Tedavinin kabul edilebilirliği Tedavinin yan etkileri (medikal ve cerrahi dahil)	

Şekil 5.3.28. Delphi: KRS tedavisi için, bir YK ölçütü önemli midir?



Şekil 5.3.29. Delphi: Sağlıkla ilgili genel bir yaşam kalitesi ölçeği kullanıyorsanız, KRS için hangisini kullanırsınız?\*

SF-36	12 (%48)
SNOT-22	6 (%24)
EQ-5D	6 (%24)
SF12	4 (%16)
Hiçbiri	1 (%4)
GAÖ	1 (4%)

\*Bazı kişiler birden fazla seçeneği işaretlemiştir.

Şekil 5.3.30. Delphi: Sağlık ilişkili spesifik bir rinolojik yaşam kalitesi ölçeği kullanırsanız, KRS için hangisini kullanırsınız?\*

SNOT-22	21 (%84)
SNOT-belirtilmemiş	2 (%8)
KRS-PRO	1 (%4)
SNOT20	1 (%4)
RSEE	1 (%4)
GAÖ	1 (%4)

\* Tüm katılımcılar cevap vermemiştir.

### 5.3.5.3.2. Test

Standart üç geçişli rijid nazondoskopi ilk olarak 4 mm 30 derecelik endoskoplara tarif edilmiştir, ancak bunun yerine 2,7 mm'lik bir endoskop ve/veya sıfır derece bir endoskop ile kullanılabilir.<sup>607</sup> Hasta dik olmalıdır ve gerektiğinde topikal dekonjestan / anesteziye sprey kullanılabilir. İlk geçiş burun tabanı boyunca nazofarenkse yapılır; genel anatomi, septum, alt konkalar ve burun mukozasına bakılır. İkinci geçiş, alt konkanın üzerinde orta meatustan geçerek orta konkanın medialinden sfenoetmoidal resese doğru devam eder. Üçüncü geçiş, endoskop çekilirken, mümkün olduğunda lateral olarak orta meatusa yapılır. Bunun yerine fleksible endoskoplar kullanılabilir ve özellikle larenks ve farenksin de değerlendirilmesi gerektiğinde yararlıdır, başka ek prosedürler yapılamaz.<sup>608</sup>

Endoskopi, tek başına anterior rinoskopi ile karşılaştırıldığında, tanı doğruluğunu %69,1-85'e kadar artırır.<sup>609,610</sup> Oldukça spesifik, bazı çalışmalar %95'e varan spesifiklik bildirmektedir.<sup>567,609,611</sup> %30 ila %73 arasında değişen daha az sensitiviteye sahiptir.<sup>609,610</sup> Lund-Kennedy sistemi ve bunların modifikasyonları gibi çeşitli endoskopik skorlama sistemleri tarif edilmiştir.<sup>612-614</sup> Değerlendiriciler arası güvenilirlik değişkendir, değerlendiriciler arası anlaşma iyi olmasına rağmen, incelemenin bazı yönleri yüksek puan alırken diğerleri daha az puan verir, ancak toplam değerlendiriciler arası uyum iyidir.<sup>615</sup>

Yakın zamanda yapılan sistematik bir derleme, paranazal sinüs bilgisayarlı tomografisi (BT) ile uyumlu kronik rinosinüzit (KRS) tanısında nazal endoskopinin doğruluğunu analiz etmiştir. 16 gözlemsel veya retrospektif çalışma dahil edilmiş ve endoskopi ile BT arasında KRS tanı doğruluğu açısından yüksek bir korelasyon bulunmuştur [ $r=0.85$ ; %95 güven aralığı (GA) (0,78-0,94),  $p<0,0001$ , I2 77). Duyarlılık ve özgüllük sırasıyla 0,73 [%95 GA (0,58-0,83)] ve 0,77 [%95 GA (0,69-0,85)] olarak raporlanmıştır. Lund – Kennedy endoskopik skor eşiği  $\geq 2$  kullanan çalışmaların bir alt grup analizinde, özet eğrisinin altındaki alan 0,881, ve duyarlılık ve özgüllük sırasıyla 0,84 [%95 GA (0,78-0,93)] ve 0,79 [%95 GA (0,37-0,96)] olarak bulunmuştur.<sup>616</sup>

Sonuç olarak: nazal endoskopi rinolojik muayenenin önemli bir parçasıdır ve KRS'li hastalarda sinüslerin BT taraması ile korelidir.

### 5.3.5.4. Alerji testi

#### 5.3.5.4.1. Gerekçe

KRS'de alerjinin potansiyel rolü 5.1.2.1'de tartışılmıştır.

#### 5.3.5.4.2. Test

Rutin klinik uygulamada duyarlılık, deri prick testi (DPT) veya serum spesifik IgE ile ölçülebilir.<sup>450</sup> Aero-alerjenlere duyarlılık ile alerjik rinit arasındaki farkın farkedilmesi önemlidir. Aero-alerjenlere karşı duyarlılıkların toplam miktarının yaklaşık %60'ı klinikle uyumludur.<sup>617</sup> Alerjene bağlı olarak, pozitif DPT reaksiyonlarının (endurasyon boyutu  $\geq 3$  mm), %40'ından (hamamböceği) %87-89'una (çim, akar) kadarı, hastanın ilgili alerjene maruz kaldığında kendisi tarafından belirtilen klinik semptomlarla ilişkilidir. Test edilen 18 alerjenden 17'sinde daha büyük endurasyon boyutları ile alerjik semptom riski anlamlı şekilde artmıştır.<sup>618</sup>

KRS tanısında istisnai durumlarda, özellikle mesleki alerjiler söz konusu olduğunda, nazal veya konjunktival alerjen provokasyonu ile alerji testi yapılabilir.<sup>619</sup> Nazal alerjen provokasyon testleri burun deliğine püskürtülen alerjen çözeltisinin doğrudan uygulanmasıyla, veya alerjen provokasyon odasında alerjenin solunmasıyla yapılabilir. Alerjenin daima aynı tarzda uygulandığı cilt testlerinden farklı olarak burun provokasyonları, doğrulanmış bir alerjik yanıtın sorumlu alerjen dozunun araştırılmasına dayanır ve düşük alerjen dozundan başlayarak ve yanıt ulaşılan kadar dozu artırılır. Çeşitli kılavuzlarda nazal alerjen provokasyon testlerinin standardizasyonu yayınlanmıştır, bunların en sonuncusu 2018'de yayınlanan EAACI pozisyon belgesidir, alerjene pozitif yanıtı kanıtlamak için standart uygulama ve sonuç

ölçümleri önermektedir.<sup>620</sup> Konjunktival provokasyon testi de hedef organda alerjik yanıtı kanıtlamak için bir seçenektir, çünkü göz sıklıkla alerjene yanıtta yer alır.<sup>621</sup> Konjunktival provokasyon testinin tanısıl etkinliği, hastanın doğal maruziyette oküler semptomları olup olmadığına bakılmaksızın, ev tozu akarı ile burun provokasyonunun standart bir referans olarak kullanıldığı bir çalışmada, %89 idi.<sup>622</sup>

İn vitro alerji tanısı esas olarak hava ile yayılan alerjenlere spesifik serum IgE'nin tespit edilmesine dayanır, DPT sonuçlarını ve klinik semptomların varlığını doğrulayabilir. Diğer in vitro yöntem bazofil aktivasyon testidir. İn vitro yöntemler, hastaların aldığı antihistaminikler ile ilaç tedavisinden etkilenmez, alerjenlere karşı sistemik reaksiyon riski yoktur, ve DPT'den ve burun veya konjunktival uyarımdan sonra görülen yan etkilere neden olmadıkları için, hastalar için daha konforludur. Bu, çocuklarda alerji tanısı için çok önemlidir.

Serum spesifik IgE genellikle DPT sonuçları ile koreledir, ve bu korelasyon daha şiddetli semptomları ve daha yüksek toplam IgE serum konsantrasyonu olan hastalarda daha güçlüdür. Bununla birlikte, DPT serumdaki spesifik IgE'den daha duyarlıdır ve çoğu çalışmada DPT, sIgE'nin tanısıl doğruluğunu test ederken standart bir referans olarak kullanılır. Ticari olarak temin edilebilen spesifik IgE tahlilleri tamamen uyumlu değildir ve farklı tahlil ve alerjen üreticilerinin testleri, duyarlılık ve özgüllük açısından da farklılık gösterebilir.<sup>623</sup> Farklı şirketler, birçok alerjenin test edilmesi gerekiyorsa, hızı arttırmak ve tanı maliyetini azaltmak için spesifik IgE'ye ait tanısıl paneller üretmektedir. Bu tür karışım panelleri en sık olarak havayla taşınan alerjenler için kullanılmaktadır, ve duyarlılıkları ve özgüllükleri orta ila yüksek arasında olabilir (sırasıyla 70,8 ve 90,7).<sup>624</sup> Mevcut EU düzenlemelerinin DPT veya ICT için ticari olarak mevcut teşhis alerjenlerinde bir azalmaya neden olması olası olduğundan, bunlar gelecekte muhtemelen daha da önem kazanacaktır.<sup>625</sup> Bu, daha geniş bir in vitro IgE tanı paneline geçiş hızlandıracaktır. İn vivo moleküler tanının daha da geliştirilmesi, Bileşenle Çözülmüş Tanı Testi (component resolved diagnosis – CRD) ile beklenmektedir. CRD, alerjik reaksiyondan sorumlu alerjen moleküler bileşenlerini tanımlanmasını sağlar. Çapraz reaktiviteye atfedilebilen alerjen maruziyetinden kaynaklanan klinik semptomların ayırt edilmesinde yardımcı olabilir.

Total serum IgE, alerjik rinit tanısında çok değerli değildir ancak anti-IgE tedavisi için uygun hastaları ayırt etmede yararlı olabilir. Kronik ürtiker ve astımda total serum IgE düzeyleri ve bunların değişimleri, omalizumab tedavisine yanıtı öngörmektedir.<sup>626,627</sup>

Bazofil aktivasyon testi (BAT), alerjen ve spesifik IgE varlığında bazofil aktivasyonunu tespit eden, akış sitometri bazlı bir IgE fonksiyonel testidir. BAT, yüksek afiniteli IgE reseptörüne (FcεRI) bağlı IgE antikorlarının çapraz bağlanması nedeniyle aktive edilen bazofil yüzeyi üzerindeki aktivasyon belirteçlerinin ekspresyonunu ölçer. Tip I aşırı duyarlılık reaksiyonuna yol açan koşulları taklit eder. KRS'de alerji tanısında BAT kullanımı sınırlıdır.

Özetlemek gerekirse, DPT ile desteklenen klinik öykü, kabul edilebilir duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu için, bir süre için üst hava yolu alerjisi tanısının altın standardı olarak kalacaktır. Moleküler in vitro tanıdan beklenen gelişmeler, daha geniş bir

alerjen panelinde daha hızlı tanı sağlayan gelişmiş teknoloji sayesinde trendi değiştirebilir. Öte yandan, tanısıl alerjen ekstraları veya moleküllerinin mevcudiyeti ile ilgili komplikasyonlar da tanısıl tercihi in vitro tanıya doğru değiştirebilir. Teşhis edilmesi zor vakalarda, burun ve konjunktival provokasyonlar in vivo prosedürler olarak kullanılır ve bir in vitro prosedür olarak BAT, kesin tanı koymaya yardımcı olabilir, ancak KRS tanısında bu testler nadiren gereklidir.

### 5.3.5.5. Kokunun değerlendirilmesi

#### 5.3.5.5.1. Gerekçe

KRS hastalarının %60 ila 80'inde koku kaybı bildirilmiştir.<sup>463,467</sup> Koku bozukluğu, NP'li KRS hastalarında anlamlı şekilde daha kötüdür ve koku kaybı, nazal polip dokusunda (NP'siz KRS fenotipinde gösterilmemiştir) daha yüksek eozinofilik inflamasyon ile ilişkilidir.<sup>628</sup> Nazal poliplerin yanı sıra astım, N-ERD, önceki cerrahi ve yaş, daha fazla koku kaybı için predispozan faktörler olarak gösterilmiştir.<sup>465,629</sup>

#### 5.3.5.5.2. Testler

Koku bozukluğu, KRS hastalarını koku bozukluğunun şiddetiyle ilgili olarak farklı açılardan, rinit veya diğer inflamatuvar sinonazal hastalıklardan değişik şekilde etkileyen bir semptomdur.<sup>470</sup> Artan koku kaybı ve daha az dalgalanma, sinonazal hastalığın artan şiddeti ile ilişkilidir. Bu nedenle koku duyusunu KRS hastalarında hem öznel hem de nesnel olarak değerlendirmek önemlidir. Genellikle koku bozukluğunun tam olarak farkında olmadıklarından, veya en azından koku kaybının şiddetini tahmin edemedikleri için, bu bozukluğu objektif olarak değerlendirmek için koku testlerinin kullanılması önerilir.<sup>450,630,631</sup> Testler ayrıca KRS hastasının takibinde antiinflamatuvar veya cerrahi tedavinin sonuçlarını izlemek için de yararlı olabilir. Birçok koku testi mevcuttur, ancak çok azı, özellikle KRS hastalarında, son on yıllar boyunca çok sayıda gözlemlenilen düzenli olarak kullanılmaktadır veya uygun şekilde geçerliliği kanıtlanmıştır.<sup>463</sup> En yaygın olarak kullanılanlar Kuzey Amerika UPSIT,<sup>629</sup> kısa versiyonu (SIT, B-SIT) ve Avrupa Sniffin'Sticks'tir.<sup>632</sup> Çok sayıda başka test mevcuttur.<sup>449</sup> Dünya çapında kullanılan testlerin çoğu, saf tanımlama testleri (ör. UPSIT), veya tanımlama testlerinin koku ayırımı ve koku alma eşliği ile tamamladığı kompozit testlerdir (ör. Sniffin'Sticks genişletilmiş versiyonu). Aynı zamanda yapıldıkları zaman açısından (4-25 dakika) önemli farklılık gösterirler, bu da esas olarak test edilen madde ve boyut sayısına bağlıdır.<sup>633</sup> Bu testlerin çoğu için test-tekrar test güvenilirliği yüksektir, ve test setlerinin maliyeti aşağı yukarı aynıdır.<sup>634,635</sup> Tüm tanımlama testlerinde, çok sayıda farklı test olmasının ana nedeni olan kültürel farklılıklar vardır. Son zamanlarda, kültürel olarak tarafsız, evrensel olarak kullanılabilir koku testleri ile, bunun üstesinden gelmek için ilerlemeler kaydedilmiştir.<sup>636</sup> Bununla birlikte, koku bozukluğundan şikâyet eden ve KRS'den şüphelenilen semptomları olan hastada, koku alma değerlendirmesine yönelik tanısıl yaklaşım, aynı zamanda, inflamatuvar koku alma kaybının potansiyel nedenleri arasında ayırım yapabilen rijit burun endoskopisini de içermelidir. Endoskopide saptanan polip varlığı veya endonazal tümör koku bozukluğunu açıklamaya yardımcı olabilir veya koku bozukluğu

sadece obstrüksiyon veya inflamasyona bağlı olabilir. Bununla birlikte, duyuşal epitelin burun inflamasyonundan etkilenmesi nedeniyle, kesin etioloji ve koku bozukluğunun seviyesi karışık olabilir, ve her zaman tek başına inflamasyon, mekanik obstrüksiyon veya tekrarlanan inflamasyon nedeniyle koku alma epitel hasarına bağlı olmayabilir. Eğer subjektif ve psikofiziksel koku kaybı düzeyi endoskopik bulgu ile uyumlu değilse bu, endoskopide görülmeyen sinonazal veya kafa tabanından kaynaklanan tümör şüphesini artırabilir. Böyle bir şüphe, kafa tabanı ve beynin BT ve MRG görüntülemesi yapılmasını gerektirir, ve koku alma şikâyeti varsa, endoskopiden bağımsız olarak psikofiziksel test yapılması gerekir. MRG veya BT ile görüntüleme, hipofiz tümörleri ve anevrizmaları dışlayabilir, ve doğuştan koku kaybında azalmış olfaktör bulbus hacmini ve azalmış koku sulkus derinliğini tespit edebilir.<sup>637-639</sup> Parosmi ile ilgili olarak, farklı çalışmalar MRG ve fonksiyonel MRG taramalarında morfolojik<sup>640,641</sup> ve fonksiyonel farklılıkları işaret etmektedir.<sup>642</sup> Bununla birlikte, bazı anketler dışında tek bir hastada koku bozukluğunun varlığını güvenilir bir şekilde değerlendirmek için henüz başka bir araç bulunmamaktadır.<sup>643</sup>

Koku testleri eşik (liminar), ve eşik üstü (supraliminar) testlere olarak sınıflandırılır.<sup>644</sup> Eşik testlerinde denekler test edilen koku verici maddenin minimum konsantrasyonunu tespit eder. Bu tür testlerde en yaygın olarak koku maddesi olarak fenil etil alkol ve n-butanol kullanılır, ancak herhangi bir madde için de yapılabilir. Normal kokusu olan bir kişi için tespit eşiği testindeki test süresi yaklaşık 15 dakikadır, bu süre koku bozukluğu kişiler için daha düşük olma eğilimindedir. Test, birkaç kez teyit edilmesi gereken minimum algılanan konsantrasyona ulaşılan kadar, düşük konsantrasyonlarla başlanıp, kademeli artışlarla devam edilerek yapılır. Daha az kullanılan bir eşik testi tipi, algılama eşiğinin kokunun tanınması ile birleştirildiği, tanıma eşik testidir. Koku ayırımı testi, ikisi aynı ve üçüncüsü farklı olan üç koku uyarımıyla muayeneyi içerir ("farklı olanı bul" ilkesi). Test yapılan kişi, setteki farklı kokuyu tanımalıdır. Eşik testleri, daha yüksek eşik konsantrasyonuna sahip hastaların eşik üstü testlerde hala iyi performans gösterebileceği KRS'li hastalarda yararlı olabilir. KRS ile ilişkili koku bozukluğu için düşük eşik, ancak normal eşik üstü skorları olan bir test sonucu modeli olan Sniffin'Sticks gibi kompozit testlerin puanları, oldukça tipik şekilde tanımlanmıştır.<sup>644,645</sup>

Eşik üstü testler eşik testinden çok daha yaygın olarak kullanılır, ve eşikten çok daha yüksek konsantrasyonlarda farklı kokuların tanımlanmasına dayanır.

Bu testler genellikle koku veya trigeminal yanıtı uyaran farklı kokulardan oluşan bir panel olarak geliştirilir. Koku panelleri 8-40 koku içerir ve bazı testlerde her iki burun deliğine de uygulanır. Zaman tüketimi öncelikle paneldeki koku sayısına bağlıdır ve 4 ila 30 dakika arasında değişir. Test edilen denekler kokuyu zorunlu seçim yanıtıyla tanır.<sup>646</sup> Muayene eden kişi deneği, test edilen deneğe sunulan ve yanıt olarak sunulan çeşitli tanımlayıcılar arasından doğru kokuyu tanıması gereken bilinen bir dizi koku uyarını ile test eder. Muayene eden kişi, sunulan kokuya bir cevap olarak genellikle 3-4 farklı çeldirici sunar ve test edilen kişiden tek bir yanıt seçmesini ister. Koku testi kültürel olarak ayarlanmalıdır, bu da test edilen paneldeki kokuların test edilecek nüfusun büyük

çoğunluğu tarafından tanınması gerektiği anlamına gelir. Koku testlerinden sadece birkaç liminar ve supraliminer testleri entegre eder (Sniffin'Sticks tam sürüm, Connecticut Chemosensory Klinik Araştırma Merkezi Testi, Barcelona Koku Testi-24, T&T olfaktometre).<sup>647-649</sup>

Birkaç çalışma, aynı bireylerde (normal ve hiposmik) farklı koku testlerinin sonuçlarının uyumluluğu veya korelasyonunu test etmiştir. Bu çalışmalar farklı testlerle elde edilen sonuçların uyumluluğunu onaylamaktadır. Yaygın olarak kullanılan Avrupa testleri, test edilen kişileri anosmik, hiposmik ve normosmik kategorilere ayırmayı başarmıştır, hiposmik grup içindeki bazı tutarsızlıklar bulunmasına rağmen, tüm testler anosmik ile normosmik ayırımını gayet iyi yapabilmıştır.<sup>650</sup> On ya da yirmi yıl öncesine kıyasla, çok iyi onaylanmış ve yaygın olarak kullanılan psikofiziksel testler mevcuttur.<sup>651,652</sup> Genel olarak, kullanılan test ne kadar iyi olursa, tek bir hasta için elde edilen bireysel bir test puanının değerinin de daha anlamlı olduğu kabul edilmektedir. Bu nedenle, mümkün olduğunda standart psikofiziksel testlerle test yapılması ve yeterli miktarda koku kullanılması önemlidir.

Daha az sayıda test kokusu, maliyet ve harcanan zamanı azaltabilir. Bununla birlikte, normatif verilerin dağılımına dayanarak, belirli bir güvenilmezlik derecesi gösterir. Bu tür kısa testler sadece tarama amacıyla kullanılmalıdır.<sup>653,654</sup>

Tanımlama testleri sadece iki nedenden ötürü daha önce açıklanan zorla seçim paradigmasıyla kullanılmalıdır: hiposmik öznelere daha iyi performans gösterir ve potansiyel olarak hasta numarası yapılmasını veya durumu olduğundan daha şiddetli gösterme ile ilgili ipuçları verir.

Retronazal test, test aroması testine yakın şekilde, koku ve tat testini birleştirir. Bu tür testlerde test maddeleri transoral olarak veya dil üzerinde uygulanır. Retronazal koku alma poliplit KRS'de ortonazal koku almaya kıyasla genellikle daha iyi korunur.<sup>476</sup> Retronazal koku alma, inflamasyonla ilişkili olası koku bozukluğu için ek bilgi verebilir. Birçok rapor yayınlanmış olmasına rağmen, henüz piyasada mevcut bir retronazal test mevcut değildir. Bununla birlikte, son zamanlarda kendi kendine yapılan bir retronazal test için Avrupa'dan bir girişimi olmuştur.<sup>655</sup>

Koku fonksiyonunun objektif ölçümü, koku olayı ile ilişkili potansiyellerle yapılabilir. Bu teşhis aracı, belirli bir koku alma uyarıcısına ve dolayısıyla şüpheli anozmiye karşı kokuya spesifik beyin tepkilerinin olmadığını teyit edebilir. Ancak, OERP'ler rutin çalışmanın bir parçası değildir ve zaman alıcıdır. Kullanımları büyük ölçüde tıbbi araştırma ile sınırlıdır.

EPOS2020 yönlendirme grubu, KRS ve anormal endoskopi bulguları olanlarda ilk muayenede bir koku testi yapılmasının gerekli olup olmadığı konusunda net değildi (Şekil 5.3.31.).

KRS semptomları olan, endoskopide normal mukoza olanlarda KBB / ikinci basamağa ilk başvuruda bir koku testi yapmak gerekli değildir. (Şekil 5.3.32.).

EPOS2020 yönlendirme grubu, uygun medikal veya cerrahi tedavinin başarısız olmasından sonra semptomları devam eden ve endoskopide anormal mukozası olan KRS'li hastalarda bir koku testi yapılmasının gerekli olup olmadığı konusunda net değildi (Şekil 5.3.33.).

### 5.3.5.6. Nazal hava akımı ve açıklığın objektif ölçümleri

#### 5.3.5.6.1. Gerekeçe

Kronik rinosinüzit, kronik burun tıkanıklığı ile karakterizedir ve KRS'deki HRQL bozukluğu sıklıkla uyku bozukluğu ve kronik yorgunluk ile ilişkilidir.<sup>656</sup> Diğer yandan, diğer üst solunum yolu hastalıkları, büyümüş adenoid (burun tıkanıklığı, koku bozuklukları) ve laringofarengal reflünün (geniz akıntısı, kronik öksürük) KRS ile örtüşen semptomları vardır. Burun tıkanıklığı, uyku bozuklukları ve laringofarengal reflüde üst hava yollarının araştırılması, bu hastalıkları ve komorbiditelerini ayırt etmeye yardımcı olabilir.

#### 5.3.5.6.1. Nazal açıklığın değerlendirilmesi

Nazal açıklık, nazal endoskopinin yanı sıra (bkz. 5.3.5.2.) nazal inspiratuar tepe akımmetri (PNIF), (aktif anterior) rinomanometri (AAR) ve akustik rinometri (AR) ile objektif olarak değerlendirilebilir. Tüm bu yöntemler yıllardır standartlaştırılmıştır ve sonuçları nazal açıklığın subjektif hissi ile koreledir.<sup>450,657-660</sup>

Daha yeni yöntemler, şu anda esas olarak araştırma amaçlı<sup>661-664</sup> kullanılan, hesaplamalı akışkanlar dinamiğidir.<sup>661</sup>

Farklı testler, rinolojide tanılama araçları hakkındaki Avrupa Durum Raporu'nda kapsamlı şekilde tartışılmıştır.<sup>450</sup>

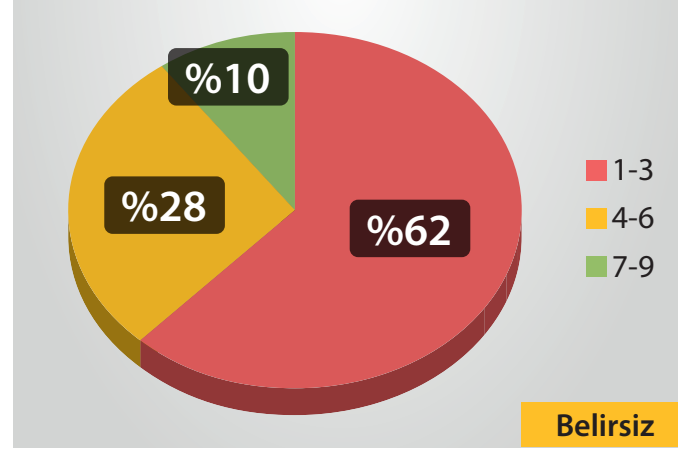
Nazal açıklık ölçümü için en basit objektif yöntem, nazal inspiratuar tepe akımmetridir.<sup>665-668</sup> Maksimum inspirasyon sırasında burun deliklerinden birini veya her ikisini aynı anda ölçer, ve üç denemenin en iyisi, burun açıklığının objektif ölçümü olarak alınır. Bu test en iyi subjektif nazal açıklık,<sup>669,670</sup> FESC sonrası ve YK ile<sup>645</sup> koreledir. PNIF ve AAR, sağlıklı denekleri patolojik olanlardan ayırt etmek için benzer ve önemli bir güce sahiptir.<sup>671,672</sup> PNIF ayrıca AR ile de iyi koreledir.<sup>673</sup> Bunun yanı sıra bu yöntem, egzersiz,<sup>674</sup> aspirin<sup>675-677</sup> veya alerjen provokasyonu<sup>620</sup> gibi gerçek hayat maruziyetlerini ölçmesi açısından en ucuz ve en işlevsel olma avantajına sahiptir. PNIF yönteminin zayıflığı, burun tıkanıklığının en dar noktasını (akustik rinometri gibi) bulamamasıdır. Ayrıca, sadece maksimum hava akışında meydana gelebilecek burun valfinin çökebilirliğinden de etkilenir.

Objektif havayolu testi, KRS'li hastalarda tanı aşamasında<sup>678,679</sup> ve tedavi değerlendirmesinde<sup>670,680-682</sup> burun açıklığını değerlendirmek için kullanılmaktadır.

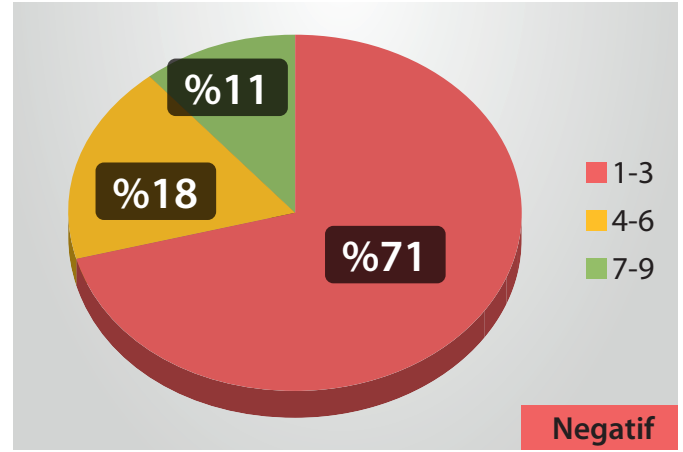
#### Anahtar noktalar | EPOS 2012'den bu yana ne yenilikler var?

- Koku alma fonksiyonunun kendi kendine değerlendirmesi güvenilir değildir. Olfaktör semptomlar sadece öykü ile değil, psikofiziksel koku testi ile de değerlendirilmelidir.
- Bu test puanları, koku alma eksikliğinin boyutunu objektif olarak değerlendirir ve takip için değerlidir (postoperatif, olası mediko-legal sorunlar).
- Birçok standardize test mevcuttur ve kendi kendine yapılan testler yerine tercih edilmelidir.

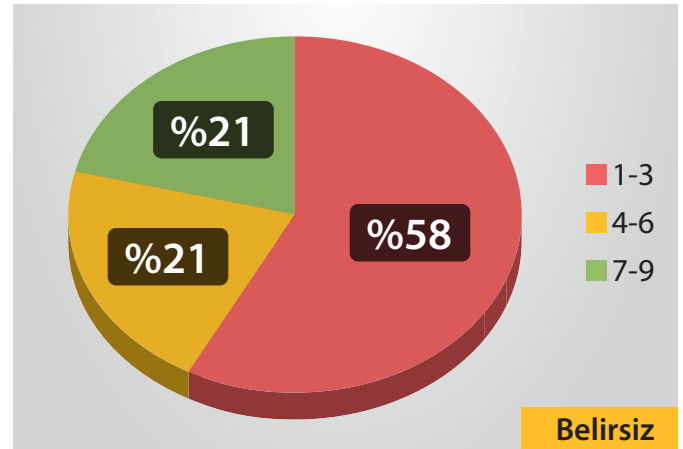
Şekil 5.3.31. Delphi: KBB ikinci basamağa ilk başvuruda, KRS'yi ileri derecede düşündüren semptomlar var ve endoskopide mukoza anormalse, koku testi yapmak gerekli midir?



Şekil 5.3.32. Delphi: KBB ikinci basamağa ilk başvuruda, KRS'yi ileri derecede düşündüren semptomlar var ancak endoskopi normalse, koku testi yapılması gerekli midir?



Şekil 5.3.33. Delphi: KBB ikinci basamakta uygun medikal veya cerrahi tedavi başarısız olduktan sonra, semptomları devam eden ve endoskopisi anormal olan KRS'de, bir koku testi yapmak gerekli midir?



### 5.3.5.7. Histopatoloji testleri

#### 5.3.5.7.1. Biyopsiler

##### 5.3.5.7.1.1. Gerekçe

Taniyi doğrulamak, inflamatuvar hastalığın endotiplenmesine yardımcı olmak ve araştırma amaçlı.

Ezilmemiş ve analize uygun doku sağlamak.

Ayırıcı tanıyı (inflamasyon, solunum epitelyal adenomatoid hamartomu (REAH), enfeksiyon, granülom / vaskülit, tümör) araştırmak.

Olası etiyolojik veya patojenik mekanizmaları (inflamasyonun tipi ve şiddeti, hücresel bileşim, örneğin eozinofiller, bakteriyel ve fungal elementler) doğrulamak.

İlişkinin doğasını belirlemek, ör. invaziv veya invaziv olmayan mantar.

Olası tedavileri yönlendirmek ör. biyolojik ajanlar.

##### 5.3.5.7.1.2. Teknik

Nazal biyopsiler lokal anestezi altında poliklinikte, veya ameliyathanede yapılabilir.<sup>450</sup> Seçim, biyopsinin alınma nedeni ve gerekli biyopsinin büyüklüğü gibi bir dizi faktöre bağlıdır. Araştırma amacıyla yapılan biyopsi kolayca, ağrısız ve minimum komplikasyon oranıyla yapılmalıdır. Klinik teşhis için yeterli örnek boyutuna olan ihtiyaç, hastaya göre dengelenmelidir. Biyopsinin cerrah ya da hemşire tarafından ezilmemesi önemlidir. Bu, özel Fokkens forsepsler<sup>683</sup> veya delikli forsepsler<sup>684</sup> ile, veya ameliyathanede makasla<sup>685</sup> elde edilebilir. Araştırma amaçlı küçük alt konka biyopsileri lokal anesteziyle alınabilir.<sup>683,684</sup> Işık mikroskopi değerlendirmesi için biyopsi örnekleri, jelatin kapsüldeki Tissue-Tek II OCT bileşiğine içine gömülerek hemen dondurulabilir. Koku alma mukozası biyopsilerinin burun fonksiyonu veya koku duyusunu etkilemeden güvenle alınabileceği gösterilmiştir.<sup>686</sup> Mikrodebrider gibi güçlendirilmiş enstrümantasyon ortaya çıkmasıyla birlikte, elde edilen dokunun histolojik analiz için uygun olmayacağına dair endişeler ortaya çıkmıştır. Bununla birlikte, Zweig ve ark. küçük bir prospektif kör çalışmada (çeşitli patolojileri kapsayan 15 olgu), debriderden geçen dokuda önemli morfolojik özellik kaybı olmadığını göstermiştir.<sup>687</sup>

Klinik tanının uzman bakımında iyi belirlenmiş kriterlere dayandığı rinosinüzitte (tanımlanan semptomlar + endoskopi ve / veya görüntüleme), az sayıda yüksek kaliteli çalışma olmasına rağmen, cerrahi olarak çıkarılmış sinüs mukozasındaki inflamasyonun histopatolojik doğrulaması çok yüksektir. İngiltere'de 20 yıl önce yayınlanan iki retrospektif çalışmada, NP'li KRS'nin histopatolojik bulguları değerlendirilmiş (sırasıyla n=344 ve 2.021)<sup>688,689</sup> ve tanı %95 ve %98,5 oranında doğrulanmıştır.

<%1 oranındaki yanlış tanıları arasında inverted papillomlar, granümatöz hastalık ve malignite vardı. Diamantopoulos ve ark., medikolegal masrafların hizmet masraflarının çok üzerinde olması nedeniyle tüm vakalarda rutin histoloji yapılmasını önerirken, Kale ve ark. sadece ilk kez opere edilen bilateral polip ve bütün unilateral poliplere histoloji yapılması, ve bunun devamında rutin histolojinin zorunlu olmaması gerektiği sonucuna varmıştır.<sup>688,689</sup>

ABD'den benzer bir retrospektif kohort, 180 NP'siz KRS ve 200 NP'li KRS hasta içeren 380 ardışık hastayı analiz etmiştir (tek taraflı ve mikrodebrider vakaları hariç).<sup>690</sup> Aşkar iki NP'siz KRS vakasında sinonazal sarkoidoz vardı ve NP'li KRS grubunda beş inverted papillom, iki karsinom, bir invaziv mantar rinosinüziti ve bir sarkoidoz vardı. Bu nedenle NP'siz KRS'nin %1,1'in ve NP'li KRS'nin %4,5'inde tanısal tutarsızlık bulundu, ve nazal polip dokusunun rutin muayenesi önerildi.

Bununla birlikte, daha yeni iki çalışma [Kanada'dan (prospektif) ve Hollanda'dan (retrospektif)], KRS için rutin endoskopik sinüs cerrahisi sonrası sadece %0,5'in altında beklenmedik bir histopatolojik tanı bulmuştur.<sup>691,692</sup> Yeh ve ark., bir beklenmedik patolojiyi bulmak için 217 vakanın maliyeti >19.000 \$ olan taramadan geçmesi gerektiğini hesaplamıştır. Van der Boer ve ark., sadece iki tanesinin beklenmedik bir tanı verdiği (her ikisi de inverted papilloma) 1.944 operasyonunu düşünerek, rutin histoloji ihtiyacını sorgulamıştır.

Wong ve ark. tarafından yapılan sistematik bir derlemede, rutin histopatolojinin NP'li KRS'deki faydası değerlendirilmiştir; çalışmaya sadece altı araştırma alınmıştır, ve bunlardan sadece Yeh ve ark.'nın çalışması prospektiftir. 3.772 hastanın 3.751'inde ameliyat öncesi klinik ve ameliyat sonrası patolojik inflamatuvar nazal polip tanısı vardı, ve uyum oranı %99,44'tü. Toplamda 18 beklenmeyen iyi huylu ve üç beklenmeyen kötü huylu tanı tespit edildi (sırasıyla %0,48 ve %0,08). Tarama için gereken sayı sırasıyla 210 ve 1.258 idi ve beklenmedik bir benign tanı yakalamanın maliyeti benign tanı için 14.557 \$ ve beklenmedik malignite için 87.204 \$ idi. Bu düşük verime rağmen, yazarlar rutin histolojik muayeneyi durdurmaya yönelik güçlü bir kanıt olmadığı sonucuna varmışlardır.<sup>693</sup>

Bu nedenle, görünüşte komplike olmayan KRS'de ameliyatta çıkarılan doku, biyopsi ve histopatolojiye değerlendirmesine alınmalı mı, yoksa sadece tek taraflı hastalık, anormal mukozası, kabuklanma, seröz ve kanlı akıntı gibi şüpheleri olan durumlarda mı yapılmalı?

Literatürden elde edilen kanıtlar güçlü değildir, ancak klinik özellikleri ile ilgili başka bir şüphesi olmayan bilateral KRS vakalarında klinisyenler, her seferinde rutin olarak tüm polipleri göndermek yerine, histopatolojiye gönderecekleri polip örnekleri konusunda kendileri karar vermelidir. Bununla birlikte, tüm vakalarda ilk tanıyı doğrulamak için sağlam medikal yasal nedenler vardır ve tedavi edici etkileri nedeniyle endotipleme için doku almak giderek daha önemli olmaktadır. Örneğin, özellikle kullanılacak biyolojik ajan açısından, dokudaki eozinofilleri değerlendirilmesi.

Eozinofilik infiltrasyon derecesine ve diğer histolojik kriterlere göre subfenotipleme ve endotiplemeye ilgi artmaktadır<sup>694-697</sup> ve bu durum, örnekleme, saklama ve işleme için histopatologlarla yakın işbirliği içinde, kurumsal protokollerin geliştirilmesine yol açmıştır. Eozinofilik KRS (eKRS), eozinofil sayısının miktarının belirlenmesini, yani sayı/yüksek büyütme alanının (YBA) (8-12 / YBA) ölçülmesini gerektirir ki, bu sayı literatürde farklılıklar göstermektedir. Örnekleme, "stromadaki yaklaşık en yoğun üç eozinofil alanı"<sup>694</sup> veya "epitelyal yüzeyin altında hücresel infiltrasyonun en yoğun olduğu üç bölgede YBA'da (x400) sayılan mukozadaki ortalama



eozinofil sayısı olarak tanımlanmıştır<sup>698</sup> Eozinofil sayısı için, iki veya daha fazla alanda YBA başına 10-100 eozinofil olanlar ile, iki veya daha fazla alanda YBA başına >100 eozinofil olanlar arasında ek bir sınıflandırma yapılabilir.<sup>694</sup> Nüks ile ilişkili yüksek doku eozinofilisi bildiren 11 makalenin sistematik bir incelemesinde, eşik değeri olarak >55 eozinofil / YBA'nın en yüksek duyarlılık (0,87; %95 GA, 0,82-0,91), özgüllük (0,97; %95 GA, 0,93-0,99) ve tanısal olasılık oranına (232,7; %95 GA, 91,0-595,1) sahip olduğu bulundu.<sup>699</sup> Bu, bir meta-regresyon analizinde dikkate alınan diğer faktörlerden etkilenmemiştir, ve bu nedenle eKRS tanısı için yararlı bir araç olarak önerilmiştir.

KRS'li hastalardan in vivo alınan insan sinüs mukozasının histopatolojisini inceleyen 71 makalenin sistematik bir incelemesi, çeşitli KRS alt gruplarını ayırt etmeye yardımcı olan spesifik histopatolojik inflamasyon belirteçlerinin olup olmadığını, ve bu tür belirteçlerin prognostik göstergeler olarak kullanılıp kullanılmayacağını belirlemeyi amaçlamıştır.<sup>700</sup> Analiz için kullanılan teknikler arasında ışık mikroskobu, immünohistokimya, in-situ hibridizasyon, ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu, immünoanalizler, Western blot ve akış sitometrisi bulunmaktaydı. Makalelerin 28'i KRS'de prognostik göstergeler olabilen histopatolojik bulguları, 44'ü de KRS'nin çeşitli alt gruplarında inflamatuvar biyobelirteçleri değerlendirmiştir. Eozinofilik infiltrasyon miktarı ve inflamatuvar yanıtın genel şiddeti, hastalığın prognozu ve şiddeti ile yakından ilişkiliydi ki, bu bilgi sadece ışık mikroskobu ile ölçülebilen ve herhangi bir spesifik immünohistokimya tekniği gerektirmeyen bilgidir. İmmünohistokimyanın metodolojilerinde ve sonuçlarında tutarsızlıklar vardı, bu nedenle inflamatuvar belirteçlerin meta-analizi mümkün değildi, ve yazarlar, prognoz belirteçleri veya özel tedavi için hedefler olarak rollerinin belirlenebilmesi amacıyla çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna vardı.

Cerrah, radyolog ve histopatolog arasındaki yakın işbirliği, özellikle NP'li KRS'de inverted papillom veya solunum epiteli adenomatoid hamartomları (REAH) gibi eşlik eden bir patoloji olduğunda önem kazanır.<sup>701,702</sup>

Bir dizi spesifik boyama tekniği, immünohistokimya ve konfokal tarama lazer mikroskopisi (CSLM), floresan in-situ hibridizasyon (FISH) ile birleştiğinde daha detaylı analizlere yardımcı olabilir.<sup>697,703,704</sup> Araştırma amacıyla ayrıca (RT) PCR gibi daha gelişmiş teknikler ve mikro diziler kullanılmaktadır.<sup>282,705,706</sup>

İnvaziv ve non-İnvaziv mantar rinosinüziti formları arasındaki ayırım, mukozada mantar hifalarının varlığına veya yokluğuna bağlıdır (bölüm 9.6). Sekresyonların özel mantar boyalarıyla boyanması gerektirebilir; AFRS'de Charcot Leyden kristalleri ve belirgin eozinofilide Gomori metanamin gümüşü ile boyama bir örnektir.<sup>707</sup> Akut İnvaziv fungal formlarda frozen section biyopsisi %87,5 duyarlılık ve %100 özgüllük ile tanıya yardımcı olabilir.<sup>708</sup> Granülatöz ve kronik İnvaziv mantar hastalığı histopatoloji ile doğrulanmalıdır, ancak mantar elemanları histopatoloji ile tespit edilemezse PCR yararlı olabilir.<sup>709</sup> Kronik İnvaziv formlar da dahil olmak üzere fungal rinosinüzit şüphesi olan 76 hastayı içeren yakın tarihli bir çalışmada, bu vakalardaki histopatolojinin duyarlılığı <%20 iken PCR'nin duyarlılığının %35 olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte mantar hastalığı şüpheli vakaların yarısından daha

azında kanıtlanmıştır ve sonuç tüm tanı prosedürleri (boyama, kültür, histopatoloji ve PCR) dikkate alınarak yapılmıştır.<sup>709</sup>

EPOS2020 yönlendirme grubu, semptomları yüksek oranda KRS'yi düşündüren hastaların ilk muayenesinde, endoskopide mukozanın normal olup olmamasına bakılmaksızın histopatoloji/biyopsi yapılmasının gerekli olduğunu düşünmemiştir, ancak uygun medikal veya cerrahi tedavinin başarısız olması, semptomların devam etmesi ve endoskopide mukozanın anormal olması durumunda biyopsi gerekli olup olmadığı konusunda net değildir. (Şekil 5.3.34., 5.3.35., 5.3.36.).

### 5.3.5.7.2. Diğer nazal örneklemeler

#### 5.3.5.7.2.1. Gerekeçe

Sinonazal dokuya ek olarak, burun salgıları ve hücreleri de teşhis ve tedaviye dair bilgi sağlayabilir. En sık kullanılan teknikler burun yıkama sıvısı, nazal aspirasyon, buruna tampon yerleştirilmesi, burun fırçalama veya kazımadır ve aradaki seçim, inflamatuvar belirteçler, sitoloji veya kültür için burun hücreleri veya siliyer fonksiyondan hangisinin çalışılmak istendiğine bağlıdır.

#### 5.3.5.7.2.2 Teknikler

Sümkürme, burun sekresyonlarını toplamak için en kolay yöntemdir, ve sadece nefes verilerek çıkartılan mukusun doğrudan steril kaplarda toplaması veya mendile çıkarılması sağlanarak yapılır.<sup>710</sup> Bu yöntem çocuklarda yararlıdır, ancak genellikle örnek miktarı azdır.

Nazal lavajda, sıvı belirli bir süre için buruna verilir ve daha sonra burun salgıları ile birlikte toplanır. Uygulaması kolaydır ve iyi tolere edilir. Genelde vücut ısısında 2-10 mL tuzlu su, %0,9 sodyum klorür (NaCl), bir şırınga ile hastanın kafası geriye doğru yatıkken verilir ve hastadan sıvıyı yutmaması istenir. Yaklaşık 10 saniye sonra<sup>711-714</sup> kafa öne doğru eğilir ve lavaj sıvısı steril kaplarda toplanır. Nazal sprey ile daha az miktarda izo- hafif hipertonic tuzlu su (%0,9-1,8) verilebilir.<sup>712</sup> Pediatrik trakeostomi tüpünün kafının burun deliğinde şişirilmesinin, lavaj sıvısı kaybını azaltmak için kullanıldığı bildirilmiştir.<sup>715</sup>

Rezervuarlı steril burun aspirasyon cihazları da mevcuttur. Mukus aspireldikten hemen sonra ve herhangi bir işlem yapmadan önce -80°C veya -90°C'de doğrudan dondurulabilir, veya mukustaki proteoliz gibi kimyasal aktiviteleri durdurmak için miktarı belli olan fosfat tamponlu tuzlu su (PBS) veya benzeri maddeler eklenebilir. Bu teknik iyi tolere edilir, mukozaya stimülasyon ve/veya travma oranının minimum olması avantajıdır, ve endoskopik kontrol altında yapılabilir.<sup>717</sup>

Tampon uygulaması, burun boşluğunun farklı alanlarından (örn. Alt veya orta meatus) burun salgılarını emmesi için kullanılabilir, burun içine konulmadan önce ve sonra tartılır. Tamponlar, beş dakika boyunca yerinde bırakılır, daha sonra konik bir tüpe yerleştirilir, NaCl ile yıkanır, mekanik olarak sıkılır (ör. bir şırınga ile), daha sonra tekrar yıkanır ve tüm salgıları elde etmek 1.500 g ve 4°C'de 10 dakika boyunca için santrifüjlenir.<sup>717</sup> Bu yöntemin bir avantajı, lavaj tekniklerine kıyasla tarafların açık bir şekilde ayırt edilmesidir, ancak rahatsızlık veren ve mukozayı tahriş eden bir tekniktir. Başka bir teknik, salgıyı daha az mukozaya uyarımı ile

standart tamponlardan daha iyi emebilen retiküle poliüretan köpük tampon (inç başına 60 ve 110 gözenek (PPI)) kullanımıdır.<sup>718</sup>

Nazal fırçalama, orta veya alt meatustan, yumuşak steril bir fırça (bronş fırçası) ile yapılabilir ve daha sonra uygun bir büyüme ortamı içeren tüplere yerleştirilebilir. Materyal osilasyon ile yerinden çıkarılır ve içindekiler 10 dakika boyunca 400 g'de santrifüjlenir. Bir hücre spesimeni elde edilir, süpernatant atılabilir veya içerdiği mukus ileri analiz için kullanılabilir.<sup>719</sup> Burun kazıma da küçük tek kullanımlık plastik bir küret (Rhinoprobe) kullanılarak yapılabilir, bu yöntem hem hasta için daha konforludur hem de sürüntü örneğine göre daha hassastır. Materyal bir lam üzerine yayılabilir, fikse edilebilir ve kurutulabilir, ardından genellikle Wright-Giesma veya Cresol-Red-O ile boyanır.

Fırçalama veya rhinoprobe ile elde edilen örnekler, siliyer atım sıklığını ölçmek için kullanılabilir veya primer siliyer diskinezinin teşhisinde öneme sahip elektron mikroskobu ile değerlendirilebilir (bkz. 5.3.5.9). Silia ultrastrüktüründe, bazı sekonder siliyer bozukluk vakalarında da izlenebilen dynein kollarının toplam veya kısmi yokluğu, dynein kollarının anormal organizasyonu ve/veya oryantasyon bozukluğu gibi çeşitli anormallikler görülebilir. Bu nedenle, EM değerlendirmesi PSD tanısını destekleyebilir, ancak %100 duyarlı veya spesifik değildir.

EPOS2020 yönlendirme grubu, KRS'yi ileri derecede düşündüren semptomları olanların ilk muayenelerinde, mukozanın endoskopide normal olup olmamasına bakılmaksızın sitoloji (fırçalama veya lavaj) yapılmasının gerekli olduğunu düşünmemiştir ancak, uygun medikal veya cerrahi tedavinin başarısız olması durumunda semptomları devam eden ve anormal mukozal endoskopisi olanlarda gerekli olup olmadığı konusunda net değildir (Şekil 5.3.37., 5.3.38, 5.3.39).

### 5.3.5.8. Kan Testleri

#### 5.3.5.8.1. Gerekeççe

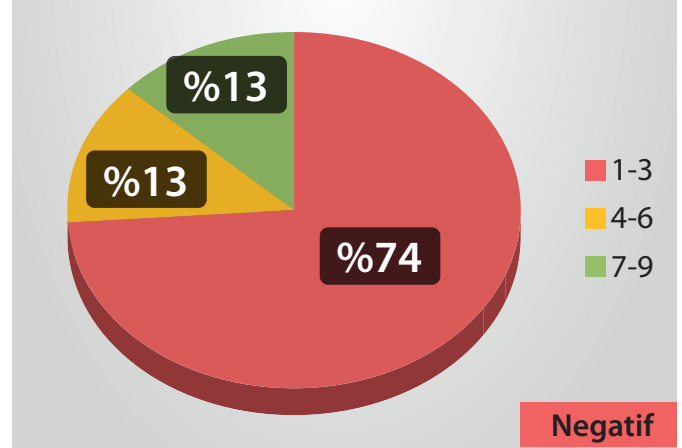
Yakın zamana kadar KRS hastalarında çoğu kan testi, sinonazal belirtileri olan immün yetmezlik ve vaskülitik hastalıklara tanı koymak için kullanıldı. Bununla birlikte, son zamanlarda biyolojik ajanlarla tedavi seçenekleri, tip 2 hastalık belirteçlerine daha fazla vurgu yapmıştır, ancak bugüne kadar KRS'de biyolojik ajanlara yanıt tahmin edilebilen biyobelirteçler bilinmemektedir.<sup>721</sup>

İmmün yetmezlikler KRS'ye neden olan veya katkıda bulunan bir faktör olabilir (bkz. 5.1.2.4. İmmün yetmezlikler ve 9.2 İmmün yetmezlikler ve bunların KRS'deki rolü). KRS ile başvuran bütün hastalara bağışıklık fonksiyonu testi yapmak, gerçek pozitiflerden daha çok yanlış pozitif sonuçlar üretmesi muhtemel olduğundan, gereksizdir. Bununla birlikte, aşağıda listelenen klinik özelliklerin, test için bir çeşit bağışıklık testi gerektiren hastaları tanımlamak için kullanılması önerilir.

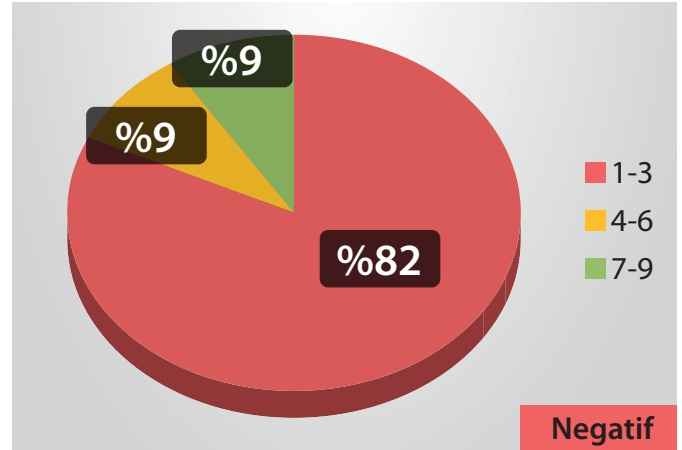
Genel popülasyonda en sık görülen immünooglobulin eksikliği, prevalansı 1:173 ile 1:3024 arasında olan, IgA eksikliğidir.<sup>722</sup> Hastaların çoğu asemptomatiktir, ancak IgA eksikliği hastaları rinosinüzite ve alerjilere yatkın hale getiriyor gibi görünmektedir.<sup>723</sup>

Hipogamaglobulinemiye sekonder KRS, bir rinoloğa idiyopatik KRS ile aynı şekilde başvurabilir. Şüpheli artırabilecek bazı klinik özellikler vardır: alt solunum yolu enfeksiyonlarıyla ilişkili

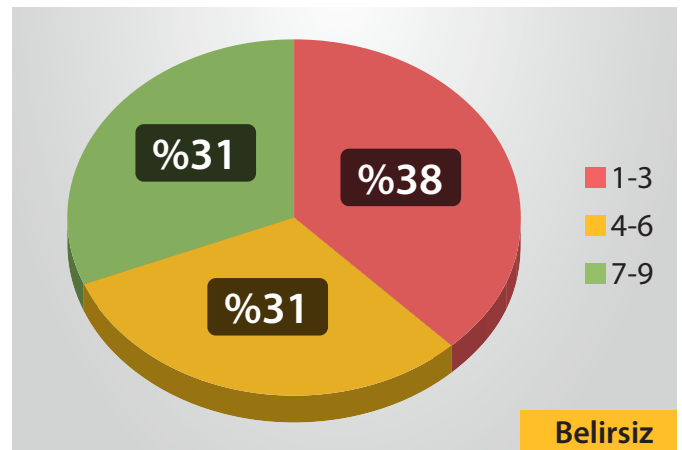
Şekil 5.3.34. Delphi: KBB ikinci basamağa ilk başvuruda, KRS'yi ileri derecede düşündüren semptomlar var ve endoskopide mukozal anormalse, histopatoloji/biyopsi yapmak gerekli midir?



Şekil 5.3.35. Delphi: KBB ikinci basamağa ilk başvuruda, KRS'yi ileri derecede düşündüren semptomlar var ancak endoskopi normalse, histopatoloji/biyopsi yapmak gerekli midir?



Şekil 5.3.36. Delphi: KBB ikinci basamakta uygun medikal veya cerrahi tedavi başarısız olduktan sonra, semptomları devam eden ve endoskopisi anormal olan KRS'de, histopatoloji/biyopsi yapmak gerekli midir?



olması (özellikle tekrarlıyorsa pnömoni, veya bronşektazi) ve standart tedavilere yanıt vermemesi (ve özellikle antibiyotikleri durdurduktan sonra semptomların hızlı bir şekilde tekrarlaması).

### 5.3.5.8.2. Testler

#### 5.3.5.8.2.1. Tip 2 hastalık belirteçleri

Günümüzde, tip 2 hastalığı tanımlamak için kullanılan ana biyobelirteçler eozinofiller, IgE seviyeleri ve bazı daha özelleşmiş merkezlerde periosindir. Diğer biyobelirteçler halen araştırılmaktadır ve gelecekte daha fazla rehberlik sağlayabilir.

Eozinofillerin tip 2 hastalık için uygun bir temsili belirteç olduğunu ve kan eozinofillerinin nazal polipli veya nazal polipsiz eozinofilik KRS'yi tahmin etmek için makul bir biyobelirteç olduğunu gösteren bazı kanıtlar vardır.<sup>695,724,725</sup> Nazal polipli hastalarda kan eozinofil sayılarının Lund– Mackay BT ve Lund – Kennedy endoskopik skorları ile anlamlı derecede korele olduğu bulunmuştur (sırasıyla  $r=0,353$ ,  $p=0,010$  ve  $r=0,444$ ,  $p=0,001$ ).<sup>724</sup>

ROC analizi, 0,24109 / L'nin üzerindeki kan eozinofil seviyelerinin yüksek doku eozinofilisini tahmin ettiğini göstermiştir. [duyarlılık %70,9, özgüllük %78,4, eğri altındaki alan (EAA): 0,792,  $p<0,01$ ]. Toplam beyaz küre sayısının %4,27'sinin üzerinde eozinofil olduğunda, eKRS olduğu öngörülmüştür (duyarlılık %64,1, özgüllük %88,5, EAA 0,797;  $p<0,01$ ; pozitif prediktif değer %89,2, negatif prediktif değer %62,4, pozitif olasılık oranı 5,57 ve tanısallık oranı 13,71).<sup>695</sup> Ho ve arkadaşları<sup>695</sup> tarafından, kandaki eozinofil eşik değeri  $>0,24$  109/L veya toplam beyaz kürenin  $>4,27$ 'si olarak önermiştir.

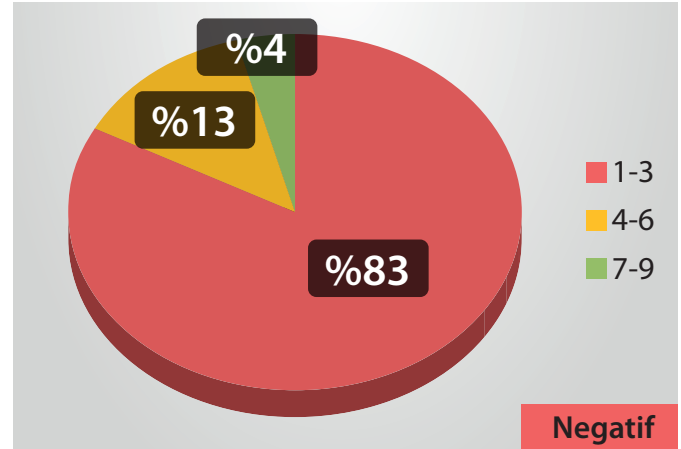
EPOS2020 yönlendirme grubu, KRS'yi ileri derecede düşündüren semptomları olan hastaların KBB / ikinci basamağa ilk başvurularında mukozanın endoskopide normal olup olmamasına bakılmaksızın, veya uygun medikal veya cerrahi tedavinin başarısız olduktan sonra devam eden semptomlar ve anormal mukoza endoskopisi varlığında kan eozinofili değerlendirmesi yapıp yapılmasının gerekli olup olmadığı konusundaki net değerlidir (Şekil 5.3.40., 5.3.41, 5.3.42).

Anti-IgE uygulamasının NP'li KRS tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (bkz. 6.1.14). NP'lerde artmış total IgE, spesifik IgE ve eozinofilik inflamasyon düzeyleri arasında bir ilişki vardır ve bunlar nazal polipozis patofizyolojisinde önemli olabilir.<sup>726</sup> N-ERD hastalarının bir alt grubunda serum IgE artışı tanımlanmıştır.<sup>727</sup> IgE için eşik değeri olarak 96 kU/L'nin, NP'li KRS için kötü bir prediktör olduğu gösterilmiştir (NP'li KRS grubunda %44'e karşılık NP'siz KRS %28 ve kontrollerde % 30).<sup>728</sup>

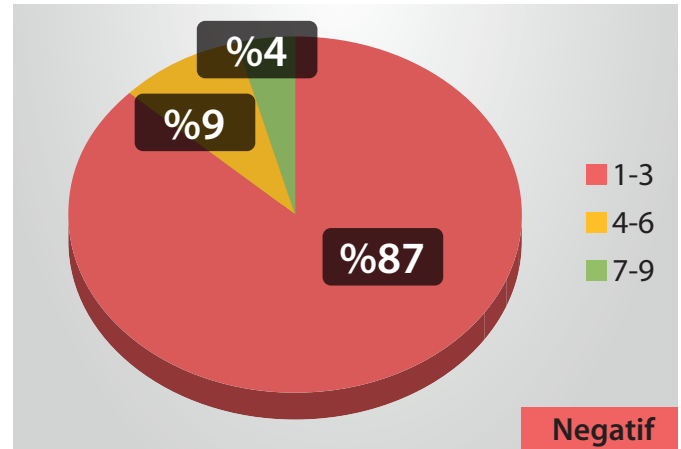
EPOS2020 yönlendirme grubu, KRS'yi ileri derecede düşündüren semptomları olan hastaların KBB / ikinci basamağa ilk başvurularında mukozanın endoskopide normal olup olmamasına bakılmaksızın, veya uygun medikal veya cerrahi tedavi başarısız olduktan sonra devam eden semptomlar ve anormal mukoza endoskopisi varlığında total IgE ölçümü yapılmasının gerekli olup olmadığı konusunda net değildir (Şekil 5.3.43., 5.3.44, 5.3.45).

Periostin, integrin moleküllerini hücre reseptörlerine bağlayarak hücreleri yeniden aktive edebilen ve remodelling'i kolaylaştıran hücre dışı bir matris proteini ve matriselüler proteindir. Tip 2 bağışıklık ve hava yolu alerjik inflamasyon alevlenmeleri için

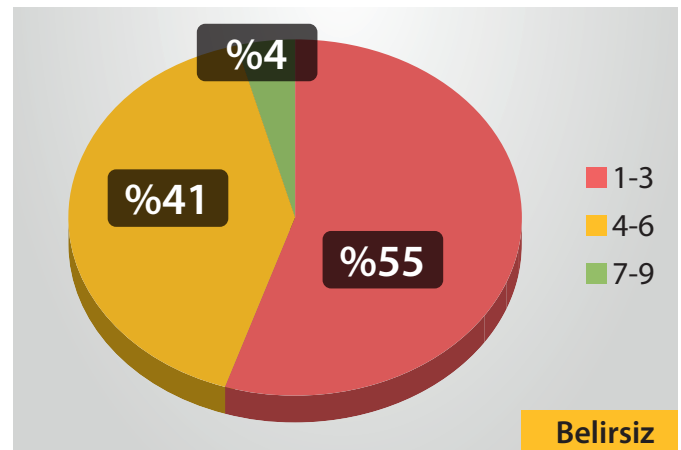
Şekil 5.3.37. Delphi: İkinci basamağa ilk başvuruda, KRS'yi ileri derecede düşündüren semptomlar var ve endoskopide mukoza anormale, sitoloji fırçalaması veya lavaj yapılması gerekli midir?



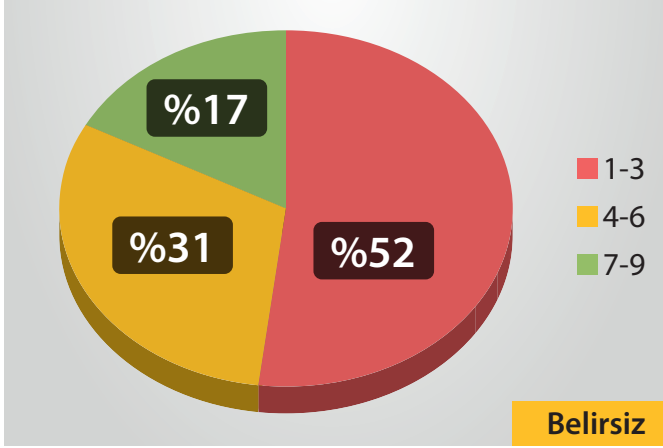
Şekil 5.3.38. Delphi: İkinci basamağa ilk başvuruda, KRS'yi ileri derecede düşündüren semptomlar var ancak endoskopi normale, sitoloji fırçalaması veya lavaj yapılması gerekli midir?



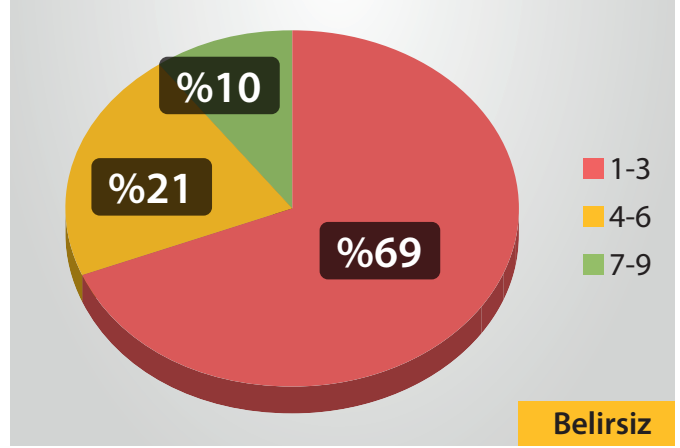
Şekil 5.3.39. Delphi: KBB ikinci basamakta uygun medikal veya cerrahi tedavi başarısız olduktan sonra, semptomları devam eden ve endoskopisi anormal olan KRS'de, sitoloji fırçalaması veya lavaj yapmak gerekli midir?



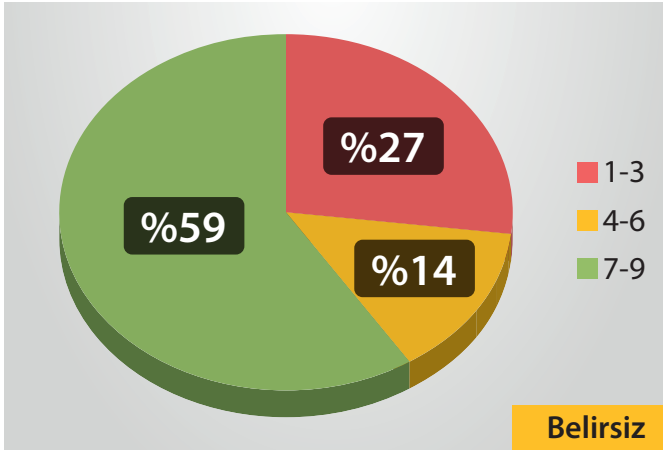
Şekil 5.3.40. Delphi: KBB/ ikinci basamağa ilk başvuruda, KRS'yi ileri derecede düşündüren semptomlar var ve endoskopide mukoza anormalse kan eozinofilisine bakılması gerekli midir?



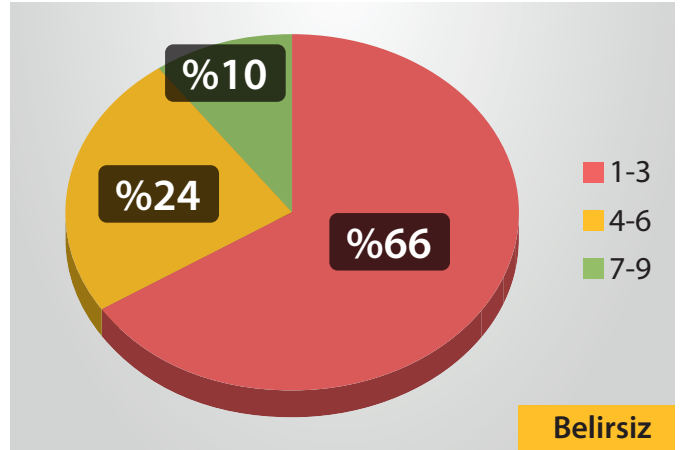
Şekil 5.3.41. Delphi: KBB ikinci basamağa ilk başvuruda, KRS'yi ileri derecede düşündüren semptomlar var ancak endoskopi normale, kan eozinofilisine bakılması gerekli midir?



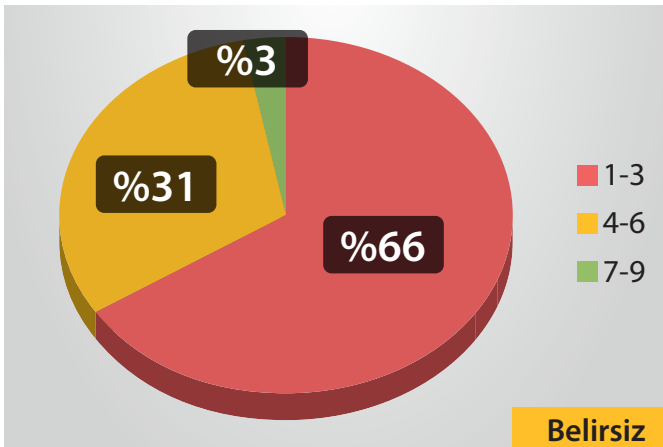
Şekil 5.3.42. Delphi: İkinci basamakta uygun medikal veya cerrahi tedavi başarısız olduktan sonra, semptomları devam eden ve endoskopisi anormal olan KRS'de, kan eozinofilisine bakılması gerekli midir?



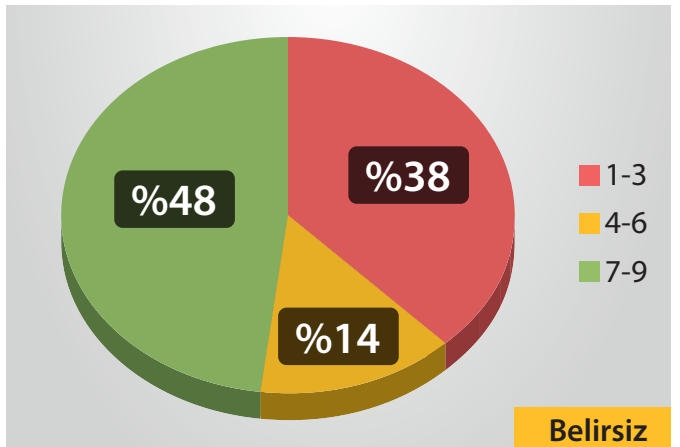
Şekil 5.3.43. Delphi: KBB/ ikinci basamağa ilk başvuruda, KRS'yi ileri derecede düşündüren semptomlar var ve endoskopide mukoza anormalse, total IgE'nin ölçülmesi gerekli midir?



Şekil 5.3.44. Delphi: KBB/ ikinci basamağa ilk başvuruda, KRS'yi ileri derecede düşündüren semptomlar var ancak endoskopi normale, total IgE'nin ölçülmesi gerekli midir?



Şekil 5.3.45. Delphi: KBB/ ikinci basamakta uygun medikal veya cerrahi tedavi başarısız olduktan sonra, semptomları devam eden ve endoskopisi anormal olan KRS'de, total IgE ölçümü gerekli midir?



önemli bir biyobelirteç olabilir.<sup>729</sup> Periostin'in interlökin (IL) -13'ün bir alt akım molekülü olduğu, ve yüksek serum periostinli astımlı hastaların anti-IL-13 antikorlarına (lebrizumab) ve anti-IgE antikorlarına (omalizumab) daha iyi reaksiyon gösterdiği tespit edilmiştir.<sup>730</sup> Metilprednizolon ve omalizumab, NP'li KRS hastalarında serum periostin düzeylerini anlamlı ölçüde azaltmıştır.<sup>731</sup>

Nazal polip varlığını tespit etmek için test edilenler arasında serum periostin tek biyobelirteç olarak bulunmuş ve kronik rinosinüzit ve astımı olan hastalarda Lund-Mackay skoru ile anlamlı korelasyon göstermiştir.<sup>732</sup> KRS'li hastalarda kontrol grubuna göre ortalama serum periostin düzeyleri anlamlı şekilde yükselmiştir. Ayrıca nazal polipli KRS hastalarında ortalama periostin düzeyleri polipsiz olanlara göre anlamlı olarak yüksekti.<sup>728,733</sup> Maxfield ve ark. tarafından yapılan çalışmada, periostin düzeyleri cinsiyet, sigara öyküsü, N-ERD, ameliyattan sonraki 1 ay içinde oral steroid kullanımı, topikal steroid burun spreyi kullanımı veya önceki sinüs operasyonlarının sayısı korelasyon göstermemiştir.<sup>733</sup>

### 5.3.5.8.2.2. İmmünoglobulin

Bir immünoloğa sevk etmeden önce, immünolojik testlerin ne kadarının rinolog tarafından yapılması gerektiği açık değildir ve bu karar, rinoloğun bireysel bilgi ve uzmanlığını yansıtabilir. Başvurudaki özellikleri veya tedaviye yanıtları nedeniyle humoral immün yetmezliği olduğundan şüphelenilen KRS hastaları için, serum immünoglobulin düzeylerinin (IgA ve IgG) ölçülmesi kilit bir rol oynar. Bir antikor eksikliği tanısını doğrulamak için en iyi yöntem, aşı antijenlerine karşı serum-spesifik antikor titrelerinin (Ig-G) ölçülmesidir. Bu yaklaşım, bir hastanın protein antijenleri (ör., Tetanoz toksoidi) ve polisakarit antijenleri (ör., Pnömonokok) ile immünize edilmesi, ve immünizasyon öncesi ve sonrası antikor seviyelerinin değerlendirilmesini içerir.<sup>734</sup> Seviyeler normale, ancak humoral immün yetmezlik şüphesi yüksekse, hastayı bir klinik immünoloğa sevk etmek en uygundur. Daha sonra akım sitometri gibi daha ileri çalışmalar, bu testlerin yorumlanmasında bir uzman olan bir hekim tarafından organize edilebilir.

EPOS2020 yönlendirme grubu, KRS'yi ileri derecede düşündüren semptomları olanların KBB/ ikinci basamağa ilk başvurusunda, endoskopide mukozanın normal veya anormal olup olmamasına bakılmaksızın objektif immün yetmezlik testi yapılmasının gerekli olduğunu düşünmemiştir.

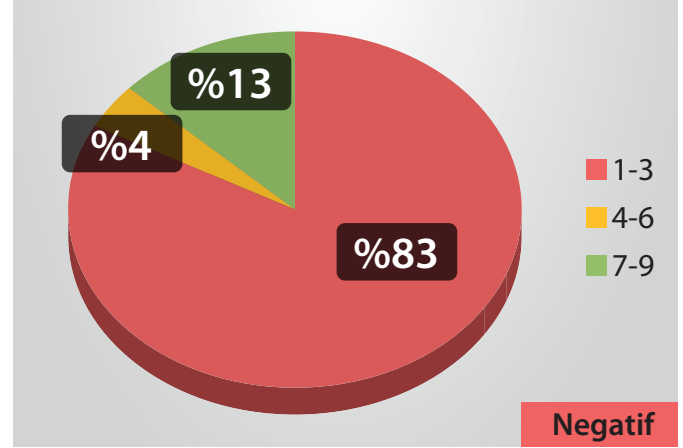
KBB/ ikinci basamakta uygun medikal veya cerrahi tedavinin başarısız olması, semptomların devam etmesi ve endoskopide mukozanın anormal olması durumunda gerekli olup olmadığı konusundaki yanıtları ise net değildir (Şekil 5.3.46., 5.3.47., 5.3.48).

### 5.3.5.8.2.3. Vaskülit testi

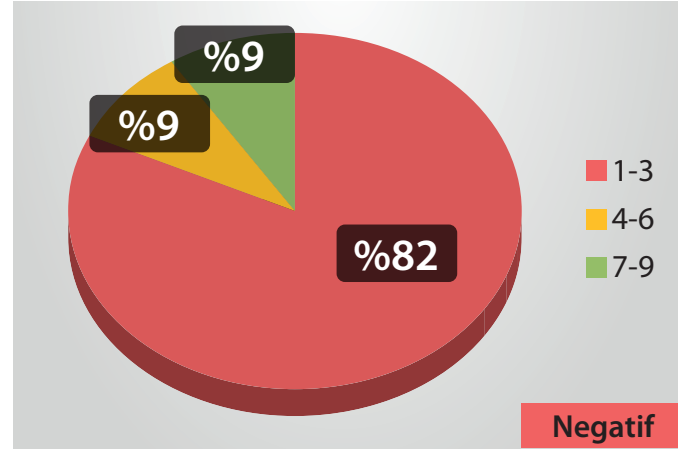
Sinonazal belirtileri olan vaskülitik hastalıklar her zaman olmasa da genellikle birden fazla organ tutulumu yapar. Rinit, sinüzit, septal perforasyon ve burun kanaması bu hastalıklarla ilgili en sık görülen nazal özelliklerdir. Sinonazal bölgede görülen nispeten yaygın iki vaskülit vardır:

Polianjiitli granülomatoz (GPA, eski adıyla Wegener granülomatozu) ve polianjiitli eozinofilik granülomatoz (EGPA,

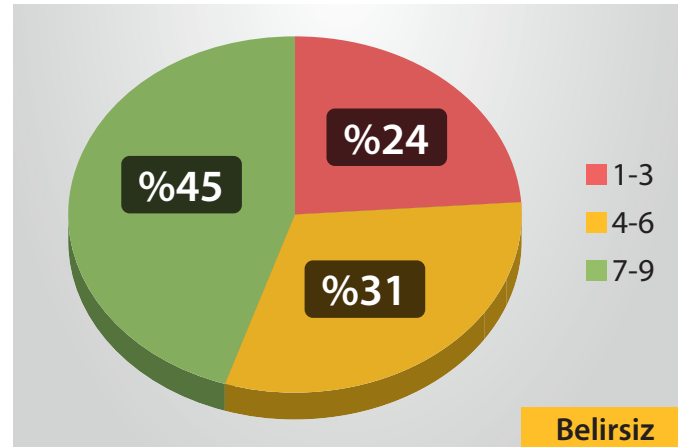
Şekil 5.3.46. Delphi: İkinci basamağa ilk başvuruda, KRS'yi ileri derecede düşündüren semptomlar var ve endoskopide mukoza anormalse, objektif immün yetmezlik testi yapılması gerekli midir?



Şekil 5.3.47. Delphi: İkinci basamağa ilk başvuruda, KRS'yi ileri derecede düşündüren semptomlar var ancak endoskopi normale, objektif immün yetmezlik testi yapılması gerekli midir?



Şekil 5.3.48. Delphi: KBB/ ikinci basamakta uygun medikal veya cerrahi tedavi başarısız olduktan sonra, semptomları devam eden ve endoskopisi anormal olan KRS'de, objektif immün yetmezlik testi yapılması gerekli midir?



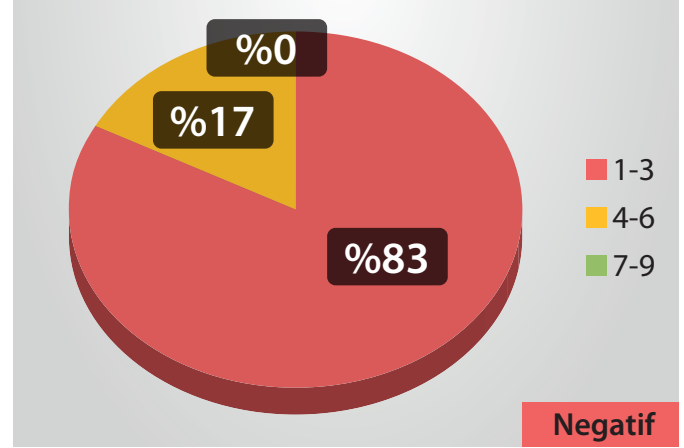
eski adıyla Churg-Strauss sendromu). Sinonazal boşluğu etkileyen polianjiitli granüloatozlu (GPA) hastalarda genellikle sürekli burun kanaması, kabuklanma ve burun tıkanıklığı görülür ve septal perforasyon gelişebilir. Bazen bu vaskülitik durumun belirtileri sinonazal boşluk ile sınırlıdır. GPA, anti-nötrofil sitoplazmik antikolar (ANCA) ile güçlü bir şekilde ilişkilidir ve belirtiler ne kadar yaygın ve şiddetli olursa, serum ANCA'nın pozitif olma olasılığı o kadar yüksektir.<sup>735</sup> Sinonazal bölgeyle sınırlı vakalarda ANCA negatif olabilir, bu da tanıyı zorlaştırır. Klinik özellikler, pozitif ANCA serolojisi, nekrotizan vaskülit ve biyopside granüloatoz inflamasyonun kombinasyonu, tanıyı koyar.<sup>736</sup> Bununla birlikte, nazal biyopsilerde genellikle tanıyı doğrulamak için bu duruma özgü yeterli özellikler olmaz, ve bu nedenle tutulum olan diğer organlardan da biyopsiler gerekebilir. Polianjiitli eozinofilik granüloatoz (EGPA, eskiden Churg-Strauss sendromu), küçük-orta ölçekli damarların nekrotizan bir vaskülitidir. Pulmoner olmayan semptomların geniş yelpazesi içinde, nazal ve sinonazal özellikler sıklıkla EGPA için tanı kriterlerinin bir parçasıdır.<sup>737</sup> Bu hastalık tipik olarak yetişkin başlangıçlı astımı olan hastalarda gelişir ve sinonazal belirtisi, eozinofilik burun polipleri olan kronik rinosinüzittir. Bu hastaların çoğunda orta kulak hastalığı da vardır.<sup>738</sup>

Anti-nötrofil sitoplazmik antikolar (ANCA'lar), nötrofil granülositleri ve monositlerin sitoplazmasındaki antijenlere karşı, esas olarak IgG tipinde bir grup otoantikordur. Kan testinde bazı otoimmün bozukluklarda tespit edilirler, ancak özellikle ANCA ile ilişkili vaskülitler olarak adlandırılan sistemik vaskülitler ile ilişkilidirler. ANCA'lar, küçük damarları tutan vaskülitlerle ilişkilidir, bunlar polianjiitli granüloatoz, mikroskobik polianjiit, primer pauci-immün nekrotizan kresentik glomerülo nefrit (bir tür böbreğe sınırlı mikroskobik polianjiit), polianjiitli eozinofilik granüloatoz ve ilaca bağlı vaskülitir. PR3'e yönelik c-ANCA, polianjiitli granüloatozisin %80-90'ında, mikroskobik polianjiitin %20-40'ında, pauci-immün kresentik glomerülo nefritin %20-40'ında ve polianjiitli eozinofilik granüloatozun %35'inde bulunur. c-ANCA (atipik), kistik fibrozun %80'inde (hedef antijen olarak BPI ile) ve ayrıca inflamatuvar bağırsak hastalığı, primer sklerozan kolanjit ve romatoid artrit (çoklu antijenik hedeflere karşı antikolarla) bulunur. MPO spesifikliğine sahip p-ANCA, polianjiitli eozinofilik granüloatozun %35'inde bulunur. Diğer antijenlere özgüllüğü olan p-ANCA, inflamatuvar bağırsak hastalığı, romatoid artrit, ilaca bağlı vaskülit, otoimmün karaciğer hastalığı, ilaca bağlı sendromlar ve paraziter enfeksiyonlarla ilişkilidir.

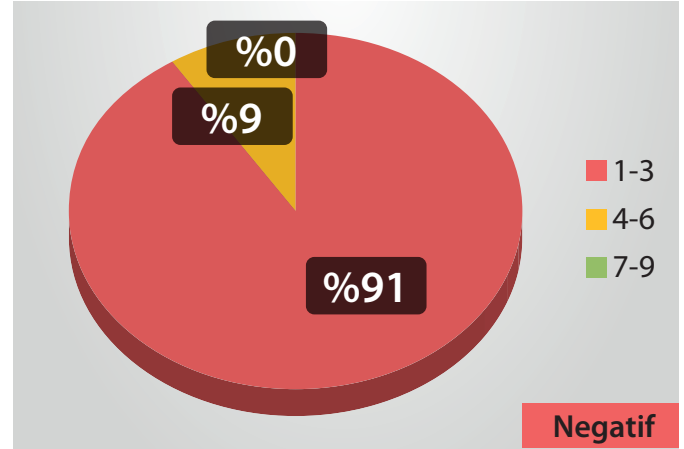
Kokainin ve kokainin sık kullanılan bir katlı maddesi olan levamizol, ANCA pozitif vaskülitte neden olabilir.<sup>739-741</sup>

EPOS2020 yönlendirme grubu, KRS'yi ileri derecede düşündüren semptomları olanların KBB/ ikinci basamağa ilk başvurusunda, endoskopide mukozanın normal veya anormal olup olmamasına bakılmaksızın objektif vaskülit testi yapılmasının gerekli olduğunu düşünmemiştir ancak, KBB/ ikinci basamakta uygun medikal veya cerrahi tedavinin başarısız olması, semptomların devam etmesi ve endoskopide mukozanın anormal olması durumunda gerekli olup olmadığı konusundaki yanıtları net değildir (Şekil 5.3.49., 5.3.50., 5.3.51).

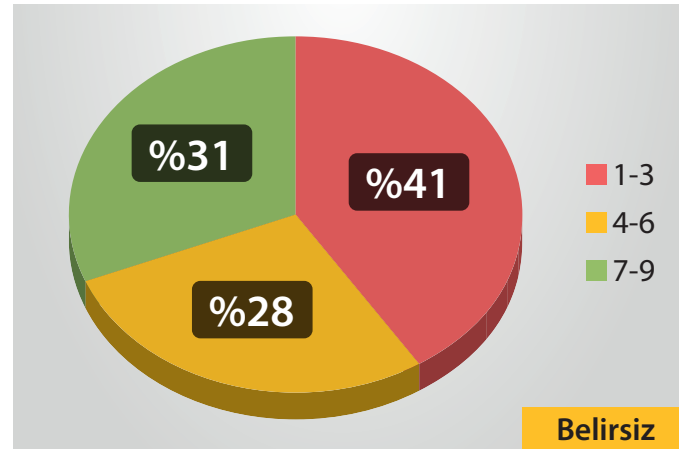
Şekil 5.3.49. Delphi: İkinci basamağa ilk başvuruda, KRS'yi ileri derecede düşündüren semptomlar var ve endoskopide mukoza anormalse, objektif vaskülit testi yapılması gerekli midir?



Şekil 5.3.50. Delphi: İkinci basamağa ilk başvuruda, KRS'yi ileri derecede düşündüren semptomlar var ancak endoskopi normalse, objektif vaskülit testi yapılması gerekli midir?



Şekil 5.3.51. Delphi: KBB/ ikinci basamakta uygun medikal veya cerrahi tedavi başarısız olduktan sonra, semptomları devam eden ve endoskopisi anormal olan KRS'de, objektif vaskülit testi yapılması gerekli midir?



#### 5.3.5.8.2.4. Sarkoidoz testi

Sarkoidoz, türlü türlü klinik bulguları olan, karmaşık bir hastalıktır. Sarkoidozdan şüphelenilen bir vakada, kazeifikasyon göstermeyen granülomların klinik, radyolojik ve histolojik kanıtı olması gerekir. Serumda çözünür interlökin-2 (sIL-2R), anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) ve lizozim düzeyleri, sarkoidoz tanısında ve hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde fluorodeoksiglukoz-pozitron emisyon tomografisine (FDG-PET) ek olarak, faydalı araçlar haline gelmiştir. Serum ACE, sarkoidozun araştırılmasında en sık kullanılan laboratuvar testidir.<sup>742</sup> Serum ACE, IL-2R ve lizozim seviyelerinin yüksek olması genellikle daha agresif hastalık ve çoklu organ tutulumu ile ilişkilidir.<sup>743</sup>

#### 5.3.5.8.2.5. N-ERD için test

Aspirin ile oral provokasyon testi, aspirine karşı aşırı duyarlılık reaksiyonlarını tanımlamak için en sık kullanılan testtir (bkz. 5.3.5.14). Nasıl yapılacağına dair ayrıntılar için, yakın zamanda yayınlanan EAACI durum raporuna bakınız: NSAIİ ile Tetiklenen Havayolu Hastalığının (N-ERD) Tanı ve Tedavisi.<sup>39</sup> Bununla birlikte, ciddi reaksiyon riski daha yüksek olan hastalar için, eğer mevcutsa akış (flow) sitometrisi destekli bazofil aktivasyon testi (FAST) ve fonksiyonel-eikosanoid testi (FET), tanıyı aydınlatmak için yararlı araçlar olabilir.<sup>744,745</sup>

#### 5.3.5.9. Mikrobiyoloji

##### 5.3.5.9. 1. Gerekeç

Sinonazal mikrobiyolojik örneklemeye rinosinüzitli hastaların tanısında önemlidir. Akut bakteriyel rinosinüzit (ABRS) etiolojisinde mikroorganizmaların önemi iyi bilinmektedir,<sup>553</sup> oysa KRS'deki durum daha az açıktır, ancak artan tanımlama teknikleri ile kolaylaşmıştır.<sup>746,747</sup>

##### 5.3.5.9.2. Testler

###### 5.3.5.9.2.1. Kültüre bağımlı teknikler

###### *Sinus aspiratları*

Maksiller sinüs ponksiyonu (MSP) tarihsel olarak, antral içeriklerin minimal nazal kontaminasyonla örneklenmesini sağlayarak, sinüs kültürü yapmak için altın standart teknik olmuştur.<sup>748,749</sup> İnförior meatus veya canine fossadan lokal anestezi altında yapılabilir, ancak sıklıkla rahatsızlık, potansiyel olarak orbital, dış ve sinir yaralanması riski ile ilişkilidir ve sadece maksiller sinüs hakkında bilgi verir.<sup>748</sup>

Sfenoid sinüse de kültür için bir aspirat elde etmek üzere doğrudan yaklaşılabılır.<sup>750</sup> Geçmişte frontal sinüsten örnek almak için ön duvarı 'delinmiştir'<sup>751</sup> ancak bu genel anestezi gerektirir ve sadece teşhis amaçlı olmaktan ziyade, terapötik cerrahi prosedürün bir parçasıdır.<sup>752</sup>

###### *Burun sürüntüleri*

Burun sürüntüleri, kullanımı kolay, invaziv olmayan ve burun boşluğunda en sık kullanılan örneklemeye yöntemidir, lokal anestezi gerektirmez, ve genellikle iyi tolere edilir. Bununla birlikte, büyük ölçüde nazal vestibül ve boşluktan kontaminasyon nedeniyle, yönlendirilmemiş nazal / nazofaringeal ve endoskopik olarak yönlendirilmiş orta meatal (EYOM) kültür sürüntüleri arasında zayıf bir korelasyon vardır. EYOM sürüntüleri, maksiller sinüs aspiratları ve kültürleri<sup>753-758</sup> ile yüksek uyum gösterir ve bu nedenle rinosinüzitli hastalarda mikrobiyal örneklemenin temelini oluşturmuştur (Tablo 5.3.7.). Bir meta-analiz, EYOM'nin ABRS için oldukça hassas ve doğru bir kültür yöntemi olduğunu ve antral lavajda bulunmayan patojenik bakterilerin varlığı göz önüne alındığında, MSP'den daha duyarlı olabileceğini göstermiştir.<sup>759</sup> ABRS için bilinen patojenik bakteriler için ve MSP ile karşılaştırıldığında, EYOM'nin duyarlılığı %80,9, özgülüğü %90,5, pozitif prediktif değeri %82,6, negatif prediktif değeri %89,4 ve toplam doğruluğu %87,0 (% 95 güven aralığı, %81,3 - %92,8) olarak bulunmuştur.

Smith ve ark. tarafından yakın zamanda yapılan bir meta-analiz, çoğu çalışmanın hastaların klinik kriterlere uyması gerekliliğini şart koştuğu ve radyografik ve/veya endoskopik teyidi de gerekli tuttuğu çalışmalara dayanarak, ABRS şüphesi olan hastaların %53'ünde sinüsü ponksiyonu veya EYOM ile bakteriyel patojenlerin kültüre edildiğini göstermiştir.

Orta meatal sürüntülerin geri kalan sinüsleri temsil edip etmediği konusunda sınırlı araştırma vardır. Doğrudan karşılaştırmalı bir çalışma olmamasına rağmen, Miller ve ark.<sup>760</sup> tarafından yapılan yakın tarihli bir retrospektif çalışma, birden fazla sinüs kültürü uygulanan hastaların %40'ında iki veya daha fazla farklı patojen ortaya koymuştur. Bu çalışmadaki hastaların sadece %5'i antibiyotiğin değiştirilmesinden klinik yarar elde etmiştir, ve çalışmanın sonuçları orta meatustan yapılan bakteri kültürlerinin tüm sinüsleri tamamen temsil etmeyebileceğini düşündürmektedir.

EYOM kültür sürüntüleri, rinosinüzitli hastalarda mikrobiyal örneklemenin temelini oluşturmuştur.

Tablo 5.3.7. Rinosinüzit bakteriyolojisi. Orta meatusun maksiller sinüs ile korelasyonu.

Yazar, yıl, (ref)	Örnek sayısı	Rinosinüzit tipi	Teknik	Uyum
Joniau 2005 <sup>756</sup>	26	ARS	Endoskopik sürüntü (MM) ve maksiller sinüs ponksiyonu	%88,5
Casiano 2001 <sup>755</sup>	29	ARS (yoğun bakım)	Endoskopik doku kültürü (MM) ve maksiller sinüs ponksiyonu	%60,0
Talbot 2001 <sup>840</sup>	46	ARS	Endoskopik sürüntü (MM) ve maksiller sinüs ponksiyonu	%90,6
Vogan 2000 <sup>754</sup>	16	ARS	Endoskopik sürüntü (MM) ve maksiller sinüs ponksiyonu	%93,0
Gold ve Tami 1997 <sup>841</sup>	21	KRS	Endoskopik ponksiyon (MM) ve ESC sırasında mak-siller aspirasyon	%85,7
Klossek 1996 <sup>757</sup>	65	KRS	Endoskopik sürüntü (MM) ve ESC sırasında maksiller aspirasyon	%73,8

### Sümkürerek çıkarılan sekresyonlar

Bu yolla sekresyonlar, birinci basamakta, özellikle çocuk hastada, burun sürüntüsünün rahatsızlığından kaçınılarak için kolayca elde edilebilir. Çıkarılmış mukusu standart kültür sürüntü teknikleriyle karşılaştıran birkaç karşılaştırmalı çalışma, burun salgıları olduğunda sık görülen üst hava yolu patojenlerinin saptanması için yüksek bir uyum oranı (>%90) bildirmektedir, ancak beklenebileceği gibi bu oran, belirgin sekresyonların yokluğunda %50'nin altına düşer.<sup>710,761</sup>

### Burun ve sinüs lavajı

Nazal lavaj, ameliyat edilmemiş bir hastada nazal flora kontaminasyonu ve sinüslere minimal penetrasyonu nedeniyle, sinüs içeriğinin kültürü için doğru bir teknik değildir. Bu sorun, endoskopik olarak yerleştirilen bir maksiller sinüs kateteriyle doğrudan sinüs lavajı yapılarak aşılabılır. Doğrudan sinüs lavajını EYOM sürüntüleri ile karşılaştıran çalışmalar, sinüs lavajında daha çok bakterilerin izole edildiğini ve anaerobik patojenlerin daha iyi üretildiğini göstermiştir,<sup>762,763</sup> ayrıca bu örnekleme tekniği drenaj balon teknolojisi ile daha kolay uygulanabilir, çünkü bu sistemlerin lavaj direnaji ve antibiyotik irrigasyonu için dahili kateterleri mevcuttur. Anaerobik organizmaların klinik önemi ve enfekte izole sinüslerin kültür ve tedavisi hakkında çalışmalara ihtiyaç vardır.

### 5.3.5.9.2.2. Kültürden bağımsız teknikler

Standart kültürler, mikrobiyal büyüme için sınırlı bir dizi tanımlanmış ortam sunar ve bu nedenle, sınırlı bir besin kaynağı aralığı için yarışan veya in vivo hayatta kalmak için işbirliğine bağlı olan (çapraz besleme ilişkileri gibi), daha yavaş büyüyen organizmalar da dahil olmak üzere alternatif koşullar gerektiren taksonları dışlar. Mikropların kültür veya moleküler metotlarla (canlı ama kültür edilemeyen ya da kültürle üretilmesi zor) tanımlanması arasındaki farklılığa "büyük besiyeri sayısı anomalisi" adı verilmektedir, ve mikrobiyal toplulukların %25 ile %99'unun kültürde üretilmediği tahmin edilmektedir.<sup>764,765</sup>

### Yeni nesil sekanslama

Yeni nesil sekanslama teknikleri, rutin kültür çalışmalarında önceden tanımlanamayan mikroorganizmaların tanımlanmasını sağlamıştır.<sup>450</sup> Numuneler, korumalı, flokülasyonlu mikrobiyal sürüntüler kullanılarak veya sürüntüyle yüksek uyum gösteren doku biyopsisi ile elde edilebilir (Bassiouni). Elde edilen örneklerden DNA ekstrakte edilir ve bakteriyel veya fungal mikroorganizmaların spesifik genetik bölgelerine özgü primerler kullanılarak sekanslanır. Daha sonra bilinen mikrobiyal kütüphaneleri referans alan ve başlangıçta bir araştırma aracı olan ancak günümüzde klinik kullanım için ticari olarak temin edilebilen sofistike biyo-informatik hatlarla, mevcut tüm organizmalar belirlenir ve kantifiye edilir. Kültür analiz ile yeni nesil sekanslamayı karşılaştıran çalışmalar arada belirgin fark olduğunu ve sinüs kültürünün yerleşik mikrobiyatayı yeterli şekilde öngöremediğini göstermiştir.<sup>154</sup> Kültür sonuçları ve sekanslama yaklaşımları arasındaki doğrudan karşılaştırmalarda, sekanslama ile çoğu hastada tespit edilen baskın bakterilerin vakaların sadece yarısına yakın bir kısmında kültürle tanımlanabildiğini ortaya koymuştur.

%1 nispi sekans bolluğunda bulunan bu taksonlardan sadece %5'i kültür tarafından tanımlanmış ve baskın olmayan taksonlar hakkındaki bilgilerin standart klinik kültürle ne kadar çok gözden kaçırıldığını ortaya koymuştur. Bu, kültüre yönelik antibiyotik tedavisine rağmen zayıf tedavi yanıtını kısmen açıklayabilir. Modern kültürden bağımsız tekniklerin klinik uygulamaya dahil edilmesi tedavi sonuçlarını iyileştirebilir, ancak daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Gelecekteki teknikler, özellikle KRS gibi inflamatuvar mukozal hastalıklarla ilgili mikrobiyoloji araştırmalarında, mukozaya bağlı mikrobiyotanın gerçek çeşitliliği ve yapısı ile tam genetik potansiyel ve yerinde aktivite ile ilgili daha fazla bilgi sağlayacak tüm DNA'nın (metagenomiklerin) veya tüm kopyalanmış RNA'nın (metatranskriptomiklerin) veya proteinlerin (metaproteomik) veya metabolitlerin (metabolomikler) tanımlanmasını içerir.<sup>746</sup>

### Sonuçlar

Burun veya sinüs örneklerinin mikrobiyolojik değerlendirilmesinin rinosinüzitteki sonuçlar üzerinde herhangi bir etkisi olduğuna dair kanıt yoktur. ABRS'li bireylerin %80'i tipik olarak tedavi olmadan, iki hafta içinde düzelir<sup>766</sup> ve bu hastalık için kültüre bağlı antibiyotik tedavisinin ampirik tedaviye üstünlüğünü gösteren kanıt yoktur. Düşük seviyeli kanıtlar, KRS'nin akut alevlenmelerinin tedavisinde kültüre yönelik antibiyotik tedavisinin olası bir rolü olduğunu göstermekle birlikte, KRS'de antibiyotik kullanımını destekleyen hiçbir üst düzey kanıt bulunmamaktadır. Dahası, bu hastalıkta kültür yönlendirmeli antibiyotik ile ampirik antibiyotik tedavisini karşılaştıran çok az çalışma vardır.

Komplike olmayan ABRS için mikrobiyal örnekleme rutin olarak önerilmemektedir.

Nazal veya sinüs örneklerinin mikrobiyolojik değerlendirilmesinin rinosinüzitin sonuçları üzerinde herhangi bir etkisi olduğuna dair kanıt yoktur. Her ne kadar antibiyotikler ABRS'li yetişkin ve çocuklarda klinik sonuçta küçük ama önemli bir fayda sağlamasa da (bkz. 4.4.3.1. ve 4.4.3.2.) çoğu hasta, antibiyotiklerin yararlı olmadığı post-viral ARS'den muzdariptir (bkz. 4.4.3.3 ve 4.4.3.4). Ayrıca, bu hastalıkta kültüre yönelik antibiyotik tedavisinin ampirik tedaviden üstünlüğünü gösteren hiçbir çalışma yoktur.

### Öneriler

Rinosinüzit tanısında mikrobiyolojik değerlendirme rutin olarak önerilmez.

Ampirik antimikrobiyal tedaviye ve topikal nazal steroidlere cevap vermeyen ABRS'li hastaların, mikrobiyoloji de dahil olmak üzere daha fazla tanı prosedürünün uygulanabileceği bir KBB uzmanına sevk edilmesi önerilir. KRS'de mikrobiyal örneklemenin rolü belirsizliğini korumaktadır. Güçlü öneriler yapılmadan önce KRS hastalarında rutin mikrobiyolojik kültürlerin ve antibiyotik tedavisinin uygunluğunu incelemek için prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Modern kültürden bağımsız tekniklerin klinik uygulamaya dahil edilmesi tedavi sonuçlarını iyileştirebilir, ancak daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. EPOS2020 yönlendirme grubu, endoskopide mukozanın normal olup olmamasına bakılmaksızın,



semptomları yüksek oranda KRS'yi düşündüren hastaların KBB/ ikinci basamaktaki ilk muayenesinde, mikrobiyoloji yapılmasının gerekli olduğunu düşünmemiştir.

Bununla birlikte, KBB/ ikinci basamakta uygun medikal veya cerrahi tedavinin başarısız olması, semptomların devam etmesi ve endoskopide mukozanın anormal olması durumunda KRS'de mikrobiyoloji yapmanın gerekli olup olmadığına dair yanıtları net değildir (Şekil 5.3.52., 5.3.53., 5.3.54.).

### 5.3.5.10. Mukosilyer temizleme testi

#### 5.3.5.10.1. Gerekçe

Solunum epitelinin kaplayan siliyalar koordine hareketleriyle içinde hapsolmuş inhale partiküller ile birlikte mukus tabakasını, burun boşluğundan hipofarinkse doğru taşıır. Sağlıklı sinonazal kavite için normal mukosilyer temizleme (MST) önemlidir. PSD'de olduğu gibi konjenital fonksiyon bozukluğu veya enfeksiyonda MST yetersizdir veya yoktur. PSD'de MST olmaması, KRS veya bronşektaziye yol açabilir. KRS'deki mukozta, hipoksi, mikrobiyal ürünler ve toksik inflamatuvar araçlar, ikincil siliyer değişiklikleri, yani sekonder siliyer diskinezi (SSD) ve takip eden yetersiz MST'yi indükleyebilir.<sup>450</sup>

Mukosilyer temizleme zamanı (MSTZ) 15 dakikanın altında normal kabul edilir ve bir saatten az olmalıdır. Sakarin testi, alt konka mukozasına, ön uçtan 1 cm arkaya, 1-2 mm'lik bir sakarin parçacığının yerleştirilmesinden sonra tatlı tadı almak için geçen süreyi değerlendirir. Hasta bu değerlendirme sırasında sessizce kafası öne doğru eğilmiş, ve koklama, öksürme, hapşırma, içme veya yemek yemeden oturmalıdır. Alternatif olarak, metilen mavisi gibi bir boyanın burun boşluğunun ön mukozasından hipofarinkse doğru taşınması için gereken süre izlenebilir. Teknesyum-99m etiketli demir oksit de dahil olmak üzere, diğer maddeler de kullanılmıştır.

MSTZ sadece açık nazal kavite olan koopere hastalarda, ve ciddi mukozal hastalık yokluğunda ölçülebildiğinden, bazı hastalarda tanısal değeri sınırlıdır. Aynı zamanda, sensitivite ve spesifitesi düşüktür ve önemli ölçüde zaman alır. MST'nin klinik önemi bağlamında, son zamanlarda birçok sinonazal hastalık için yaygın olarak önerilen bir tedavi olan nazal lavajların, MSTZ'yi kısalttığı gösterilmiştir.<sup>767</sup>

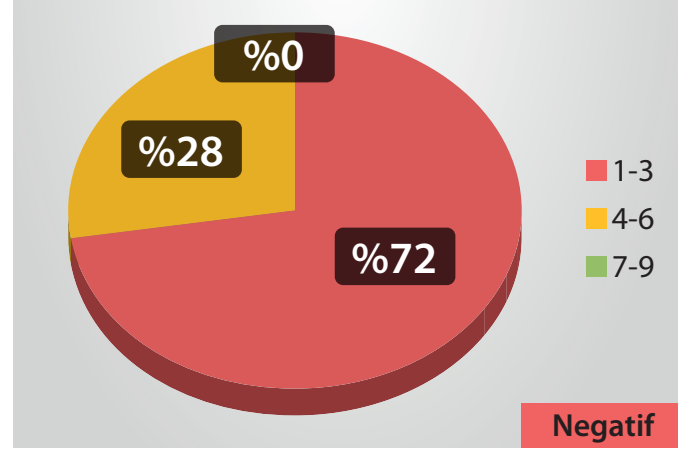
EPOS2020 yönlendirme grubu, KRS'yi ileri derecede düşündüren semptomları olanlarda, mukozanın endoskopide anormal veya normal olup olmadığına bakılmaksızın, KBB/ ikinci basamağa ilk başvuruda objektif mukosilyer fonksiyon testi yapılmasının gerekli olduğunu düşünmemiştir, ancak KBB/ ikinci basamakta uygun medikal veya cerrahi tedavinin başarısız olması, semptomların devam etmesi ve endoskopide mukozanın anormal olması durumunda objektif mukosilyer fonksiyon testi yapmanın gerekli olup olmadığına dair görüşleri net değildir (Şekil 5.3.55., 5.3.56., 5.3.57).

### 5.3.5.11. Nazal nitrik oksit

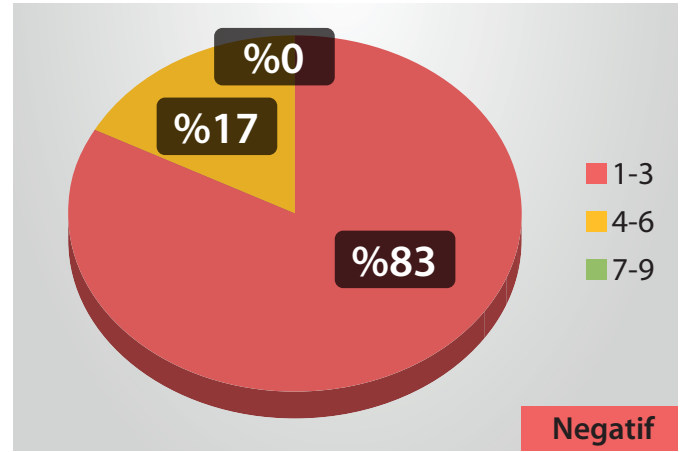
#### 5.3.5.11.1. Gerekçe

Nitrik oksit (NO), ağızdan veya burundan ekspirasyonla dışarı verilen havada bulunan, renksiz, kokusuz bir gazdır. NO, nitrik oksit sentaz (NOS) ile arginin ve oksijenden üretilir.

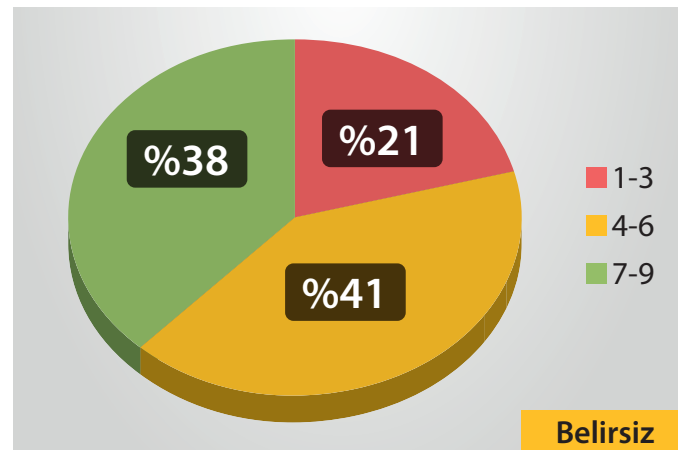
Şekil 5.3.52. Delphi: KBB ikinci basamağa ilk başvuruda, KRS'yi ileri derecede düşündüren semptomlar var ve endoskopide mukozanın anormalse, mikrobiyoloji gerekli midir?



Şekil 5.3.53. Delphi: İkinci basamağa ilk başvuruda, KRS'yi ileri derecede düşündüren semptomlar var ancak endoskopi normale, mikrobiyoloji gerekli midir?



Şekil 5.3.54. Delphi: KBB ikinci basamakta uygun medikal veya cerrahi tedavi başarısız olduktan sonra, semptomları devam eden ve endoskopisi anormal olan KRS'de, mikrobiyoloji gerekli midir?



Yapısal olarak ifade edilen nöronal ve endotel formlarının yanı sıra, uyarılmış bir form olan iNOS da mevcuttur ve solunum yolu içinde pro-inflamatuar sinyallere yanıt olarak yukarı regüle oluyor gibi görünmektedir. Ekshale NO (eNO) düzeyleri eozinofilik astımda yükselir, ölçümü standardize edilmiştir, ancak astım tanı ve tedavisinde henüz yaygın olarak kullanılan bir araç değildir. Alt hava yolu inflamasyonunun hızlı ve düşük maliyetli objektif bir ölçümünü sağlayabilme potansiyeline sahiptir. NO'nun çoğu sinüslerde, çok daha azı da nazal mukozaya ve alt solunum yolunda üretilir.<sup>450</sup> NO ve metabolitleri mikroorganizmalar için toksiktir ve muhtemelen solunum yolunun doğuştan gelen savunma mekanizmasının bir parçasını oluşturur. NO ayrıca epitel içindeki siliyer atım sıklığını uyarabilir ve burun vasküler tonusunu düzenleyebilir.

### 5.3.5.11.2. Tanısal doğruluk

Nazal NO (nNO) her iki burun deliğinde de ölçülebilir ve gün içinde değişiklik göstermez. Ölçümü hızlı, tekrarlanabilir ve kolaydır; ve en iyi 10 saniyelik nefes tutma sırasında, 700 ml/dk'lık bir aspirasyon akışı ile değerlendirilir.<sup>768</sup> Sağlıklı kişilerde nNO ölçümü sırasında mırıldanmak, başlangıçta seviyeleri önemli ölçüde artırır. Düşük değerler elde edilirse, mırıldanma sırasında nNO ölçümü, ölçümün özgüllüğünü artırabilir.<sup>768</sup> Sağlıklı kontroller genellikle 300 ppb'nin üzerinde nNO seviyelerine sahiptir.<sup>769</sup> Palatal kapanma manevraları kullanılarak yapılan nazal NO testi, kistik fibrozis dışlandığında, primer siliyer diskinezi için elektron mikroskopisi ve/veya genetik teste benzer bir tanısal doğruluğa sahiptir.<sup>770</sup> 77 ppb'nin altındaki nazal NO değerleri PSD için çok önemlidir, ancak bazen daha yüksek değerler bulunur. KF'de de genellikle düşük değerler (70-300 ppb) görülür ve nazal poliplerin varlığı, sinüslerin tıkanması nedeniyle nazal polipsiz KF hastalarına<sup>771</sup> kıyasla anlamlı ölçüde daha düşük nNO seviyeleri ile ilişkilidir. Bu nedenle, nazal poliplerde, hastalar paradoksik olarak düşük nNO ve göğüsten normal veya yüksek eNO'ya sahip olabilir.

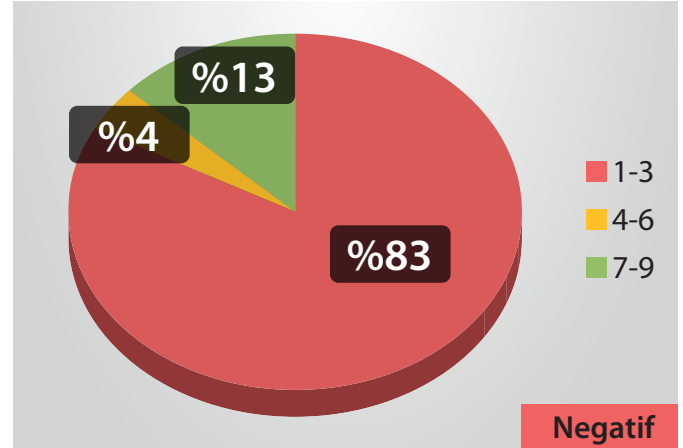
Nazal NO, bu hastalık için yüksek klinik şüpheye sahip koopere hastalarda (genellikle beş yaşın üzerinde) PSD için duyarlı ve spesifik bir testtir. Daha az bir dereceye kadar, olası bir KF tanısında da yararlı bir yardımcı olabilir. KRS'de spesifik bir tanı aracı olarak yaygın olarak kullanılmasa da, bu hastalıkta tedaviye yanıtı izlemek için kullanılabilir.

### 5.3.5.12. PSD için diğer testler

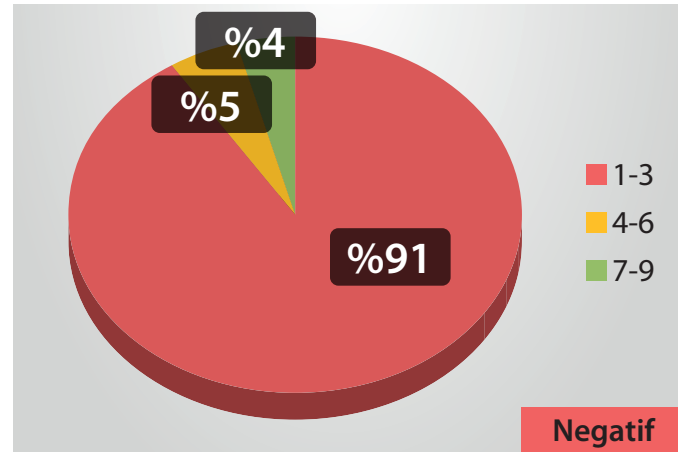
#### 5.3.5.12.1. Gerekeç

PSD tanısı için rutin uygulamada ideal bir test yoktur.<sup>772</sup> Doğumdan başlayarak KRS'si, ailede PSD öyküsü ve/veya Kartagener sendromunun ilişkili özellikleri (situs inversus ve infertilite) olan bir hastada ve PSD şüphesi olan vakalarda, siliyer atım frekansı (SAF), siliyaların dynein kollarının EM değerlendirmesi ve/veya siliyogenesis sonrası in vitro siliya değerlendirmesi ile, siliyer fonksiyon tanısal testleri düşünülmelidir.<sup>450</sup> Toplanan epitel hücreleri siliyer atım frekansı (SAF) ve siliyer dalga formu analizi için ayrıntılı olarak dijital yüksek hızlı video görüntülemeyle değerlendirilebilir. SAF ve siliyaların koordineli hareketleri, Fast Fourier analizi kullanılarak bilgisayar programlarıyla da değerlendirilebilir. SAF'nin normal değerleri kullanılan yöntemle, hastanın yaşına ve kültür koşullarına bağlı olarak değişir. Normal

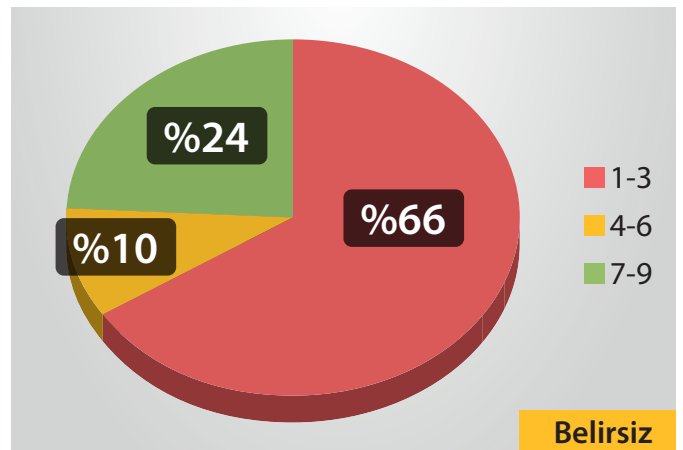
Şekil 5.3.55. Delphi: İkinci basamağa ilk başvuruda, KRS'yi ileri derecede düşündüren semptomlar var ve endoskopide mukoza anormalse, objektif mukosilyer fonksiyon testi yapılması gerekli midir?



Şekil 5.3.56. Delphi: İkinci basamağa ilk başvuruda, KRS'yi ileri derecede düşündüren semptomlar var ancak endoskopi normale, objektif mukosilyer fonksiyon testi yapılması gerekli midir?



Şekil 5.3.57. Delphi: KBB/ ikinci basamakta uygun medikal veya cerrahi tedavi başarısız olduktan sonra, semptomları devam eden ve endoskopisi anormal olan KRS'de, objektif mukosilyer fonksiyon testi yapılması gerekli midir?



SAF ve atım paterninin gösterilmesi PSD tanısını dışlar. Son zamanlarda, bir optik akış algoritması vasıtasıyla siliyer hareketi tahmin eden faz kontrast mikroskopi görüntüleri kullanarak, SAF'ın kantifikasyonunu yapan yeni bir teknik rapor edilmiştir.<sup>773</sup> Üçüncü basamak bir merkezde, PSD olduğundan şüphelenilen hastaların üçte birine sonunda bu tanı konmuştur.<sup>774</sup>

Bu teknikler rutin KBB uygulamasında mevcut olmadığından, şüpheli PSD vakalarında nNO seviyelerinin ölçülmesine üzerinde durulmalıdır; düşük nNO seviyeleri PSD ile ilişkilendirilmiştir ve bu nedenle mükemmel bir tarama aracıdır (yukarıya bakınız). Ayrıca, PSD ile ilişkili olduğu bilinen genetik mutasyon taranması ve genetik danışmanlık da önerilmektedir.<sup>775</sup>

### 5.3.5.13. Ter testi

#### 5.3.5.13.1. Gerekçe

KF transmembran iletkenlik düzenleyici (KFTR) genindeki mutasyonların neden olduğu kistik fibrozis (KF), tanısız zorluklar yaratmaya devam etmektedir. Yenidoğandan erişkinlere kadar tüm bireylerde KFTR mutasyonları ile ilişkili tanılar, ter klorür testi ile KFTR fonksiyonunun değerlendirilerek konulması önerilmektedir.<sup>776</sup> Ter klorür testi, onaylanmış CLSI 2009 Kılavuzları gibi Int protokollerine (<https://clsi.org>) uygun şekilde yapılmalıdır.

#### 5.3.5.13.2. Kistik Fibrozis Vakfı'ndan Konsensus Kılavuzlarının Önerileri

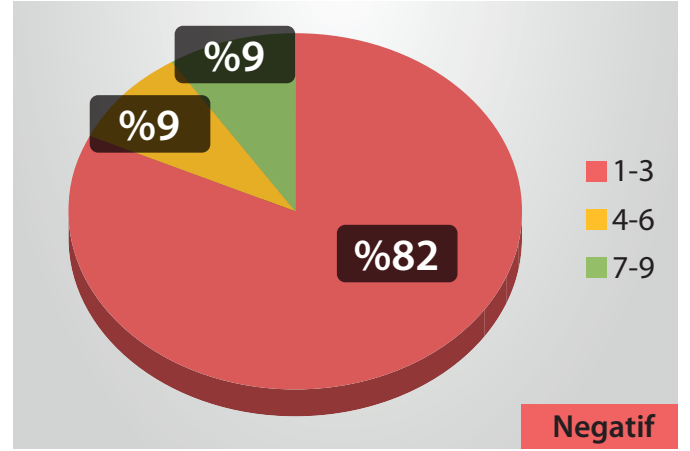
Yenidoğan KF taraması pozitif olan yenidoğanlarda, yeterli miktarda ter örneği alma şansını arttırmak için test bilateral olarak yapılmalı, bebek >2 kg ağırlığında olmalı ve düzeltilmiş gestasyonel yaş en az 36 hafta olmalıdır. 36 hafta gestasyonu geçmiş, >2 kg ağırlığında ve yenidoğan KF taraması veya prenatal genetik testi pozitif olan bebeklerde ter klorür testi bebek 10 günlük olduktan hemen sonra, ideal olarak neonatal dönemin (dört haftalık) sonuna kadar yapılmalıdır.

Yenidoğan taraması ile olası KF saptanan bebeklerde, KF tanısı koyma çabaları başlatılırken, KF tedavisi ertelenmemelidir. Ter klorür analizi, ter toplandıktan sonra birkaç saat içinde yapılmalıdır. Pozitif yenidoğan taraması olan, KF ile uyumlu klinik özellikler veya pozitif aile öyküsü olan bebeklerde, ter klorür değeri  $\geq 60$  mmol/L ise, KF tanısı konabilir. Pozitif yenidoğan taraması olan bebeklerde <30 mmol/L ter klorürü, KF'nin pek olası olmadığını gösterir.

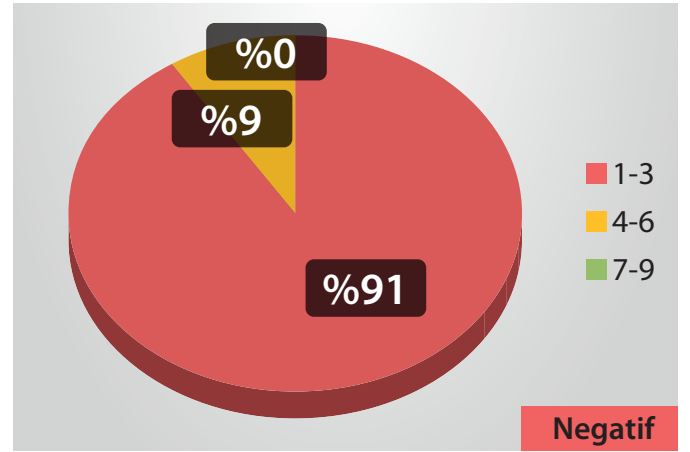
KF ile tutarlı olabilecek klinik özellikleri olan ancak ter klorürü <30 mmol/L olan bireylerde, KF olasılığı daha azdır. Yine de, gelişen klinik kriterler ve/veya KFTR genotiplemesi KF'yi destekler ve alternatif bir tanıyı desteklemezse, KF düşünülebilir. Pozitif yenidoğan taraması, KF semptomları veya pozitif aile öyküsü ile ter klorür değerleri iki ayrı ölçümde arada olan (30-59 mmol/L) bireylerde, KF olabilir. Bu bireylerde, genişletilmiş KFTR gen analizi ve/veya KFTR fonksiyon analizi düşünülmelidir. Taraması pozitif olan ve KF tanısı için ter klorür kriterlerini sağlayan bireylerde, eğer tarama sürecinde KFTR genotiplemesi yapılmamış veya eksikse, KFTR genetik testi yapılmalıdır.<sup>776</sup>

EPOS2020 yönlendirme grubu, mukozanın endoskopide anormal veya normal olup olmadığına bakılmaksızın KRS'yi ileri derecede düşündürülen semptomları olanların KBB/ ikinci basamağa

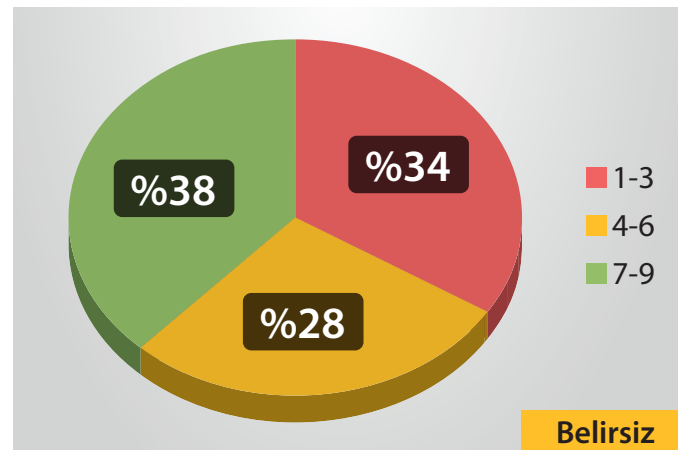
Şekil 5.3.58. Delphi: İkinci basamağa ilk başvuruda, KRS'yi ileri derecede düşündürülen semptomlar var ve endoskopide mukoza anormalse, kistik fibrozis için test gerekli midir?



Şekil 5.3.59. Delphi: İkinci basamağa ilk başvuruda, KRS'yi ileri derecede düşündürülen semptomlar var ancak endoskopi normalse, kistik fibrozis için test gerekli midir?



Şekil 5.3.60. Delphi: KBB İkinci basamakta uygun medikal veya cerrahi tedavi başarısız olduktan sonra, semptomları devam eden ve endoskopide mukozası anormal olan KRS'de, kistik fibrozis testine gerek var mıdır?



ilk başvurusunda, KF testi yapılmasının gerekli olduğunu düşünmemiştir, ancak KBB ikinci basamakta uygun medikal veya cerrahi tedavi başarısız olduktan sonra, semptomları devam eden ve endoskopide mukozası anormal olan KRS'de, bu testi yapmanın gerekli olup olmadığına dair yanıtları net değildir (Şekil 5.3.55., 5.3.56., 5.3.57).

### 5.3.5.13.3. Genetik testin endikasyonları ve olanakları

Genetik test çoğunlukla KF, Primer Siliyer Diskinezi (PSD) ve daha az oranda kronik rinosinüzit (KRS) için kullanılır.<sup>777</sup> KF, 7. Kromozomun uzun kolunda bulunan kistik fibrozis transmembran iletkenlik düzenleyicisindeki (KFTR) mutasyonlardan kaynaklanır. Normalde 6,5 kb'lik bir mRNA, 1490-amino asit integral membran proteini olan KFTR'yi kodlar. Epitel hücrelerinde klorür değişiminden sorumlu bir iyon kanalıdır. Bugüne kadar 2.000'den fazla KFTR varyantı tanımlanmıştır.<sup>778</sup>

Yenidoğan taramaları Yeni Zelanda'da 1979 yılına dayanmaktadır ve seri, iki katmanlı veya daha yakın zamanda üç katmanlı / hibrid tabanlı yöntemlerle gerçekleştirilmektedir.<sup>778</sup> Taramalar immünoaktif tripsinojen (IRT) üzerine kuruludur. Üç yaklaşım vardır: 1) Bir tanesi, tanımlanmış bir eşik değeri üzerindeki ölçümlerin, KFTR genindeki (IRT / DNA) spesifik mutasyonları belirlemek için genetik analiz ile takip edildiği IRT ölçümü ile başlar; 2) Tanımlanmış eşik değerleri olan bir başlangıç IRT ölçümünü, iki hafta sonra alınan ikinci bir örnekteki IRT ölçümü izler (IRT / IRT); 3) Artmış IRT'yi takiben pankreatit ile ilişkili protein kullanılır (IRT / pankreatit ile ilişkili protein yöntemi). Monoklonal veya poliklonal antikorlarla doğrudan sandviç immünoanalizleri kullanılır, ve ayrıca çoğullandırılabilir. Avantajı, bir hastada birden fazla örneği düşük maliyetli şekilde test edebilmesidir. Genetik analiz (kan veya oral mukozal kazıntılardan) Sanger sekanslaması ve kantitatif yöntemlerle yapılır. Günümüzde Yeni Nesil Dizileme, hedeflenmiş derin dizileme (TDS) ve Droplet Digital PCR teknolojileri gibi yeni yüksek verimli yaklaşımlar kullanılmaktadır.<sup>779</sup> Son zamanlarda Zeevi ve arkadaşları,<sup>780</sup> hedefli derin sekanslama veya dijital PCR yöntemlerinden daha duyarlı olan allele duyarlı proliferasyon sekanslaması (ASP-SEQ) adı verilen yeni bir yöntem önermişlerdir.

PSD, 32 adet genle ilişkili, genetik olarak heterojen, otozomal resesif, motil siliyopatidir. Klinik bulgular situs inversus, yenidoğan solunum sıkıntısı, progresif bronşektazi ve genç erişkinlikte solunum yetmezliğidir.<sup>781</sup> Testler arasında nNO, yüksek hızlı videomikroskopi analizi (HSVA), transmisyon elektron mikroskopisi (TEM), siliyer proteinlerin immünoflüoresan testleri ve genetik test yer alır. Bilinen PSD'de, yapısal anormallikler biallelik mutasyonların genetik testi ile doğrulanabilir.<sup>782</sup> En yaygın mutasyonlar beş gende meydana gelir (DNAH5; DNAH11; DNAI1; CCDC39; CCDC40).<sup>783</sup> İntron-ekson düzey kopya sayısı varyasyonları (CNV) ve tam ekzon dizilemesini (WES) birleştiren genetik testler, en etkin yaklaşım gibi görünmektedir.<sup>781</sup>

KRS genomik analizleri için en çok çalışılan hedefler acı tat reseptörleridir, özellikle de T2R38<sup>784</sup> ve bunlar reverse transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu ile 7900HT ile allel spesifik prob ve primerler<sup>785</sup> veya tek nükleotid polimorfizmleri (SNP) kullanılarak analiz edilir.<sup>117</sup> Diğer genetik yaklaşımlar,

potasyum kanallarındaki tek nükleotid polimorfizm genotiplerini hedefler (örn. Illumina Human-Hap550 BeadChip veya Illumina Human610-Quad BeadChip ile).<sup>786</sup> Daha yeni bir genom çapında ilişki çalışması, ALOX15'in KRS'deki rolünü araştırmıştır.<sup>436</sup> Daha hedefe yönelik analizler ör. NP'li KRS'de rol oynayan FZD5 gibi metillenmiş genler için metil-CpG bağlayıcı domain sekanslama (MBD-seq) kullanılarak saptanabilir ve metilasyona özgü polimeraz zincir reaksiyonu kullanılarak doğrulanabilir.<sup>787</sup>

Özet olarak, KRS'yi etkileyen birçok potansiyel gen araştırılmıştır, ancak rutinde sadece KF ve PSD genetik testle teşhis edilebilir veya doğrulanabilir. Gelecekteki araştırmalar için ümit verici bir hedef olmasına rağmen, acı tat reseptörleri şu anda süper tat alan, orta tat alan veya tat alamayan fenotipi için test edilmektedir.

### 5.3.5.14. Alt solunum yolu değerlendirilmesi

#### 5.3.5.14.1. Gerekeç

Rinosinüzitli önemli sayıda hastada 'birleşik hava yolları' kavramında yer alan alt solunum yolu tutulumu vardır. Hastanın kendi göğüs semptomları (hırıltılı solunum, nefes darlığı, göğüste sıkışma ve öksürük) ve bunların şiddeti hakkındaki öz değerlendirmesi genellikle zayıftır, veya alt solunum yolunun etkilendiğinin farkında olmayabilir, bu nedenle objektif değerlendirme gereklidir.<sup>34</sup>

#### 5.3.5.14.2. Teknikler

##### *Tepe akışı (peak flow)*

Bu, bireyin tek kullanımlık filtrelenmiş ağızlıktan bir tepe akış ölçere olabildiğince güçlü üflediği, basit bir testtir. Üç denemenin en iyisi alınır ve cinsiyet, yaş ve boy için normatif veri çizelgeleri ile karşılaştırılır. Sonuç normal aralıkta değilse, tersinirliği değerlendirmek için salbutamol gibi bir bronkodilatörün uygulanmasından 15 dakika sonra test tekrarlanabilir. Tek bir testle tanı konulamamasına rağmen, %20'lik bir artış ve 60 L/dk'lık mutlak iyileşme astımı düşündürür. Alternatif olarak, 10-15 dakika koşma gibi bir egzersiz testi ve ardından her 5 dakikada bir yapılan tepe akış ölçümleri, yetişkinler için FEV<sub>1</sub> taban çizgisinden >%10 veya >200ml, veya çocuklarda PEF'de >%15'lik bir düşüşe neden olursa, astıma işaret eder.<sup>788-792</sup>

Hastalara, bir tepe akış ölçer ve günlük ölçümlerini kaydedebilecekleri bir çizelge verilerek, ideal olarak sabah ve akşam aynı zamanda ölçüm yapıp kaydetmeleri istenebilir. Kayıtları birkaç hafta boyunca tutmaları ve bir sonraki ayakta tedavi ziyaretlerine grafiği getirmeleri istenebilir. Ortalama günlük değişimi için, günün en yüksek PEF'i ile günün en düşük PEF'i alınıp, gün için ortalama PEF'e bölünür, ve daha sonra bir hafta boyunca ortalaması alınır. Yetişkinlerde >%10 ve çocuklarda >%13 değişkenlik, astımı düşündürür.<sup>792-794</sup>

##### *Spirometri*

Bu teknik poliklinik şartlarında ek bilgi sağlar (Tablo 5.3.8.). Bireyden filtrelenmiş tek kullanımlık bir ağızlıktan mümkün olduğunca güçlü şekilde bir tüpe üflenmesi istenir ve ekspiratuar çaba mümkün olduğu kadar uzun devam eder. Yine, üç denemenin en iyisi aşağıdaki değerleri türetmek için kullanılır:

- Bir saniyede zorlu ekspiratuar hacim (FEV<sub>1</sub>)
- Zorlu vital kapasite (FVC)
- FEV<sub>1</sub> / FVC oranı. Bu, sağlıklı erişkinlerde >%70-80 ve sağlıklı çocuklarda >%90 olmalıdır.<sup>305,788-791</sup>

Karşılaştırmalı normatif veriler mevcuttur. Çeşitli anormal paternler görülebilir.

1) Obstrüksiyon: FEV<sub>1</sub> düşük, FVC normal ve FEV<sub>1</sub> / FVC normalin alt sınırının <%70-80'i veya daha altında (referans popülasyonun en düşük %5'i).<sup>305,789</sup>

Bu astımın karakteristik özelliğidir ve bir beta-agonist, örneğin salbutamol, albuterol ile düzelir. Testten önceki 4 saat içinde kısa etkili bir beta-agonist veya 15 saat içinde uzun etkili bir beta agonist uygulanmışsa, yanlış negatif sonuç olasılığı artar.

Kısa etkili bir bronkodilatörden sonra başlangıç FEV<sub>1</sub>'e göre >%12 oranında bir artış (erişkin ve çocuklarda), veya >200 ml'lik bir artış (erişkinlerde) anlamlı bir reversibiliteye işaret eder.

FEV<sub>1</sub>'de yaş ile ortaya çıkan doğal azalma göz önüne alındığında, eşik değer olarak sabit bir FEV<sub>1</sub> / FVC oranının kullanılması konusunda dikkatli olunması önerilir, çünkü bu, yaşlı erişkinlerde yanlış pozitif obstrüksiyon teşhisi ve genç erişkinlerde yanlış negatif obstrüksiyon teşhisi ile sonuçlanabilir.<sup>795,796</sup>

2) Restriksiyon: FEV<sub>1</sub> / FVC normal, FEV<sub>1</sub> ve FVC düşüktür. Bu, bir fibrozis veya sarkoid gibi granümatöz bir sürecin karakteristik özelliğidir, ve bronkodilatörler ile geri dönüşümlü değildir. Restriksiyonu doğrulamak için akciğer hacimlerinin ölçümü (toplam akciğer kapasitesi, rezidüel hacim) gereklidir.

#### **Kontrol edici tedavinin başlanmasından sonra spirometri**

Erişkinlerde, dört haftalık anti-inflamatuar, kontrol edici tedaviden (inhale kortikosteroid veya kombine inhale kortikosteroid ve uzun etkili beta agonist gibi) sonra, FEV<sub>1</sub> %12'nin üzerinde ve 200 ml'nin üzerinde (veya PEF %20'nin üzerinde) iyileşme gösterir ve bu durum uygun klinik bağlamda astım tanısını destekleyici olarak görülebilir.<sup>792</sup>

Henüz hastayı görmemişse, anormal ölçümler veya yüksek klinik şüphe varlığında, hasta bir göğüs hastalıkları uzmanına konsülte edilmelidir. Göğüs hastalıkları uzmanları; farmakolojik ajanlarla veya ajansız bronşiyal provokasyon testi, fraksiyonel ekshale nitrik oksit ve akciğer görüntülemesi gibi farklı testler yapabilir. Ekshale nitrik oksit ölçümü rinolog ve pulmonologlara sunulması, alt ve üst solunum yollarında inflamasyonun hızla doğrulanmasını sağladığı için, tanıyı kolaylaştırmış ve pik akım kullanımını azaltmıştır (bkz. 5.3.5.9; Tablo 5.3.8.; 5.3.9.).

#### **5.3.5.15. N-ERD tanısı**

##### **5.3.5.15.1. Gerekçe**

NSAİİ ile tetiklenen hava yolu hastalığı (N-ERD), semptomları aspirin de dahil olmak üzere NSAİİ'ler ile şiddetlenen, astım ve/veya nazal polipli kronik rinosinüzitli hastalarda görülen, kronik, eozinofilik ve inflamatuvar bir solunum yolu hastalığıdır. Bu hastalık muhtemelen olduğundan daha az teşhis edildiği ve bu hastalarda sonuçlar daha kötü olduğu için, aşırı duyarlılığı tanımlamak önemlidir. Etkilenen hastaların kaçınma konusunda uyarılması, duyarlı olmayanların terapötik aspirin ve NSAİİ'leri kullanabilmeleri, ve duyarlı olanlarda aspirin duyarsızlaştırma seçeneğinin dikkate alınmasını sağlaması açısından da önemlidir.<sup>797</sup>

##### **5.3.5.15.2. Tanı**

N-ERD tanısı esas olarak aspirin veya NSAİİ'lere en az bir belgelenmiş reaksiyon olan bir hasta öyküsüne dayanır, ancak özellikle astımlı hastaların bu ilaçlardan kaçınmaları önerildiği için, tek başına öykünün her zaman güvenilir olmadığı kabul edilir.<sup>798</sup> Bu nedenle, öykü net olmadığında aspirin provokasyon testlerine ihtiyaç duyulmaktadır (Şekil 5.3.61.). Öykü net olmadığında, aspirin provokasyon testlerine ihtiyaç vardır.

##### **5.3.5.15.3. Teknikler**

Bir provokasyon testi oral, bronşiyal veya nazal yollarla yapılabilir (Tablo 5.3.10.). Aspirin ile yapılan bir oral provokasyon testi en yaygın kullanılan testtir, ancak risk potansiyeli taşır. Oral veya bronşiyal yükleme genellikle yaklaşık 30 mg aspirin gibi çok düşük bir dozla başlar, daha sonra yavaş yavaş artan dozlar verilir.<sup>799</sup> Her ne kadar bronşiyal yüklemenin gerçekleştirilmesi sadece dört saat sürebilirse de,<sup>800</sup> her iki yöntem de özellikle astımlılarda olmak üzere hastaların %50'sinden fazlasında ciddi semptomlarla sonuçlanabilir ve acil tedavi, hastaneye yatış ve yakın izleme gerektirebilir. Geç reaksiyon olabileceğinden, yükleme genellikle bir günden fazla ve sonrasında gece boyunca hastaneye yatış gerektirir.

Çözünür bir aspirin formu olan lizin aspirin (LAS) ile nazal provokasyon, sistemik reaksiyonların nadir olması nedeniyle şiddetli astımlılarda yapılabildiği için, popülerlik kazanan bir yaklaşımdır. Standardize edilmiştir, tekrar edilebilir<sup>801</sup> ve ayaktan tedavi ortamında yapılabilir, ancak tıbbi gözetim altında ve resüsitasyon ekipmanı hazır durumdayken gerçekleştirilmelidir. Reaksiyon, nazal uygulamadan yaklaşık 45 dakika sonraya kadar başlamaz ve saatlerce sürebilir. Nazal provokasyon negatifse, oral provokasyon düşünülmelidir. Tedavisi zor 150 NP'li KRS hastasının

Tablo 5.3.8. Olası astımın değerlendirilmesinde pik ekspiratuar akım ve spirometrinin karşılaştırılması (Scadding ve Lund 2004 (842))

	Ortam	Avantajlar	Dezavantajlar
Spirometre	Poliklinik	En güvenilir Tekrar edilebilir 15-30 dakikada sonuç verir Bronkodilatör öncesi ve sonrası	Anlık Masraflı Eğitilmiş uygulayıcı Hasta uyumu
Tepe Akışı	Poliklinik / Ev	Hassas Kolay Ucuz	FEV <sub>1</sub> 'den daha az güvenilir Hasta uyumu Anlık, ya da ev değerleri için ~ 4 hafta bekleme süresi

Tablo 5.3.9. Alt solunum yollarının tanısal testi (Brigham ve ark. 2015).<sup>843</sup>

Çeşitli solunum semptomlarının öyküsü	
Doğrulanmış ekspiratuar hava akımı kısıtlaması	
Temel ölçümler	Tepe ekspiratuar akış (tekrarlanan ölçümler) Spirometri (tekrarlanan ölçümler)
Pozitif egzersiz provokasyon testi	
Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi	Bronkodilatör öncesi ve sonrası spirometri Kontrol edici tedavi başlangıcından sonra, ör. inhale steroid, spirometri
Bronşial provokasyon	Farmakolojik olmayan: egzersiz veya ökapnik istemli ventilasyon Farmakolojik: hipertonic tuzlu su, mannitol veya metakolin
Destekleyici diğer testler	Alerji testi Ekshale nitrik oksit

100'ünde nazal provokasyon pozitif bulunmuş, ve negatif olan 31'inde oral LAS provokasyonu yapılmış, ve bunlardan 14'ünde pozitif sonuç alınmıştır.<sup>802</sup>

Provokasyon testinden önce durdurulması gereken ilaçlar:

- Oral ve intranasal kortikosteroidler (en az yedi gün);
- Antilökotrienler (en az yedi gün);
- Antihistaminikler (üç gün);
- Dekonjestanlar ve kromonlar (bir gün).

0,1, 1 ve 2 M lizin-aspirin çözeltileri, 45 dakikalık aralıklarla burun içine verilir ve etkileri klinik semptomlar (GAÖ), objektif nazal hava yolu değerlendirilmesi (akustik rinometri, ön rinomanometri) ve pulmoner fonksiyonlar ile değerlendirilir. Pozitif bir tepki, akustik rinometri ile değerlendirilen burun hava yolunda %25 veya daha fazla bir daralma (kesit alanının azalması ile gösterilir: Amin veya hacim 0-12 cm), veya nazal inspiratuar pik akımda %40'lık bir azalma olarak kabul edilir.<sup>799</sup> Ancak, nazal inspiratuar pik akım monitörizasyonunun, aspirinin neden olduğu tıkanmaya akustik rinometriden daha az duyarlı olduğu gösterilmiştir.<sup>802</sup> Solunum fonksiyonunda %20'lik FEV<sub>1</sub> düşüşü, pozitif kabul edilir.

Nazal provokasyonun negatif olduğu kanıtlanırsa, oral provokasyon düşünülmelidir.

Bununla birlikte, şiddetli reaksiyon riski daha yüksek olan hastalar için, yapılabılırsa akış sitometri destekli bazofil aktivasyon testi (FAST) ve fonksiyonel eikosanoid testi (FET), tanı için yararlı araçlar olabilir.<sup>744,745</sup> Aspirin provokasyonuna bir başka alternatif, hücrel antijen stimülasyon testidir (CAST), ancak bir çalışma, N-ERD hastalarının lökositlerinin artmış miktarda sistenil lökotrien ürettiğini, testin düşük bir duyarlılığa (%25), %92,3 özgüllüğe, %28,7 pozitif prediktif değere ve %90 negatif değere sahip olduğunu gösterdi ki, bu da kullanımını kısıtlamaktadır.<sup>803</sup>

EPOS2020 yönlendirme grubu, aspirin veya NSAİİ'lere karşı bir veya iki solunum reaksiyonu atağının KRS'li bir hastada AAHYH tanısı için gerekli olup olmadığı konusunda, ve KRS'li hastada AAHYH teşhisi için objektif bir testin gerekli olup olmadığı konusunda net değildi (Şekil 5.3.62., 5.3.63., 5.3.64).

#### 5.3.5.15.4. Öneriler

KRS'li tüm hastalara aspirin ve NSAİİ'lere karşı reaksiyonları sorulmalıdır.

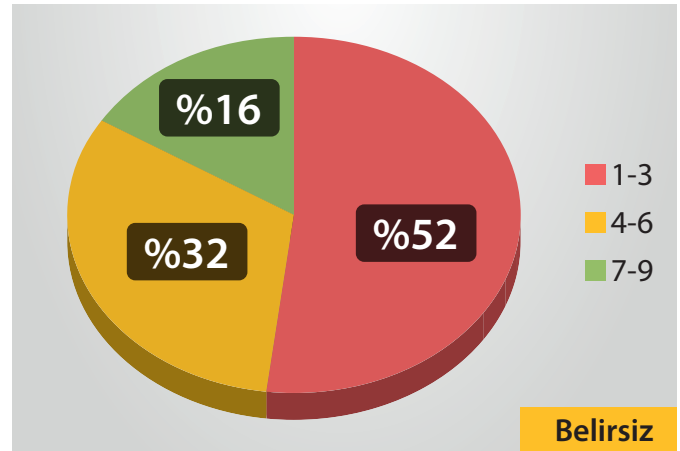
Sadece öykü her zaman güvenilir olmasa da, N-ERD tanısı koymak için aspirin veya NSAİİ'lere karşı en az bir belgelenmiş reaksiyon gereklidir. Öykü net olmadığında aspirin provokasyon testlerine ihtiyaç vardır.

Lisin aspirin ile nazal provokasyon güvenilirlik, duyarlılık ve özgüllük açısından oral ve bronşiyal yöntemlere iyi bir alternatiftir.

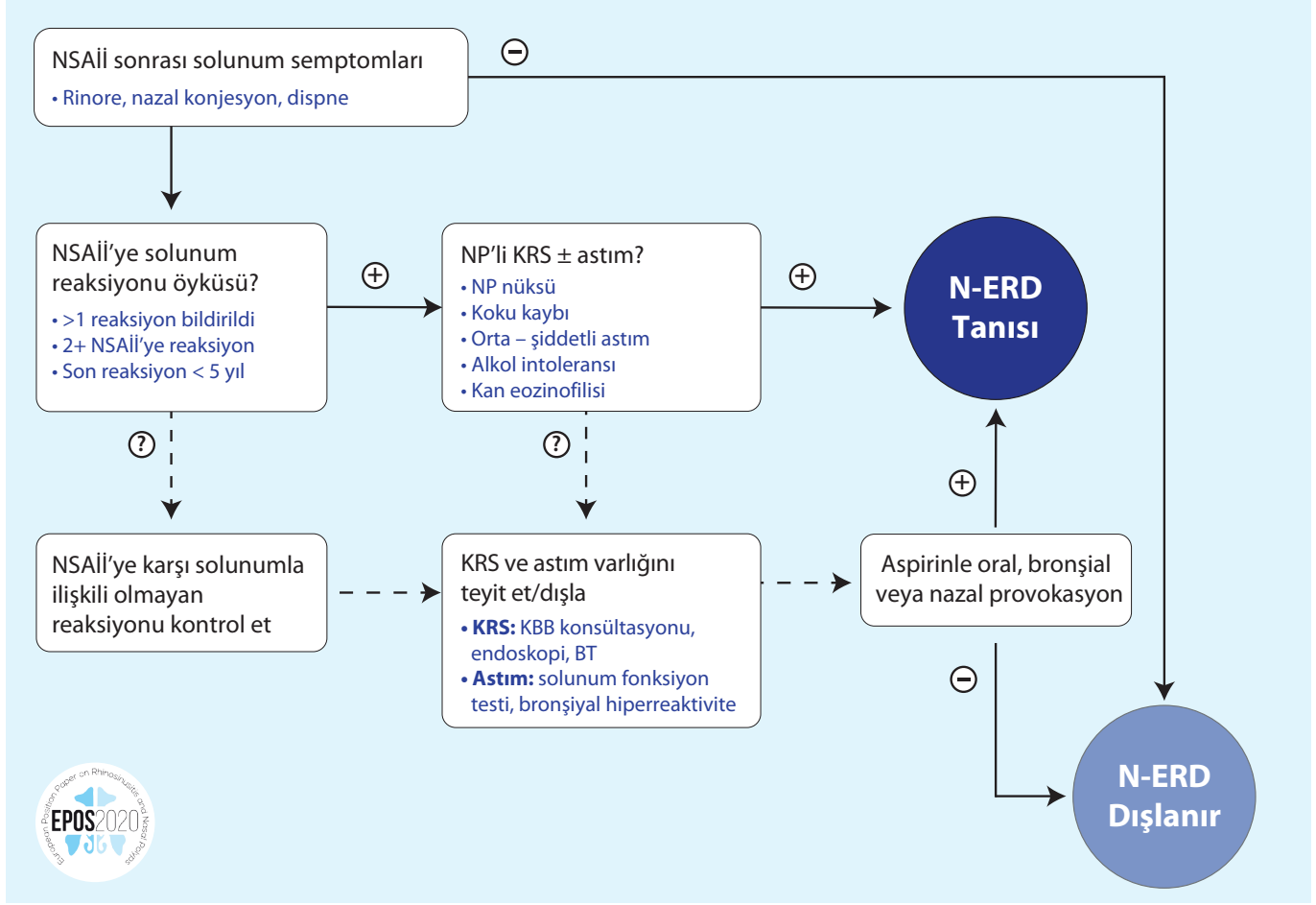
Tablo 5.3.10. Aspirin duyarlılığını değerlendirmek için farklı provokasyonlar (Nizankowska 2000).<sup>844</sup>

Öykü +/-	Provokasyon	
	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)
Oral	77	93
Bronşiyal	77	93
Nazal	73	94

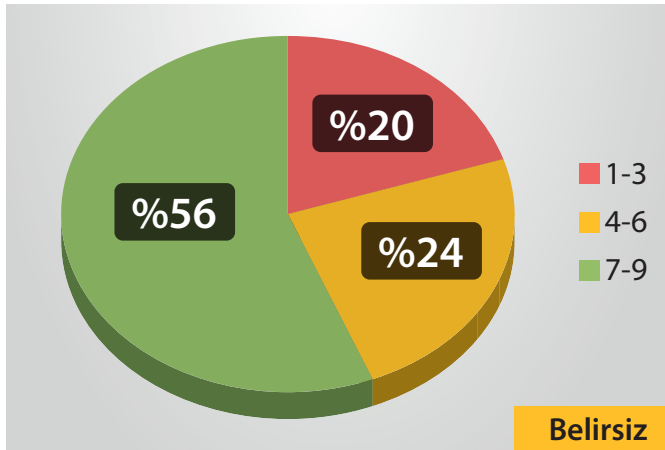
Şekil 5.3.62. KRS'li hastada AAHYH teşhisi için objektif bir test gerekli midir?



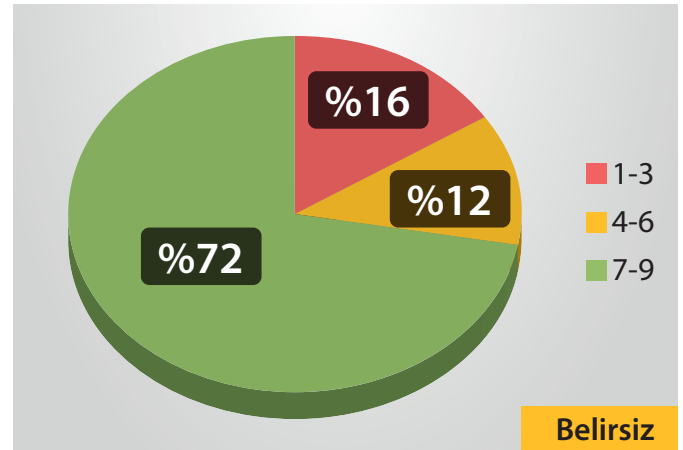
Şekil 5.3.61. N-ERD tanısı (Kowalski, 2019'dan uyarlanmıştır).



Şekil 5.3.63. KRS'li bir hastada AAHYH tanısı için aspirin veya NSAİ'lere karşı iki adet solunum reaksiyonu atağının klinik öyküsü gerekli midir?



Şekil 5.3.64 KRS'li bir hastada AAHYH tanısı için aspirin veya NSAİ'lere karşı bir adet solunum reaksiyonu atağının klinik öyküsü gerekli midir?



## Kaynaklar

1. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. Eur Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinol Suppl* 2012;23:3 p preceding table of contents, 1-298.
2. Pleis JR, Lucas JW, Ward BW. Summary health statistics for U.S. adults: National Health Interview Survey, 2008. *Vital and health statistics Series 10, Data from the National Health Survey 2009*:1-157.
3. Pilan RR, Pinna FR, Bezerra TF, et al. Prevalence of chronic rhinosinusitis in Sao Paulo. *Rhinology* 2012;50:129-38.
4. Shi JB, Fu QL, Zhang H, et al. Epidemiology of chronic rhinosinusitis: results from a cross-sectional survey in seven Chinese cities. *Allergy* 2015;70:533-9.
5. Kim JH, Cho C, Lee EJ, Suh YS, Choi BI, Kim KS. Prevalence and risk factors of chronic rhinosinusitis in South Korea according to diagnostic criteria. *Rhinology* 2016;54:329-35.
6. Hirsch AG, Stewart WF, Sundaresan AS, et al. Nasal and sinus symptoms and chronic rhinosinusitis in a population-based sample. *Allergy* 2017;72:274-81.
7. Hoffmans R, Wagemakers A, van Drunen C, Hellings P, Fokkens W. Acute and chronic rhinosinusitis and allergic rhinitis in relation to comorbidity, ethnicity and environment. *PloS one* 2018;13:e0192330.
8. Ostovar A, Fokkens WJ, Vahdat K, Raeisi A, Mallahzadeh A, Farrokhi S. Epidemiology of chronic rhinosinusitis in Bushehr, southwestern region of Iran: a GA2LEN study. *Rhinology* 2019;57:43-8.
9. Tomassen P, Newson RB, Hoffmans R, et al. Reliability of EP3OS symptom criteria and nasal endoscopy in the assessment of chronic rhinosinusitis--a GA(2) LEN study. *Allergy* 2011;66:556-61.
10. Dietz de Loos D, Lourijen ES, Wildeman MAM, et al. Prevalence of chronic rhinosinusitis in the general population based on sinus radiology and symptomatology. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:1207-14.
11. Hirsch AG, Nordberg C, Bandeen-Roche K, et al. Radiologic sinus inflammation and symptoms of chronic rhinosinusitis in a population-based sample. *Allergy*. 2019 Nov 11. doi: 10.1111/all.14106.
12. Liu CC, Lui J, Oddone Paolucci E, Rudmik L. Systematic review of the quality of economic evaluations in the otolaryngology literature. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;152:106-15.
13. Rudmik L, Xu Y, Kukec E, Liu M, Dean S, Quan H. A validated case definition for chronic rhinosinusitis in administrative data: a Canadian perspective. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016;6:1167-72.
14. Shashy RG, Moore EJ, Weaver A. Prevalence of the chronic sinusitis diagnosis in Olmsted County, Minnesota. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:320-3.
15. Xu Y, Quan H, Faris P, et al. Prevalence and Incidence of Diagnosed Chronic Rhinosinusitis in Alberta, Canada. *JAMA Otolaryngology-Head & Neck Surgery* 2016;142:1063.
16. Hoffmans R, Schermer T, van der Linde K, et al. Rhinosinusitis in morbidity registrations in Dutch General Practice: a retrospective case-control study. *BMC Fam Pract* 2015;16:120.
17. Larsen K, Tos M. The estimated incidence of symptomatic nasal polyps. *Acta Otolaryngol* 2002;122:179-82.
18. Johansson L, Akerlund A, Holmberg K, Melen I, Bende M. Prevalence of nasal polyps in adults: the Skovde populationbased study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003;112:625-9.
19. Tan BK, Chandra RK, Pollak J, et al. Incidence and associated premorbid diagnoses of patients with chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1350-60.
20. Won HK, Kim YC, Kang MG, et al. Agerelated prevalence of chronic rhinosinusitis and nasal polyps and their relationships with asthma onset. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;120:389-94.
21. Soler ZM, Mace JC, Litvack JR, Smith TL. Chronic Rhinosinusitis, Race, and Ethnicity. *Am J Rhinol Allergy* 2012;26:110-6.
22. Brescia G, Barion U, Pedruzzi B, et al. Sinonasal polyposis in the elderly. *Am J Rhinol Allergy* 2016;30:153-6.
23. Cho SH, Hong SJ, Han B, et al. Age-related differences in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012, 10.1016/j.jaci.2011.12.002.
24. Wilson KF, McMains KC, Orlandi RR. The association between allergy and chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps: an evidence-based review with recommendations. *Int Forum Allergy Rhinol* 2014;4:93-103.
25. Marcus S, Schertzer J, Roland LT, Wise SK, Levy JM, DeGaudio JM. Central compartment atopic disease: prevalence of allergy and asthma compared with other subtypes of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Int Forum Allergy Rhinol* 2019, 10.1002/alr.22454.
26. Philpott CM, Erskine S, Hopkins C, et al. Prevalence of asthma, aspirin sensitivity and allergy in chronic rhinosinusitis: data from the UK National Chronic Rhinosinusitis Epidemiology Study. *Respiratory research* 2018;19:129.
27. Seybt MW, McMains KC, Kountakis SE. The prevalence and effect of asthma on adults with chronic rhinosinusitis. *Ear Nose Throat J* 2007;86:409-11.
28. Jarvis D, Newson R, Lotvall J, et al. Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: the GA2LEN survey in Europe. *Allergy* 2012;67:91-8.
29. Obaseki D, Potts J, Joos G, et al. The relation of airway obstruction to asthma, chronic rhinosinusitis and age: results from a population survey of adults. *Allergy* 2014;69:1205-14.
30. Chen YT, Chien CY, Tai SY, Huang CM, Lee CT. Asthma associated with chronic rhinosinusitis: a population-based study. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016;6:1284-93.
31. Yoshimura K, Kawata R, Haruna S, et al. Clin epidemiological study of 553 patients with chronic rhinosinusitis in Japan. *Allergology Int.*2011;60:491-6.
32. Klossek JM, Neukirch F, Pribil C, et al. Prevalence of nasal polyposis in France: a cross-sectional, case-control study. *Allergy* 2005;60:233-7.
33. Tint D, Kubala S, Toskala E. Risk Factors and Comorbidities in Chronic Rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2016;16:16.
34. Phillips KM, Talat R, Caradonna DS, Gray ST, Sedaghat AR. Quality of life impairment due to chronic rhinosinusitis in asthmatics is mediated by asthma control. *Rhinology* 2019;57:430-5.
35. Milkowska-Dymanowska J, Bialas AJ, Zalewska-Janowska A, Gorski P, Piotrowski WJ. Underrecognized comorbidities of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:1331-41.
36. Khan A, Vandeplas G, Huynh TMT, et al. The Global Allergy and Asthma Eur Network (GALEN rhinosinusitis cohort: a large Eur cross-sectional study of chronic rhinosinusitis patients with and without nasal polyps. *Rhinology* 2019;57:32-42.
37. Chien C-Y, Tai S-Y, Wang L-F, Lee CT-C. Chronic obstructive pulmonary disease predicts chronic rhinosinusitis without nasal polyps: A population-based study. *Am J Rhinol Allergy* 2015;29:e75-80.
38. Guilemany JM, Angrill J, Alobid I, et al. United airways again: high prevalence of rhinosinusitis and nasal polyps in bronchiectasis. *Allergy* 2009;64:790-7.
39. Kowalski ML, Agache I, Bavbek S, et al. Diagnosis and management of NSAIDExacerbated Respiratory Disease (N-ERD)-a EAACI position paper. *Allergy* 2019;74:28-39.
40. Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. The natural history and Clin characteristics of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:474-8.
41. Stevens WW, Schleimer RP. Aspirin- Exacerbated Respiratory Disease as an Endotype of Chronic Rhinosinusitis. *Immunology and allergy clinics of North America* 2016;36:669-80.



42. Morales DR, Guthrie B, Lipworth BJ, Jackson C, Donnan PT, Santiago VH. NSAID-exacerbated respiratory disease: a meta-analysis evaluating prevalence, mean provocative dose of aspirin and increased asthma morbidity. *Allergy* 2015;70:828-35.
43. Makowska JS, Burney P, Jarvis D, et al. Respiratory hypersensitivity reactions to NSAIDs in Europe: the global allergy and asthma network (GA2 LEN) survey. *Allergy* 2016;71:1603-11.
44. Philpott CM, Smith R, Davies-Husband CR, et al. Exploring the association between ingestion of foods with higher potential salicylate content and symptom exacerbation in chronic rhinosinusitis. Data from the National Chronic Rhinosinusitis Epidemiology Study. *Rhinology* 2019, 10.4193/Rhin19.027.
45. Stevens WW, Peters AT, Hirsch AG, et al. Clinical Characteristics of Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps, Asthma, and Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:1061-70.e3.
46. Schwitzguébel AJ-P, Jandus P, Lacroix J-SS, et al. Immunoglobulin deficiency in patients with chronic rhinosinusitis: Systematic review of the literature and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1523-31.
47. Mazza JM, Lin SY. Primary immunodeficiency and recalcitrant chronic sinusitis: a systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016;6:1029-33.
48. Nayan S, Alizadehfard R, Desrosiers M. Humoral Primary Immunodeficiencies in Chronic Rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2015;15:46.
49. Ocampo CJ, Peters AT. Antibody deficiency in chronic rhinosinusitis: epidemiology and burden of illness. *Am J Rhinol Allergy* 2013;27:34-8.
50. Leason SR, Barham HP, Oakley G, et al. Association of gastro-oesophageal reflux and chronic rhinosinusitis: systematic review and meta-analysis. *Rhinology* 2017;55:3-16.
51. Kettle EJ, Hatlebakk JG, Grimstad T, Kvaloy JT, Steinsvag SK. Gastro-oesophageal reflux in patients with chronic rhino-sinusitis investigated with multichannel impedance - pH monitoring. *Rhinology* 2017;55:27-33.
52. Sella GCP, Tamashiro E, Anselmo-Lima WT, Valera FCP. Relation between chronic rhinosinusitis and gastroesophageal reflux in adults: systematic review. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia* 2017;83:356-63.
53. Morinaka S, Ichimiya M, Nakamura H. Detection of *Helicobacter pylori* in nasal and maxillary sinus specimens from patients with chronic sinusitis. *Laryngoscope* 2003;113:1557-63.
54. Lin YH, Chang TS, Yao YC, Li YC. Increased Risk of Chronic Sinusitis in Adults With Gastroesophageal Reflux Disease: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1642.
55. Bohnhorst I, Jawad S, Lange B, Kjeldsen J, Hansen JM, Kjeldsen AD. Prevalence of chronic rhinosinusitis in a population of patients with gastroesophageal reflux disease. *Am J Rhinol Allergy* 2015;29:e70-4.
56. Orlandi RR. A systematic analysis of septal deviation associated with rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2010;120:1687-95.
57. Tiwari R, Goyal R. Study of Anatomical Variations on CT in Chronic Sinusitis. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;67:18-20.
58. Sedaghat AR, Gray ST, Chambers KJ, Wilke CO, Caradonna DS. Sinonasal anatomic variants and asthma are associated with faster development of chronic rhinosinusitis in patients with allergic rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2013;3:755-61.
59. Kim Y-C, Won H-K, Lee JW, et al. Staphylococcus aureus Nasal Colonization and Asthma in Adults: Systematic Review and Meta-Analysis. *The J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:606-15.e9.
60. Wagner Mackenzie B, Chang K, Zoing M, et al. Longitudinal study of the bacterial and fungal microbiota in the human sinuses reveals seasonal and annual changes in diversity. *Sci Rep* 2019;9:17416.
61. Cryer J, Schipor I, Perloff JR, Palmer JN. Evidence of bacterial biofilms in human chronic sinusitis. *Orl* 2004;66:155-8.
62. Ramakrishnan Y, Shields RC, Elbadawey MR, Wilson JA. Biofilms in chronic rhinosinusitis: what is new and where next? *The J laryngology and otology* 2015;129:744-51.
63. Maina IW, Patel NN, Cohen NA. Understanding the Role of Biofilms and Superantigens in Chronic Rhinosinusitis. *Curr Otorhinolaryngol Rep* 2018;6:253-62.
64. Singhal D, Psaltis AJ, Foreman A, Wormald PJ. The impact of biofilms on outcomes after endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol Allergy* 2010;24:169-74.
65. Zhang J, Li Y, Lu X, et al. Distinguishing the dominant species of pathogen in maxillary sinusitis by sequencing DNA dataset analysis. *Gene* 2015;561:256-60.
66. Rowan NR, Lee S, Sahu N, et al. The role of viruses in the clinical presentation of chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2015;29:e197-200.
67. Pawełczyk M, Kowalski ML. The Role of Human Parainfluenza Virus Infections in the Immunopathology of the Respiratory Tract. *Curr Allergy Asthma Rep* 2017;17:16.
68. Guan W-j, Peng Y, Zi X-x, et al. Motile Ciliary Disorders in Chronic Airway Inflammatory Diseases: Critical Target for Interventions. *Curr Allergy Asthma Rep* 2018;18:48.
69. Gudis D, Zhao K-q, Cohen NA. Acquired cilia dysfunction in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2012;26:1-6.
70. Hastan D, Fokkens WJ, Bachert C, et al. Chronic rhinosinusitis in Europe—an underestimated disease. A GA(2)LEN study. *Allergy* 2011;66:1216-23.
71. Christensen DN, Franks ZG, McCrary HC, Saleh AA, Chang EH. A Systematic Review of the Association between Cigarette Smoke Exposure and Chronic Rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2018;158:801-16.
72. Hur K, Liang J, Lin SY. The role of secondhand smoke in sinusitis: a systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol* 2014;4:22-8.
73. Weakley J, Hall CB, Liu X, et al. The effect of World Trade Center exposure on the latency of chronic rhinosinusitis diagnoses in New York City firefighters: 2001-2011. *Occup Environ Med* 2016;73:280-3.
74. Mady LJ, Schwarzbach HL, Moore JA, et al. Air pollutants may be environmental risk factors in chronic rhinosinusitis disease progression. *Int Forum Allergy Rhinol* 2018;8:377-84.
75. Geramas I, Terzakidis D, Hatzimanolis E, Georgalas C. Social Factors in the Development of Chronic Rhinosinusitis: a Systematic Review. *Current Allergy & Asthma Reports* 2018;18:7.
76. Sundaresan AS, Hirsch AG, Storm M, et al. Occupational and environmental risk factors for chronic rhinosinusitis: a systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol* 2015;5:996-1003.
77. Clarhed UKE, Svendsen M, Schioler L, et al. Chronic Rhinosinusitis Related to Occupational Exposure: The Telemark Population Study. *J Occup Environ Med* 2018;60:656-60.
78. Gao WX, Ou CQ, Fang SB, et al. Occupational and environmental risk factors for chronic rhinosinusitis in China: a multicentre cross-sectional study. *Respir Res* 2016;17:54.
79. Veloso-Teles R, Cerejeira R, Roque-Farinha R, von Buchwald C. Higher prevalence of nasal polyposis among textile workers: an endoscopic based and controlled study. *Rhinology* 2018, 10.4193/Rhin17.228.
80. Ji K, Risoli TJ, Kuchibhatla M, Chan L, Hachem RA, Jang DW. Symptom Profile of Chronic Rhinosinusitis Versus Obstructive Sleep Apnea in a Tertiary Rhinology Clinic. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2019;128:963-9.
81. Kao L-T, Hung S-H, Lin H-C, Liu C-K, Huang H-M, Wu C-S. Obstructive Sleep Apnea and the Subsequent Risk of Chronic Rhinosinusitis: A Population-Based Study. *Scientific Reports* 2016;6:20786.
82. Jiang RS, Liang KL, Hsin CH, Su MC. The impact of chronic rhinosinusitis on sleep-disordered breathing. *Rhinology* 2016;54:75-9.
83. Lee EJ, Hwang HJ, Jung CM, Kim MK, Kang MS, Kim K-S. The relationship between chronic rhinosinusitis and metabolic syndrome. *Am J Rhinol Allergy* 2017;31:222-7.

84. 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;142:162-7.
85. Stokes PJ, Rimmer J. The relationship between serum vitamin D and chronic rhinosinusitis: A systematic review. *Am J Rhinol Allergy* 2016;30:23-8.
86. De Schryver E, Derycke L, Campo P, et al. Alcohol hyper-responsiveness in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Clin Exp Allergy* 2016, 10.1111/cea.12836.
87. Kuiper JR, Hirsch AG, Bandeen-Roche K, et al. Prevalence, severity, and risk factors for acute exacerbations of nasal and sinus symptoms by chronic rhinosinusitis status. *Allergy* 2018;73:1244-53.
88. Phillips KM, Barbarite E, Hoehle LP, Caradonna DS, Gray ST, Sedaghat AR. Clin Traits Characterizing an Exacerbation-Prone Phenotype in Chronic Rhinosinusitis. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2019;161:890-6.
89. Banoub RG, Phillips KM, Hoehle LP, Caradonna DS, Gray ST, Sedaghat AR. Relationship between chronic rhinosinusitis exacerbation frequency and asthma control. *Laryngoscope* 2018;128:1033-8.
90. Phillips KM, Hoehle LP, Bergmark RW, et al. Chronic rhinosinusitis severity is associated with need for asthma-related systemic corticosteroids. *Rhinology* 2017;55:211-7.
91. Tan KS, Yan Y, Ong HH, Chow VTK, Shi L, Wang D-Y. Impact of Respiratory Virus Infections in Exacerbation of Acute and Chronic Rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2017;17:24.
92. Flores-Torres AS, Salinas-Carmona MC, Salinas E, Rosas-Taraco AG. Eosinophils and Respiratory Viruses. *Viral Immunol* 2019;32:198-207.
93. Basharat U, Aiche MM, Kim MM, Sohal M, Chang EH. Are rhinoviruses implicated in the pathogenesis of sinusitis and chronic rhinosinusitis exacerbations? A comprehensive review. *Int Forum Allergy Rhinol* 2019;9:1159-88.
94. Hofstra JJ, Matamoros S, van de Pol MA, et al. Changes in microbiota during experimental human Rhinovirus infection. *BMC Infect Dis* 2015;15:336.
95. Brook I. The role of anaerobic bacteria in sinusitis. *Anaerobe* 2006;12:5-12.
96. Vandelaar LJ, Hanson B, Marino M, et al. Analysis of Sinonasal Microbiota in Exacerbations of Chronic Rhinosinusitis Subgroups. *OTO Open* 2019;3:2473974x19875100.
97. Szalaniec J, Gibala A, Pobiega M, et al. Exacerbations of Chronic Rhinosinusitis-Microbiology and Perspectives of Phage Therapy. *Antibiotics (Basel)* 2019;8.
98. Collins FS, Morgan M, Patrinos A. The Human Genome Project: lessons from large-scale biology. *Science* 2003;300:286-90.
99. Davies G, Lam M, Harris SE, et al. Study of 300,486 individuals identifies 148 independent genetic loci influencing general cognitive function. *Nat Commun* 2018;9:2098.
100. Bergen S, Petryshen T. Genome-wide association studies of schizophrenia: Does bigger lead to better results? *Curr Opin Psychiatry* 2012;25:76-82.
101. Sekar A, Bialas AR, de Rivera H, et al. Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. *Nature* 2016;530:177-83.
102. Cormier C, Endam LM, Filali-Mouhim A, et al. A pooling-based genomewide association study identifies genetic variants associated with *Staphylococcus aureus* colonization in chronic rhinosinusitis patients. *Int Forum Allergy Rhinol* 2014;4:207-15.
103. Karavani E, Zuk O, Zeevi D, et al. Screening Human Embryos for Polygenic Traits Has Limited Utility. *Cell* 2019;179:1424-35.e8.
104. Valera FCP, Ruffin M, Adam D, et al. *Staphylococcus aureus* impairs sinonasal epithelial repair: Effects in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps and control subjects. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:591-603.e3.
105. Zariwala MA, Knowles MR, Leigh MW. Primary Ciliary Dyskinesia. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. (eds). *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle.
106. Oakley GM, Curtin K, Orb Q, Schaefer C, Orlandi RR, Alt JA. Familial risk of chronic rhinosinusitis with and without nasal polyposis: genetics or environment. *Int Forum Allergy Rhinol* 2015;5:276-82.
107. Bohman A, Oscarsson M, Holmberg K, et al. Heredity of nasal polyps. *Rhinology* 2015;53:25-8.
108. Weinhold B. Epigenetics: the science of change. *Environmental health perspectives* 2006;114:A160-A7.
109. Kim J-Y, Kim D-K, Yu MS, Cha M-J, Yu S-L, Kang J. Role of epigenetics in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Molecular medicine reports* 2018;17:1219-27.
110. Kidoguchi M, Noguchi E, Nakamura T, et al. DNA Methylation of Proximal PLAT Promoter in Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps. *Am J Rhinol Allergy* 2018;32:374-9.
111. Endam LM, Filali-Mouhim A, Boisvert P, Boulet L-P, Bosse Y, Desrosiers M. Genetic variations in taste receptors are associated with chronic rhinosinusitis: a replication study. *Int Forum Allergy Rhinol* 2014;4:200-6.
112. Ordovas-Montanes J, Dwyer DF, Nyquist SK, et al. Allergic inflammatory memory in human respiratory epithelial progenitor cells. *Nature* 2018;560:649-54.
113. Seiberling KA, Church CA, Herring JL, Sowers LC. Epigenetics of chronic rhinosinusitis and the role of the eosinophil. *Int Forum Allergy Rhinol* 2012;2:80-4.
114. Heimall JR, Hagin D, Hajjar J, et al. Use of Genetic Testing for Primary Immunodeficiency Patients. *J Clin Immunol* 2018;38:320-9.
115. Zhang SY, Jouanguy E, Ugolini S, et al. TLR3 deficiency in patients with herpes simplex encephalitis. *Science* 2007;317:1522-7.
116. Adappa ND, Zhang Z, Palmer JN, et al. The bitter taste receptor T2R38 is an independent risk factor for chronic rhinosinusitis requiring sinus surgery. *Int Forum Allergy Rhinol* 2014;4:3-7.
117. Purnell PR, Addicks BL, Zalzal HG, et al. Single Nucleotide Polymorphisms in Chemosensory Pathway Genes GNB3, TAS2R19, and TAS2R38 Are Associated with Chronic Rhinosinusitis. *Int Arch Allergy Immunol* 2019;180:72-8.
118. Walker AP, Fodor E. Interplay between Influenza Virus and the Host RNA Polymerase II Transcriptional Machinery. *Trends in Microbiology* 2019;27:398-407.
119. Meng J, Zhou P, Liu Y, et al. The development of nasal polyp disease involves early nasal mucosal inflammation and remodelling. *PLoS one* 2013;8:e82373.
120. Hoggard M, Mackenzie BW, Jain R, Taylor MW, Biswas K, Douglas RG. Chronic Rhinosinusitis and the Evolving Understanding of Microbial Ecology in Chronic Inflammatory Mucosal Disease. *Clin microbiology reviews* 2017;30:321-48.
121. Abshirini H, Makvandi M, Ashrafi MS, Hamidifard M, Saki N. Prevalence of rhinovirus and respiratory syncytial virus among patients with chronic rhinosinusitis. *Jundishapur J microbiology* 2015;8:e20068.
122. Chen WJ, Arnold JC, Fairchok MP, et al. Epidemiologic, Clin, and virologic characteristics of human rhinovirus infection among otherwise healthy children and adults. Rhinovirus among adults and children. *J Clin Virology* 2015, 10.1016/j.jcv.2015.01.007.
123. Bønnelykke K, Sleiman P, Nielsen K, et al. A genome-wide association study identifies CDHR3 as a susceptibility locus for early childhood asthma with severe exacerbations. *Nature Genetics* 2013;46:51.
124. Chang EH, Willis AL, McCrary HC, et al. Association between the CDHR3 rs6967330 risk allele and chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1990-2.e2.
125. Carlson-Jones J, Paterson JS, Newton K, et al. Enumerating Virus-Like Particles and Bacterial Populations in the Sinuses of Chronic Rhinosinusitis Patients Using Flow Cytometry. *PLoS one* 2016;11:e0155003.

126. Tengroth L, Arebro J, Georen SK, Winqvist O, Cardell L-O. Deprived TLR9 expression in apparently healthy nasal mucosa might trigger polyp-growth in chronic rhinosinusitis patients. *PLoS one* 2014;9:e105618.
127. Golebski K, van Tongeren J, van Egmond D, de Groot EJ, Fokkens WJ, van Drunen CM. Specific Induction of TSLP by the Viral RNA Analogue Poly(I:C) in Primary Epithelial Cells Derived from Nasal Polyps. *PLoS One* 2016;11:e0152808.
128. Liao B, Hu C-Y, Liu T, Liu Z. Respiratory viral infection in the chronic persistent phase of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2014;124:832-7.
129. Ioannidis D, Lachanas VA, Florou Z, Bizakis JG, Petinaki E, Skoulakis CE. Herpes viruses and human papilloma virus in nasal polyposis and controls. *Braz J Otorhinolaryngol* 2015;81:658-62.
130. Ha SY, Park S. The prevalence of Epstein-Barr Virus-positive lymphoid cells in nasal mucosa: an extremely rare event. *Rhinology* 2014;52:403-5.
131. Wang X, Zhang N, Glorieux S, et al. Herpes simplex virus type 1 infection facilitates invasion of *Staphylococcus aureus* into the nasal mucosa and nasal polyp tissue. *PLoS one* 2012;7:e39875.
132. Knight R, Vrbanac A, Taylor BC, et al. Best practices for analysing microbiomes. *Nat Rev Microbiology* 2018;16:410-22.
133. Earl JP, Adappa ND, Krol J, et al. Species-level bacterial community profiling of the healthy sinonasal microbiome using Pacific Biosciences sequencing of full-length 16S rRNA genes. *Microbiome* 2018;6:190.
134. Abreu NA, Nagalingam NA, Song Y, et al. Sinus microbiome diversity depletion and *Corynebacterium tuberculostrictum* enrichment mediates rhinosinusitis. *Science translational medicine* 2012;4:151ra24.
135. Gan W, Yang F, Tang Y, et al. The difference in nasal bacterial microbiome diversity between chronic rhinosinusitis patients with polyps and a control population. *Int Forum Allergy Rhinol* 2019, <https://dx.doi.org/10.1002/alar.22297>.
136. Lee K, Pletcher SD, Lynch SV, Goldberg AN, Cope EK. Heterogeneity of Microbiota Dysbiosis in Chronic Rhinosinusitis: Potential Clin Implications and Microbial Community Mechanisms Contributing to Sinonasal Inflammation. *Frontiers in cellular and infection microbiology* 2018;8:168.
137. Copeland E, Leonard K, Carney R, et al. Chronic Rhinosinusitis: Potential Role of Microbial Dysbiosis and Recommendations for Sampling Sites. *Frontiers in cellular and infection microbiology* 2018;8:57.
138. Zhao YC, Bassiouni A, Tanjararak K, Vreugde S, Wormald P-J, Psaltis AJ. Role of fungi in chronic rhinosinusitis through ITS sequencing. *Laryngoscope* 2018;128:16-22.
139. Hoggard M, Biswas K, Zoing M, Mackenzie BW, Taylor MW, Douglas RG. Evidence of microbiota dysbiosis in chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2017;7:230-9.
140. Karunasagar A, Jalastagi R, Naik A, Rai P. Detection of bacteria by 16S rRNA PCR and sequencing in culture-negative chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2018;128:2223-5.
141. Chalermwatanachai T, Vilchez-Vargas R, Holtappels G, et al. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps is characterized by dysbacteriosis of the nasal microbiota. *Scientific reports* 2018;8:7926.
142. Lal D, Keim P, Delisle J, et al. Mapping and comparing bacterial microbiota in the sinonasal cavity of healthy, allergic rhinitis, and chronic rhinosinusitis subjects. *Int Forum Allergy Rhinol* 2017;7:561-9.
143. Kim AS, Willis AL, Laubitz D, et al. The effect of maxillary sinus anastomosis size on the sinus microbiome. *Int Forum Allergy Rhinol* 2019;9:30-8.
144. Ramakrishnan VR, Hauser LJ, Feazel LM, Ir D, Robertson CE, Frank DN. Sinus microbiota varies among chronic rhinosinusitis phenotypes and predicts surgical outcome. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:334-42.e1.
145. Joss TV, Burke CM, Hudson BJ, et al. Bacterial Communities Vary between Sinuses in Chronic Rhinosinusitis Patients. *Frontiers in microbiology* 2015;6:1532.
146. Jain R, Hoggard M, Biswas K, Zoing M, Jiang Y, Douglas R. Changes in the bacterial microbiome of patients with chronic rhinosinusitis after endoscopic sinus surgery. *Int Forum Allergy Rhinol* 2017;7:7-15.
147. Cope EK, Goldberg AN, Pletcher SD, Lynch SV. Compositionally and functionally distinct sinus microbiota in chronic rhinosinusitis patients have immunological and Clinly divergent consequences. *Microbiome* 2017;5:53.
148. Liu Q, Lu X, Bo M, Qing H, Wang X, Zhang L. The microbiology of chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. *Acta Oto-Laryngologica* 2014;134:1251-8.
149. Wei H-Z, Li Y-C, Wang X-D, et al. The microbiology of chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2018;275(6):1439-1447.
150. Tabet P, Endam LM, Boisvert P, Boulet L-P, Desrosiers M. Gram-negative bacterial carriage in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis is not associated with more severe inflammation. *Int Forum Allergy Rhinol* 2015;5:289-93.
151. Drilling A, Coombs GW, Tan H-I, et al. Cousins, siblings, or copies: the genomics of recurrent *Staphylococcus aureus* infections in chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2014;4:953-60.
152. Ou J, Bassiouni A, Drilling A, Psaltis AJ, Vreugde S, Wormald PJ. The persistence of intracellular *Staphylococcus aureus* in the sinuses: a longitudinal study. *Rhinology* 2017;55:305-11.
153. Tomassen P, Vandeplas G, Van Zele T, et al. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:1449-56.e4.
154. Hauser LJ, Feazel LM, Ir D, et al. Sinus culture poorly predicts resident microbiota. *Int Forum Allergy Rhinol* 2015;5:3-9.
155. Dlugaszewska J, Leszczynska M, Lenkowski M, Tatarska A, Pastusiak T, Szyfyer W. The pathophysiological role of bacterial biofilms in chronic sinusitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016;273:1989-94.
156. Wilson C, Lukowicz R, Merchant S, et al. Quantitative and Qualitative Assessment Methods for Biofilm Growth: A Mini-review. *Research & reviews J engineering and technology* 2017;6:<http://www.rronj.com/openaccess/quantitative-and->
157. Arild Danielsen K, Eskeland Ø, Fridrich-Aas K, Cecilie Orszagh V, Bachmann-Harildstad G, Burum-Auensen E. Bacterial biofilms in chronic rhinosinusitis; distribution and prevalence. *Acta Oto-Laryngologica* 2016;136:109-12.
158. Wang X, Du J, Zhao C. Bacterial biofilms are associated with inflammatory cells infiltration and the innate immunity in chronic rhinosinusitis with or without nasal polyps. *Inflammation* 2014;37:871-9.
159. Sun Y, Zhou B, Wang C-s, et al. Clin and histopathologic features of biofilm-associated chronic rhinosinusitis with nasal polyps in Chinese patients. *Chinese medical journal* 2012;125:1104-9.
160. Dong D, Yulin Z, Xiao W, et al. Correlation between bacterial biofilms and osteitis in patients with chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2014;124:1072-8.
161. Marcinkiewicz J, Streck P, Strus M, et al. *Staphylococcus epidermidis* and biofilm-associated neutrophils in chronic rhinosinusitis. A pilot study. *Int J experimental pathology* 2015;96:378-86.
162. Arjomandi H, Gilde J, Zhu S, et al. Relationship of eosinophils and plasma cells to biofilm in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2013;27:85-90.
163. Teufelberger AR, Bröker BM, Krysko DV, Bachert C, Krysko O. *Staphylococcus aureus* Orchestrates Type 2 Airway Diseases. *Trends in Molecular Medicine* 2019, 10.1016/j.molmed.2019.05.003.
164. Feazel LM, Robertson CE, Ramakrishnan VR, Frank DN. Microbiome complexity and *Staphylococcus aureus* in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2012;122:467-72.
165. Tan NC-W, Foreman A, Jardeleza C, Douglas R, Vreugde S, Wormald P-J. Intracellular *Staphylococcus aureus*: the Trojan horse of recalcitrant chronic rhinosinusitis? *Int Forum Allergy Rhinol* 2013;3:261-6.

166. Thunberg U, Hugosson S, Monecke S, Ehricht R, Soderquist B. Molecular characteristics of *Staphylococcus aureus* associated with chronic rhinosinusitis. *APMIS : Acta Pathologica, Microbiologica, et Immunologica Scandinavica* 2015;123:37-44.
167. Voehringer D. Protective and pathological roles of mast cells and basophils. *Nature Rev Immunol* 2013;13:362-75. 168. Cheng K-J, Wang S-Q, Xu Y-Y. Different roles of *Staphylococcus aureus* enterotoxin in different subtypes of nasal polyps. *Experimental and therapeutic medicine* 2017;13:321-6.
169. Ba L, Zhang N, Meng J, et al. The association between bacterial colonization and inflammatory pattern in Chinese chronic rhinosinusitis patients with nasal polyps. *Allergy* 2011;66:1296-303.
170. Lan F, Zhang N, Holtappels G, et al. *Staphylococcus aureus* Induces a Mucosal Type 2 Immune Response via Epithelial Cell-derived Cytokines. *Am J respiratory and critical care medicine* 2018;198:452-63.
171. Bachert C, Holtappels G, Merabishvili M, et al. *Staphylococcus aureus* controls interleukin-5 release in upper airway inflammation. *J proteomics* 2018;180:53-60.
172. Takeda K, Sakakibara S, Yamashita K, et al. Allergic conversion of protective mucosal immunity against nasal bacteria in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *The J Allergy Clin Immunol* 2019;143:1163-75.e15.
173. Zhang J, He S, Li Y, et al. Distinguishing the dominant species of pathogen in ethmoidal sinusitis by sequencing DNA dataset analysis. *Experimental and therapeutic medicine* 2018;16:4207-12.
174. Hoggard M, Zoing M, Biswas K, Taylor MW, Douglas RG. The sinonasal mycobiota in chronic rhinosinusitis and control patients. *Rhinology* 2019;57:190-9.
175. Cleland EJ, Bassiouni A, Boase S, Dowd S, Vreugde S, Wormald P-J. The fungal microbiome in chronic rhinosinusitis: richness, diversity, postoperative changes and patient outcomes. *Int Forum Allergy Rhinol* 2014;4:259-65.
176. Aurora R, Chatterjee D, Hentzleman J, Prasad G, Sindwani R, Sanford T. Contrasting the microbiomes from healthy volunteers and patients with chronic rhinosinusitis. *JAMA otolaryngology-- head & neck surgery* 2013;139:1328-38.
177. Hirotsu M, Shiozawa A, Ono N, Miwa M, Kikuchi K, Ikeda K. Fungal extracts detected in eosinophilic chronic rhinosinusitis induced cytokines from the nasal polyp cells. *Laryngoscope* 2014;124:E347-53.
178. Mohammadi A, Hashemi SM, Abtahi SH, Lajevardi SM, Kianipour S, Mohammadi R. An investigation on non-invasive fungal sinusitis; Molecular identification of etiologic agents. *J research in medical sciences*: 2017;22:67.
179. Sproson EL, Thomas KM, Lau LC, Harries PG, Howarth PH, Salib RJ. Common airborne fungi induce species-specific effects on upper airway inflammatory and remodelling responses. *Rhinology* 2016;54:51-5.
180. Shin S-H, Ye M-K, Choi S-Y, Kim Y-H. Effect of eosinophils activated with *Alternaria* on the production of extracellular matrix from nasal fibroblasts. *Ann of Allergy, Asthma Immunol* 2016;116:559-64.
181. Shin S-H, Ye M-K, Kim Y-H, Kim J-K. Role of TLRs in the production of chemical mediators in nasal polyp fibroblasts by fungi. *Auris, Nasus, Larynx* 2016;43:166-70.
182. Shin S-H, Ye M-K, Kim J-K. Effects of fungi and eosinophils on mucin gene expression in rhinovirus-infected nasal epithelial cells. *Allergy, asthma & immunology research* 2014;6:149-55.
183. Rai G, Ansari MA, Dar SA, et al. Serum Cytokine Profile in Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis Infected by *Aspergillus flavus*. *Ann of laboratory medicine* 2018;38:125-31.
184. Lawrence LA, Mulligan JK, Roach C, et al. Superoxide dismutase reduces the inflammatory response to *Aspergillus* and *Alternaria* in human sinonasal epithelial cells derived from patients with chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2015;29:89-93.
185. Ponikau JU, Sherris DA, Kern EB, et al. The diagnosis and incidence of allergic fungal sinusitis. *Mayo Clin Proc* 1999;74:877-84.
186. Zhang J, Chen J, Robinson C. Cellular and Molecular Events in the Airway Epithelium Defining the Interaction Between House Dust Mite Group 1 Allergens and Innate Defences. *Int J molecular sciences* 2018;19:3549.
187. Wang B-F, Cao P-P, Long X-B, et al. Distinct mucosal immunopathologic profiles in atopic and nonatopic chronic rhinosinusitis without nasal polyps in Central China. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016;6:1013-9.
188. Kim JH, Yi JS, Gong C-H, Jang YJ. Development of *Aspergillus* protease with ovalbumin-induced allergic chronic rhinosinusitis model in the mouse. *Am J Rhinol Allergy* 2014;28:465-70.
189. Jr CSE, McKinney KA, Urrutia G, et al. Expression of protease-activated receptors in allergic fungal rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2014;4:266-71.
190. Wise SK, Lin SY, Toskala E, et al. Int Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2018;8:108-352.
191. Andiappan AK, Puan KJ, Lee B, et al. Allergic airway diseases in a tropical urban environment are driven by dominant mono-specific sensitization against house dust mites. *Allergy* 2014;69:501-9.
192. Toppila-Salmi SK, Huhtala H, Karjalainen J, et al. Sensitization pattern affects the asthma risk in Finnish adult population. *Allergy: Eur J Allergy Clin Immunol* 2015, 10.1111/all.12670.
193. Siroux V, Ballardini N, Soler M, et al. The asthma-rhinitis multimorbidity is associated with IgE polysensitization in adolescents and adults. *Allergy* 2018;73:1447-58.
194. Hamizan AW, Loftus PA, Alvarado R, et al. Allergic phenotype of chronic rhinosinusitis based on radiologic pattern of disease. *Laryngoscope* 2018;128:2015-21.
195. Kouzaki H, Matsumoto K, Kato T, Tojima I, Shimizu S, Shimizu T. Epithelial Cell-Derived Cytokines Contribute to the Pathophysiology of Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis. *J interferon & cytokine research*. 2016;36:169-79.
196. Wu D, Wei Y, Bleier BS. Emerging Role of Proteases in the Pathogenesis of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *Frontiers in cellular and infection microbiology* 2017;7:538.
197. Xie L, Liu A-G, Peng L-Y, Wang S-J, Zhang Y-P, Wang X-S. Expression of E-prostanoid receptors in nasal polyp tissues of smoking and nonsmoking patients with chronic rhinosinusitis. *PLoS one* 2018;13:e0200989.
198. Mulligan JK, P. BOC, Pasquini W, et al. Impact of tobacco smoke on upper airway dendritic cell accumulation and regulation by sinonasal epithelial cells. *Int Forum Allergy Rhinol* 2017;7:777-85.
199. Tharakan A, Halderman AA, Lane AP, Biswal S, Jr MR. Reversal of cigarette smoke extract-induced sinonasal epithelial cell barrier dysfunction through Nrf2 Activation. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016;6:1145-50.
200. Huang CC, Lee TJ, Huang CC, et al. Impact of cigarette smoke and IL-17A activation on asthmatic patients with chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 2019;57:57-66.
201. Kule ZG, Habesoglu TE, Somay A, Devenci HS, Kule M, Gursel AO. Histopathological characteristics of nasal polyps in smokers and non-smokers. *The J craniofacial surgery* 2014;25:946-9.
202. Shin J-M, Park J-H, Kim H-J, Park I-H, Lee H-M. Cigarette smoke extract increases vascular endothelial growth factor production via TLR4/ROS/MAPKs/NF-kappaB pathway in nasal fibroblast. *Am J Rhinol Allergy* 2017;31:78-84.
203. Zhu CJ, Fruth K, Schneider A, Mann WJ, Brieger J. Impact of ozone exposure on prostaglandin release in nasal polyps. *Eur archives of oto-rhino-laryngology* 2012;269:1623-8.
204. Peric A, Mirkovic CS, Vojvodic D. Clara cell protein 16 release from the nasal mucosa in allergic rhinitis, chronic rhinosinusitis, and exposure to air pollutants. *Arhiv za Higijenu Rada i Toksikologiju* 2018;69:215-9.
205. Khelifi R, Olmedo P, Gil F, Hammami B, Hamza-Chaffai A. Cadmium and nickel in blood of Tunisian population and risk of nasosinusual polyposis disease. *Environmental science and pollution research Int* 2015;22:3586-93.

206. Khelifi R, Olmedo P, Gil F, Chakroun A, Hammami B, Hamza-Chaffai A. Heavy metals in normal mucosa and nasal polyp tissues from Tunisian patients. *Environmental science and pollution research Int* 2015;22:463-71.
207. Yamin M, Holbrook EH, Gray ST, Busaba NY, Lovett B, Hamilos DL. Profibrotic transforming growth factor beta 1 and activin A are increased in nasal polyp tissue and induced in nasal polyp epithelium by cigarette smoke and Toll-like receptor 3 ligation. *Int Forum Allergy Rhinol* 2015;5:573-82.
208. Tomaszewska M, Sarnowska E, Rusetska N, et al. Role of Vitamin D and Its Receptors in the Pathophysiology of Chronic Rhinosinusitis. *J the Am College of Nutrition* 2019;38:108-18.
209. Mulligan JK, Pasquini WN, Carroll WW, et al. Dietary vitamin D3 deficiency exacerbates sinonasal inflammation and alters local 25(OH)D3 metabolism. *PLoS one* 2017;12:e0186374.
210. Bravo DT, Soudry E, Edward JA, et al. Characterization of human upper airway epithelial progenitors. *Int Forum Allergy Rhinol* 2013;3:841-7.
211. Kohanski MA, Workman AD, Patel NN, et al. Solitary chemosensory cells are a primary epithelial source of IL-25 in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 2018;142:460-9.e7.
212. Hanif T, Dhaygude K, Kankainen M, et al. Birch pollen allergen immunotherapy reprograms nasal epithelial transcriptome and recovers microbial diversity. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:2293-6. e11.
213. Yilmaz ÖH, Katajisto P, Lamming DW, et al. mTORC1 in the Paneth cell niche couples intestinal stem-cell function to calorie intake. *Nature* 2012;486:490.
214. Toppila-Salmi S, van Drunen CM, Fokkens WJ, et al. Molecular mechanisms of nasal epithelium in rhinitis and rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2015;15:495.
215. Malinsky RR, Valera FCP, Cavallari FE, et al. Matrix metalloproteinases and their impact on sinus extension in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Eur archives of otorhino-laryngology* 2013;270:1345-8.
216. Homma T, Kato A, Sakashita M, et al. Potential Involvement of the Epidermal Growth Factor Receptor Ligand Epiregulin and Matrix Metalloproteinase -1 in Pathogenesis of Chronic Rhinosinusitis. *Am J respiratory cell and molecular biology* 2017;57:334-45.
217. Muluk NB, Arkan OK, Atasoy P, Kilic R, Yalcinozan ET. The role of MMP-2, MMP-9, and TIMP-1 in the pathogenesis of nasal polyps: Immunohistochemical assessment at eight different levels in the epithelial, subepithelial, and deep layers of the mucosa. *ENT J.* 2015;94:E1-13.
218. Wang L-F, Chien C-Y, Chiang F-Y, Chai C-Y, Tai C-F. Corelationship between matrix metalloproteinase 2 and 9 expression and severity of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Am J Rhinol Allergy* 2012;26:e1-4.
219. Chen X, Chang L, Li X, et al. Tc17/IL-17A Up-Regulated the Expression of MMP-9 via NF-kappaB Pathway in Nasal Epithelial Cells of Patients With Chronic Rhinosinusitis. *Front Immunol* 2018;9:2121.
220. Yang LY, Li X, Li WT, et al. Vgamma1+ gammadeltaT Cells Are Correlated With Increasing Expression of Eosinophil Cationic Protein and Metalloproteinase-7 in Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps Inducing the Formation of Edema. *Allergy, asthma & immunology research* 2017;9:142-51.
221. Li X, Tao Y, Li X. Expression of MMP-9/TIMP-2 in nasal polyps and its functional implications. *Int J Clin and experimental pathology* 2015;8:14556-61.
222. Suzuki M, Ramezanzpour M, Cooksley C, et al. Sirtuin-1 Controls Poly (I:C)-Dependent Matrix Metalloproteinase 9 Activation in Primary Human Nasal Epithelial Cells. *Am J respiratory cell and molecular biology* 2018;59:500-10.
223. Xiang R, Zhang Q-P, Zhang W, et al. Different effects of allergic rhinitis on nasal mucosa remodeling in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. *Eur archives of oto-rhino-laryngology* 2019;276:115-30.
224. Yeo N-K, Eom D-W, Oh MY, Lim HW, Song YJ. Expression of matrix metalloproteinase 2 and 9 and tissue inhibitor of metalloproteinase 1 in nonrecurrent vs recurrent nasal polyps. *Ann of Allergy, Asthma & Immunology* 2013;111:205-10.
225. Hupin C, Gohy S, Bouzin C, Lecocq M, Polette M, Pilette C. Features of mesenchymal transition in the airway epithelium from chronic rhinosinusitis. *Allergy* 2014;69:1540-9.
226. Kim B, Lee H-J, Im N-R, et al. Effect of matrix metalloproteinase inhibitor on disrupted E-cadherin after acid exposure in the human nasal epithelium. *Laryngoscope* 2018;128:E1-E7.
227. Deng H, Sun Y, Wang W, et al. The hippo pathway effector Yes-associated protein promotes epithelial proliferation and remodeling in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Allergy* 2019;74:731-42.
228. Ishida A, Ohta N, Suzuki Y, et al. Expression of Pendrin Periostin in Allergic Rhinitis Chronic Rhinosinusitis. *Allergology Int* 2012;61:589-95.
229. Lehmann AE, Scangas GA, Bergmark RW, Rassi EE, Stankovic KM, Metson R. Periostin and Inflammatory Disease: Implications for Chronic Rhinosinusitis. *Otolaryngology--head and neck surgery* 2019, <https://dx.doi.org/10.1177/0194599819838782>:1945998 19838782.
230. Shiono O, Sakuma Y, Komatsu M, et al. Differential expression of periostin in the nasal polyp may represent distinct histological features of chronic rhinosinusitis. *Auris, Nasus, Larynx* 2015;42:123-7.
231. Yang H-W, Park J-H, Shin J-M, Lee H-M. Glucocorticoids ameliorate periostin-induced tissue remodeling in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Clin Experimental allergy J* 2018, <https://dx.doi.org/10.1111/cea.13267>.
232. Milonski J, Zielinski A, Blizniewski H, Przybylowska K, et al. Significance of CYCLOOXYGENASE-2(COX-2), PERIOSTIN (POSTN) and INTERLEUKIN-4(IL-4) gene expression in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Eur archives of oto-rhino-laryngology Surgery* 2015;272:3715-20.
233. Ohta N, Ishida A, Kurakami K, et al. Expressions and roles of periostin in otolaryngological diseases. *Allergology Int : official J the Japanese Society of Allergology* 2014;63:171-80.
234. Xu M, Chen D, Zhou H, Zhang W, Xu J, Chen L. The Role of Periostin in the Occurrence and Progression of Eosinophilic Chronic Sinusitis with Nasal Polyps. *Scientific reports* 2017;7:9479.
235. Laury AM, Hilgarth R, Nusrat A, Wise SK. Periostin and receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand expression in allergic fungal rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2014;4:716-24.
236. Wei Y, Ma R, Zhang J, et al. Excessive periostin expression and Th2 response in patients with nasal polyps: association with asthma. *J thoracic disease* 2018;10:6585-97.
237. Wang M, Wang X, Zhang N, et al. Association of periostin expression with eosinophilic inflammation in nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1700-9.
238. Ebenezer JA, Christensen JM, Oliver BG, et al. Periostin as a marker of mucosal remodelling in chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 2017;55:234-41.
239. Carpagnano GE, Scioscia G, Lacedonia D, et al. Looking for Airways Periostin in Severe Asthma: Could It Be Useful for Clustering Type 2 Endotype? *Chest* 2018;154:1083-90.
240. Kim DW, Kulka M, Jo A, et al. Cross-talk between human mast cells and epithelial cells by IgE-mediated periostin production in eosinophilic nasal polyps. *The J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1692-5.e6.
241. Jiao J, Wang C, Zhang L. Epithelial physical barrier defects in chronic rhinosinusitis. *Expert review of Clin immunology* 2019;15:679-88.
242. Yu XM, Li CW, Li YY, et al. Down-regulation of EMP1 is associated with epithelial hyperplasia and metaplasia in nasal polyps. *Histopathology* 2013;63:686-95.

243. Soyka MB, Wawrzyniak P, Eiwegger T, et al. Defective epithelial barrier in chronic rhinosinusitis: the regulation of tight junctions by IFN-gamma and IL-4. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1087-96.e10.
244. Suzuki H, Koizumi H, Ikezaki S, et al. Electrical Impedance and Expression of Tight Junction Components of the Nasal Turbinate and Polyp. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2016;78:16-25.
245. Jiao J, Wang M, Duan S, et al. Transforming growth factor-beta1 decreases epithelial tight junction integrity in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:1160-3.e9.
246. Li Y, Wang X, Wang R, et al. The expression of epithelial intercellular junctional proteins in the sinonasal tissue of subjects with chronic rhinosinusitis: a histopathologic study. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2014;76:110-9.
247. Kim R, Chang G, Hu R, Phillips A, Douglas R. Connexin gap junction channels and chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016;6:611-7.
248. Toppila-Salmi SK, Drunen CM, Fokkens WJ, et al. Molecular Mechanisms of Nasal Epithelium in Rhinitis and Rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2015, 10.1007/s11882-014-0495-8.
249. Cutting GR. Modifier genetics: cystic fibrosis. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2005;6:237-60.
250. Li YY, Li CW, Chao SS, et al. Impairment of cilia architecture and ciliogenesis in hyperplastic nasal epithelium from nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:1282-92.
251. Jiao J, Duan S, Meng N, Li Y, Fan E, Zhang L. Role of IFN-gamma, IL-13, and IL-17 on mucociliary differentiation of nasal epithelial cells in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Clin and experimental allergy* : 2016;46:449-60.
252. Ma Y, Sun Y, Jiang L, et al. WPCP regulates the ciliogenesis of human sinonasal epithelial cells in chronic rhinosinusitis. *Cytoskeleton (Hoboken, NJ)* 2017;74:82-90.
253. Tipirneni KE, Zhang S, Cho D-Y, et al. Submucosal gland mucus strand velocity is decreased in chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2018;8:509-12.
254. El-Anwar M, Hamed AA, Mohamed AES, Nofal AA-F, Mohamed MA, Abdel-Aziz H. Surfactant protein a expression in chronic rhinosinusitis and atrophic rhinitis. *Int archives of otorhinolaryngology* 2015;19:130-4.
255. Tengroth L, Millrud CR, Kvarnhammar AM, Georen SK, Latif L, Cardell L-O. Functional effects of Toll-like receptor (TLR)3, 7, 9, RIG-I and MDA-5 stimulation in nasal epithelial cells. *PLoS one* 2014;9:e98239.
256. Sun Y, Zhou B, Wang C, et al. Biofilm formation and Toll-like receptor 2, Toll-like receptor 4, and NF-kappaB expression in sinus tissues of patients with chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2012;26:104-9.
257. Hu H, Li H. Prunetin inhibits lipopolysaccharide-induced inflammatory cytokine production and MUC5AC expression by inactivating the TLR4/MyD88 pathway in human nasal epithelial cells. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie* 2018;106:1469-77.
258. Shimizu S, Kouzaki H, Kato T, Tojima I, Shimizu T. HMGB1-TLR4 signaling contributes to the secretion of interleukin 6 and interleukin 8 by nasal epithelial cells. *Am J Rhinol Allergy* 2016;30:167-72.
259. Tsai Y-J, Chi J-C-Y, Hao C-Y, Wu W-B. Peptidoglycan induces bradykinin receptor 1 expression through Toll-like receptor 2 and NF-kappaB signaling pathway in human nasal mucosa-derived fibroblasts of chronic rhinosinusitis patients. *J cellular physiology* 2018;233:7226-38.
260. Shin SH, Kim YH, Jin HS, Kang SH. *Alternaria* Induces Production of Thymic Stromal Lymphopoietin in Nasal Fibroblasts Through Toll-like Receptor 2. *Allergy, asthma & immunology research* 2016;8:63-8.
261. Cho J-S, Kang J-H, Um J-Y, Han I-H, Park I-H, Lee H-M. Lipopolysaccharide induces pro-inflammatory cytokines and MMP production via TLR4 in nasal polyp-derived fibroblast and organ culture. *PLoS one* 2014;9:e90683.
262. Cho J-S, Kim J-A, Park J-H, Park I-H, Han I-H, Lee H-M. Toll-like receptor 4-mediated expression of interleukin-32 via the c-Jun N-terminal kinase/protein kinase B/cyclic adenosine monophosphate response element binding protein pathway in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016;6:1020-8.
263. Park SK, Jin SY, Yeon SH, et al. Role of Toll-like receptor 9 signaling on activation of nasal polyp-derived fibroblasts and its association with nasal polyposis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2018;8:1001-12.
264. Xu J, Lee J-W, Park S-K, et al. Toll-like receptor 9 ligands increase type I interferon induced B-cell activating factor expression in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Clin immunology (Orlando, Fla)* 2018;197:19-26.
265. Jardeleza C, Miljkovic D, Baker L, et al. Inflammasome gene expression alterations in *Staphylococcus aureus* biofilm-associated chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 2013;51:315-22.
266. Lin H, Li Z, Lin D, Zheng C, Zhang W. Role of NLRP3 Inflammasome in Eosinophilic and Non-eosinophilic Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *Inflammation* 2016;39:2045-52.
267. Freund JR, Mansfield CJ, Doghramji LJ, et al. Activation of airway epithelial bitter taste receptors by *Pseudomonas aeruginosa* quinolones modulates calcium, cyclic-AMP, and nitric oxide signaling. *J Biol Chem* 2018;293:9824-40.
268. Lee RJ, Cohen NA. Bitter and sweet taste receptors in the respiratory epithelium in health and disease. *J Molecular Medicine* 2014;92:1235-44.
269. Cohen NA. The genetics of the bitter taste receptor T2R38 in upper airway innate immunity and implications for chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2017;127:44-51.
270. Tieu DD, Peters AT, Carter RG, et al. Evidence for diminished levels of epithelial psoriasin and calprotectin in chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:667-75.
271. Seshadri S, Lin DC, Rosati M, et al. Reduced expression of antimicrobial PLUNC proteins in nasal polyp tissues of patients with chronic rhinosinusitis. *Allergy* 2012;67:920-8.
272. Tsybikov NN, Egorova EV, Kuznik BI, Fefelova EV, Magen E. Biomarker assessment in chronic rhinitis and chronic rhinosinusitis: Endothelin-1, TARC/CCL17, neopterin, and alpha-defensins. *Allergy and asthma proceedings* 2016;37:35-42.
273. Lim AI, Verrier T, Vosschenrich CA, Di Santo JP. Developmental options and functional plasticity of innate lymphoid cells. *Curr Opin Immunology* 2017;44:61-8.
274. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Basic Immunology: Functions and Disorders of the Immune System.* 2019:1-319.
275. Krabbendam L, Bal SM, Spits H, Golebski K. New insights into the function, development, and plasticity of type 2 innate lymphoid cells. *Immunological reviews* 2018;286:74-85.
276. Ebbo M, Crinier A, Vély F, Vivier E. Innate lymphoid cells: major players in inflammatory diseases. *Nat Rev Immunology* 2017;17:665.
277. Kortekaas Krohn I, Shikhagaie MM, Golebski K, et al. Emerging roles of innate lymphoid cells in inflammatory diseases: Clin implications. *Allergy* 2018;73:837-50.
278. Shikhagaie MM, Germar K, Bal SM, Ros XR, Spits H. Innate lymphoid cells in autoimmunity: emerging regulators in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatology* 2017;13:164.
279. Dogan M, Sahin M, Yenisey C. Increased TSLP, IL-33, IL-25, IL-19, IL 21 and amphiregulin (AREG) levels in chronic rhinosinusitis with nasal polyp. *Eur archives of otorhino-laryngology* 2019, <https://dx.doi.org/10.1007/s00405-019-05379-8>.
280. Nagata Y, Maruoka S, Gon Y, et al. Expression of IL-25, IL-33, and Thymic Stromal Lymphopoietin in Nasal Polyp Gland Duct Epithelium in Patients With Chronic Rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2019, <https://dx.doi.org/10.1177/1945892419835333>.

281. Lam M, Hull L, Imrie A, et al. Interleukin-25 and interleukin-33 as mediators of eosinophilic inflammation in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2015;29:175-81.
282. Wang WW, Lu DM, Zheng M, Zhang JG, Zhang B. TSLP regulates eotaxin-1 production by nasal epithelial cells from patients with eosinophilic CRSwNP. *Rhinology* 2018;56:370-7.
283. Ouyang Y, Fan E, Li Y, Wang X, Zhang L. Clin characteristics and expression of thymic stromal lymphopoietin in eosinophilic and non-eosinophilic chronic rhinosinusitis. *ORL; journal for oto-rhino-laryngology and its related specialties* 2013;75:37-45.
284. Nagarkar DR, Poposki JA, Tan BK, et al. Thymic stromal lymphopoietin activity is increased in nasal polyps of patients with chronic rhinosinusitis. *The J Allergy Clin Immunol* 2013;132:593-600.e12.
285. Rudack C, Steinhoff M, Mooren F, et al. PAR-2 activation regulates IL-8 and GRO $\alpha$  synthesis by NF- $\kappa$ B, but not RANTES, IL-6, eotaxin or TARC expression in nasal epithelium. *Clin Exp Allergy* 2007;37:1009-22.
286. Derycke L, Zhang N, Holtappels G, Dutre T, Bachert C. IL-17A as a regulator of neutrophil survival in nasal polyp disease of patients with and without cystic fibrosis. *J cystic fibrosis* 2012;11:193-200.
287. van Drunen CM, Reinartz S, Wigman J, Fokkens WJ. Inflammation in chronic rhinosinusitis and nasal polyposis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009;29:621-9.
288. Zhang N, Holtappels G, Claeys C, Huang G, van Cauwenberge P, Bachert C. Pattern of inflammation and impact of *Staphylococcus aureus* enterotoxins in nasal polyps from southern China. *Am J Rhinol* 2006;20:445-50.
289. Zhang N, Van Zele T, Perez-Novo C, et al. Different types of T-effector cells orchestrate mucosal inflammation in chronic sinus disease. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:961-8.
290. Kim DW, Eun KM, Roh EY, Shin S, Kim D-K. Chronic Rhinosinusitis without Nasal Polyps in Asian Patients Shows Mixed Inflammatory Patterns and Neutrophil-Related Disease Severity. *Mediators of inflammation* 2019;2019:7138643.
291. Wang H, Li Z-Y, Jiang W-X, et al. The activation and function of IL-36 $\gamma$  in neutrophilic inflammation in chronic rhinosinusitis. *The J Allergy Clin Immunol* 2018;141:1646-58.
292. Kim DW, Kim D-K, Jo A, et al. Age-Related Decline of Neutrophilic Inflammation Is Associated with Better Postoperative Prognosis in Non-eosinophilic Nasal Polyps. *PLoS one* 2016;11:e0148442.
293. Pothoven KL, Norton JE, Suh LA, et al. Neutrophils are a major source of the epithelial barrier disrupting cytokine oncostatin M in patients with mucosal airways disease. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1966-78.e9.
294. Morse JC, Li P, Ely KA, et al. Chronic rhinosinusitis in elderly patients is associated with an exaggerated neutrophilic proinflammatory response to pathogenic bacteria. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:990-1002.e6.
295. Wu D, Mueller SK, Nocera AL, Finn K, Libermann TA, Bleier BS. TREM-1 Neutrophil Activation Pathway Is Suppressed in Eosinophilic Nasal Polyps. *Am J Rhinol Allergy* 2018;32:359-68.
296. Banks CA, Schlosser RJ, Wang EW, Casey SE, Mulligan RM, Mulligan JK. Macrophage Infiltrate Is Elevated in CRSwNP Sinonasal Tissue Regardless of Atopic Status. *Otolaryngology--head and neck surgery* 2014;151:215-20.
297. Poposki JA, Uzzaman A, Nagarkar DR, et al. Increased expression of the chemokine CCL23 in eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:73-81 e4.
298. Krysko O, Holtappels G, Zhang N, et al. Alternatively activated macrophages and impaired phagocytosis of *S. aureus* in chronic rhinosinusitis. *Allergy* 2011;66:396-403.
299. Khawar MB, Abbasi MH, Sheikh N. IL-32: A Novel Pluripotential Inflammatory Interleukin, towards Gastric Inflammation, Gastric Cancer, and Chronic Rhinosinusitis. *Mediators of inflammation* 2016;2016:8413768.
300. Takabayashi T, Kato A, Peters AT, et al. Excessive fibrin deposition in nasal polyps caused by fibrinolytic impairment through reduction of tissue plasminogen activator expression. *Am J respiratory and critical care medicine* 2013;187:49-57.
301. Peterson S, Poposki JA, Nagarkar DR, et al. Increased expression of CC chemokine ligand 18 in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:119.
302. Takabayashi T, Kato A, Peters AT, et al. Increased expression of factor XIII-A in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:584-92.e4.
303. Peric A, Baletic N, Sotirovic J, Spadijer-Mirkovic C. Macrophage inflammatory protein-1 production and eosinophil infiltration in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *The Ann of Otolaryngology, Rhinology, and Laryngology* 2015;124:266-72.
304. Kaczmarek M, Banaszewski J, Leszczynska M, et al. High frequency of macrophages expressing elevated level of CD80, PD-Ls and TLR1 in nasal polyps of CRS patients. *Immunobiology* 2019;224:154-62.
305. Piliponsky AM, Romani L. The contribution of mast cells to bacterial and fungal infection immunity. *Immunological Reviews* 2018;282:188-97.
306. Pawankar R, Lee KH, Nonaka M, Takizawa R. Role of mast cells and basophils in chronic rhinosinusitis. *Clin Allergy Immunol* 2007;20:93-101.
307. Cao PP, Zhang YN, Liao B, et al. Increased local IgE production induced by common aeroallergens and phenotypic alteration of mast cells in Chinese eosinophilic, but not non-eosinophilic, chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Clin Exp Allergy* 2014;44:690-700.
308. Cahill KN, Laidlaw TM. Pathogenesis of Aspirin-Induced Reactions in Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *Immunology and allergy clinics of North America* 2016;36:681-91.
309. Borish L. Aspirin-exacerbated Respiratory Disease: A Syndrome of Mast Cell-mediated PgD2 Overproduction. *Am J Respiratory and Critical Care Medicine* 2019;200:651-2.
310. Takabayashi T, Kato A, Peters AT, et al. Glandular mast cells with distinct phenotype are highly elevated in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:410-20.e5.
311. Zhai G-T, Li J-X, Zhang X-H, Liao B, Lu X, Liu Z. Increased accumulation of CD30 ligand-positive mast cells associates with eosinophilic inflammation in nasal polyps. *Laryngoscope* 2019;129:E110-E7.
312. Zhai G-T, Wang H, Li J-X, et al. IgD-activated mast cells induce IgE synthesis in B cells in nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 2018;142:1489-99.e23.
313. Gevaert P, Calus L, Van Zele T, et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:110-6.e1.
314. Kern RC. Biologics and the treatment of chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 117-8.
315. Kaliner MA, Osguthorpe JD, Fireman P, et al. Sinusitis: bench to bedside. Current findings, future directions [published erratum appears in *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997 Sep;117(3 Pt 1):187]. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;116:S1-20.
316. Harlin SL, Ansel DG, Lane SR, Myers J, Kephart GM, Gleich GJ. A Clin and pathological study of chronic sinusitis: the role of the eosinophil. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:867-75.
317. Polzehl D, Moeller P, Riechelmann H, Perner S. Distinct features of chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. *Allergy* 2006;61:1275-9.
318. Payne SC, Borish L, Steinke JW. Genetics and phenotyping in chronic sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2011, S0091-6749(11)00846-3.
319. Lou H, Zhang N, Bachert C, Zhang L. Highlights of eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps in definition, prognosis, and advancement. *Int Forum Allergy Rhinol* 2018;8:1218-25.
320. Cao PP, Li HB, Wang BF, et al. Distinct immunopathologic characteristics of various types of chronic rhinosinusitis in adult Chinese. *J Allergy Clin Immunol* 2009, S0091-6749(09)00793-3.

321. Payne SC, Early SB, Huyett P, Han JK, Borish L, Steinke JW. Evidence for distinct histological profile of nasal polyps: with and without eosinophilia. *Laryngoscope* 2011;121:2262-7.
322. Zhang Y, Gevaert E, Lou H, et al. Chronic rhinosinusitis in Asia. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:1230-9. 323. Soler ZM, Sauer D, Mace J, Smith TL. Impact of mucosal eosinophilia and nasal polyposis on quality-of-life outcomes after sinus surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;142:64-71.
324. Vlamincx S, Vauterin T, Hellingens PW, et al. The importance of local eosinophilia in the surgical outcome of chronic rhinosinusitis: a 3-year prospective observational study. *Am J Rhinol Allergy* 2014;28:260-4.
325. Tokunaga T, Sakashita M, Haruna T, et al. Novel scoring system and algorithm for classifying chronic rhinosinusitis: the JESREC Study. *Allergy* 2015;70:995-1003.
326. Tajudeen BA, Ganti A, Kuhar HN, et al. The presence of eosinophil aggregates correlates with increased postoperative prednisone requirement. *Laryngoscope* 2019;129:794-9.
327. Yip KH, Papadopoulos M, Pant H, Tumes DJ. The role of invariant T cells in inflammation of the skin and airways. *Seminars in immunopathology* 2019;41:401-10.
328. Luukkainen A, Puan KJ, Yusof N, et al. A Co-culture Model of PBMC and Stem Cell Derived Human Nasal Epithelium Reveals Rapid Activation of NK and Innate T Cells Upon Influenza A Virus Infection of the Nasal Epithelium. *Frontiers in immunology* 2018;9:2514.
329. Kowalski ML, Lewandowska-Polak A, Wozniak J, et al. Association of stem cell factor expression in nasal polyp epithelial cells with aspirin sensitivity and asthma. *Allergy* 2005;60:631-7.
330. Van Zele T, Coppieters F, Gevaert P, Holtappels G, Van Cauwenberge P, Bachert C. Local complement activation in nasal polyposis. *Laryngoscope* 2009;119:1753-8.
331. Smith SE, Schlosser RJ, Yawn JR, Mattos JL, Soler ZM, Mulligan JK. Sinonasal T-cell expression of cytotoxic mediators granzyme B and perforin is reduced in patients with chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2017;31:352-6.
332. Poposki JA, Klingler AI, Tan BK, et al. Group 2 innate lymphoid cells are elevated and activated in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Immunity, inflammation and disease* 2017;5:233-43.
333. Flood-Page P, Menzies-Gow A, Phipps S, et al. Anti-IL-5 treatment reduces deposition of ECM proteins in the bronchial subepithelial basement membrane of mild atopic asthmatics. *J Clin Invest* 2003;112:1029-36.
334. Bernardes JF, Shan J, Tewfik M, Hamid Q, Frenkiel S, Eidelman DH. Protein nitration in chronic sinusitis and nasal polyposis: Role of eosinophils. *Otolaryngology - Head & Neck Surgery* 2004;131:696-703.
335. Gevaert E, Zhang N, Krysko O, et al. Extracellular eosinophilic traps in association with *Staphylococcus aureus* at the site of epithelial barrier defects in patients with severe airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1849-60.e6.
336. Pleass RJ, Lang ML, Kerr MA, Woof JM. IgA is a more potent inducer of NADPH oxidase activation and degranulation in blood eosinophils than IgE. *Mol Immunol* 2007;44:1401-8.
337. Feldman S, Kasjanski R, Poposki J, et al. Chronic airway inflammation provides a unique environment for B cell activation and antibody production. *Clin and experimental allergy : J the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 2017;47:457-66.
338. Van Zele T, Gevaert P, Holtappels G, van Cauwenberge P, Bachert C. Local immunoglobulin production in nasal polyposis is modulated by superantigens. *Clin Exp Allergy* 2007;37:1840-7.
339. Schleimer RP, Bochner BS. The effects of glucocorticoids on human eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:1202-13.
340. Van Zele T, Gevaert P, Holtappels G, et al. Oral steroids and doxycycline: Two different approaches to treat nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1069-76.e4.
341. Bachert C, Sousa AR, Lund VJ, et al. Reduced need for surgery in severe nasal polyposis with mepolizumab: Randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:1024-31.e14.
342. Stevens WW, Peters AT, Tan BK, et al. Associations Between Inflammatory Endotypes and Clinical Presentations in Chronic Rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol In practice* 2019, 10.1016/j.jaip.2019.05.009.
343. Wang X, Zhang N, Bo M, et al. Diversity of TH cytokine profiles in patients with chronic rhinosinusitis: A multicenter study in Europe, Asia, and Oceania. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:1344-53.
344. Tan BK, Klingler AI, Poposki JA, et al. Heterogeneous inflammatory patterns in chronic rhinosinusitis without nasal polyps in Chicago, Illinois. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:699-703.e7.
345. Laidlaw TM, Prussin C, Panettieri RA, et al. Dexamipexole depletes blood and tissue eosinophils in nasal polyps with no change in polyp size. *Laryngoscope* 2019;129:E61-e6.
346. Kim JH, Kim GE, Cho GS, et al. Natural killer cells from patients with chronic rhinosinusitis have impaired effector functions. *PLoS one* 2013;8:e77177.
347. Kim JH, Choi GE, Lee B-J, et al. Natural killer cells regulate eosinophilic inflammation in chronic rhinosinusitis. *Scientific reports* 2016;6:27615.
348. Baba S, Kondo K, Suzukawa M, Ohta K, Yamasoba T. Distribution, subtype population, and IgE positivity of mast cells in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Ann of Allergy, Asthma & Immunology* 2017;119:120-8.
349. Perez-Novo C, Pezato R. Dendritic cell subset expression in severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Curr Opin Allergy and Clin Immunology* 2017;17:1-4.
350. Pezato R, Perez-Novo C, Holtappels G, et al. The expression of dendritic cell subsets in severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps is altered. *Immunobiology* 2014;219:729-36.
351. Zheng R, Wang D, Wang K, et al. Elevated expression of IL-17RB and ST2 on myeloid dendritic cells is associated with a Th2-skewed eosinophilic inflammation in nasal polyps. *Clin and translational allergy* 2018;8:50.
352. Shi L-L, Song J, Xiong P, et al. Disease-specific T-helper cell polarizing function of lesional dendritic cells in different types of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Am J respiratory and critical care medicine* 2014;190:628-38.
353. Lin X, Zhuang X, Li C, Wang X. Interactions between dendritic cells and T lymphocytes in pathogenesis of nasal polyps. *Experimental and therapeutic medicine* 2018;15:5167-72.
354. Krohn IK, Bobic S, Dooley J, et al. Programmed cell death-1 expression correlates with disease severity and IL-5 in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Allergy* 2017;72:985-93.
355. Liu CC, Zhang HL, Zhi LL, et al. CDK5 Regulates PD-L1 Expression and Cell Maturation in Dendritic Cells of CRSwNP. *Inflammation* 2019;42:135-44.
356. Sallusto F. Heterogeneity of Human CD4+ T Cells Against Microbes. *Annual Review of Immunology* 2016;34:317-34.
357. Commins SP, Borish L, Steinke JW. Immunologic messenger molecules: cytokines, interferons, and chemokines. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:S53-72.
358. O'Shea JJ, Paul WE. Mechanisms underlying lineage commitment and plasticity of helper CD4+ T cells. *Science* 2010;327:1098-102.
359. Henry EK, Inclan-Rico JM, Siracusa MC. Type 2 cytokine responses: regulating immunity to helminth parasites and allergic inflammation. *Current pharmacology reports* 2017;3:346-59.
360. DuPage M, Bluestone JA. Harnessing the plasticity of CD4+ T cells to treat immunemediated disease. *Nat Rev Immunology* 2016;16:149.
361. Tan BK, Min J-Y, Hulse KE. Acquired Immunity in Chronic Rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2017;17:49.
362. Palmer C, Mulligan JK, Smith SE, Atkinson C. The role of regulatory T cells in the regulation of upper airway inflammation. *Am J Rhinol Allergy* 2017;31:345-51.



363. Derycke L, Eyerich S, Crombruggen KV, et al. Mixed T helper cell signatures in chronic rhinosinusitis with and without polyps. *PLoS one* 2014;9:e97581.
364. Pant H, Macardle P. CD8(+) T cells implicated in the pathogenesis of allergic fungal rhinosinusitis. *Allergy & rhinology* 2014;5:146-56.
365. Macri GF, Greco A, Marinelli C, et al. Evidence and role of autoantibodies in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Int J Immunopathology and Pharmacology* 2014;27:155-61.
366. Lefrancois P, Chapdelaine H, Cote B, Desrosiers M. A role for auto-immunity in chronic rhinosinusitis? Lessons learned from sub-epidermal bullous disorders of the skin. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2016;12:38.
367. Tan BK, Li QZ, Suh L, et al. Evidence for intranasal antinuclear autoantibodies in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:1198-206 e1.
368. Jaffe JS, Seshadri S, Hamill KJ, et al. A role for anti-BP180 autoantibodies in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2013;123:2104-11.
369. Tsybikov NN, Egorova EV, Kuznik BI, Fefelova EV, Magen E. Anticytokine autoantibodies in chronic rhinosinusitis. *Allergy and asthma proceedings* 2015;36:473-80.
370. Wang M, Zhang N, Zheng M, et al. Crosstalk between TH2 and TH17 pathways in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 2019, 10.1016/j.jaci.2019.06.023.
371. Ickrath P, Kleinsasser N, Ding X, et al. Accumulation of CD69+ tissue-resident memory T cells in the nasal polyps of patients with chronic rhinosinusitis. *Int J molecular medicine* 2018;42:1116-24.
372. Xiao L, Jia L, Bai L, et al. Phenotypic and functional characteristics of IL-21-expressing CD8(+) T cells in human nasal polyps. *Scientific reports* 2016;6:30362.
373. Kong D-H, Kim YK, Kim MR, Jang JH, Lee S. Emerging Roles of Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1) in Immunological Disorders and Cancer. *Int J molecular sciences* 2018;19:1057.
374. Batzakis D, Stathas T, Mastronikolis N, Kourousis C, Aletras A, Naxakis S. Adhesion molecules as predictors of nasal polyposis recurrence. *Am J Rhinol Allergy* 2014;28:20-2.
375. Oyer SL, Nagel W, Mulligan JK. Differential expression of adhesion molecules by sinonasal fibroblasts among control and chronic rhinosinusitis patients. *Am J Rhinol Allergy* 2013;27:381-6.
376. Tsutsumiuchi T, Hoshino H, Fujieda S, Kobayashi M. Induction of peripheral lymph node addressin in human nasal mucosa with eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Pathology* 2019;51:268-73.
377. Cerutti A, Chen K, Chorny A. Immunoglobulin responses at the mucosal interface. *Annu Rev Immunol* 2011;29:273-93.
378. Aazami H, Seif F, Ghalehbaghi B, et al. Levels of total IgA and IgA subclasses in the serum of chronic rhinosinusitis patients. *Medical J the Islamic Republic of Iran* 2018;32:94.
379. Gevaert P, Nouri-Aria KT, Wu H, et al. Local receptor revision and class switching to IgE in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Allergy* 2013;68:55-63.
380. Baba S, Kondo K, Toma-Hirano M, et al. Local increase in IgE and class switch recombination to IgE in nasal polyps in chronic rhinosinusitis. *Clin and experimental allergy*: 2014;44:701-12.
381. Diliidaer, Zheng Y, Liu Z, et al. Increased BAFF expression in nasal polyps is associated with local IgE production, Th2 response and concomitant asthma. *Eur archives of oto-rhinolaryngology* 2017;274:1883-90.
382. Stone KD, Prussin C, Metcalfe DD. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:573-80.
383. McCoy KD, Ronchi F, Geueking MB. Hostmicrobiota interactions and adaptive immunity. *Immunological reviews* 2017;279:63-9.
384. Tan BK, Peters AT, Schleimer RP, Hulse KE. Pathogenic and protective roles of B cells and antibodies in patients with chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:1553-60.
385. Keswani A, Dunn NM, Manzur A, et al. The Clin Significance of Specific Antibody Deficiency (SAD) Severity in Chronic Rhinosinusitis (CRS). *J Allergy Clin Immunol In practice* 2017;5:1105-11.
386. Hulse KE, Norton JE, Suh L, et al. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps is characterized by B-cell inflammation and EBV-induced protein 2 expression. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1075-83, 83.e1-7.
387. Gevaert P, Holtappels G, Johansson SG, Cuvelier C, Cauwenberge P, Bachert C. Organization of secondary lymphoid tissue and local IgE formation to *Staphylococcus aureus* enterotoxins in nasal polyp tissue. *Allergy* 2005;60:71-9.
388. Lau A, Lester S, Moraitis S, et al. Tertiary lymphoid organs in recalcitrant chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1371-3.e6.
389. Kato A, Peters A, Suh L, et al. Evidence of a role for B cell-activating factor of the TNF family in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1385-92, 92 e1-2.
390. Chen J-B, James LK, Davies AM, et al. Antibodies and superantibodies in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1195-204.e11.
391. Patou J, Holtappels G, Affleck K, van Cauwenberge P, Bachert C. Syk-kinase inhibition prevents mast cell activation in nasal polyps. *Rhinology* 2011;49:100-6.
392. Stevens WW, Lee RJ, Schleimer RP, Cohen NA. Chronic rhinosinusitis pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1442-53.
393. Barham HP, Osborn JL, Snidvongs K, Mrad N, Sacks R, Harvey RJ. Remodeling changes of the upper airway with chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2015;5:565-72.
394. Kuhar HN, Tajudeen BA, Mahdavinia M, Gattuso P, Ghai R, Batra PS. Inflammatory infiltrate and mucosal remodeling in chronic rhinosinusitis with and without polyps: structured histopathologic analysis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2017;7:679-89.
395. Samitas K, Carter A, Kariyawasam HH, Xanthou G. Upper and lower airway remodelling mechanisms in asthma, allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: The one airway concept revisited. *Allergy* 2018;73:993-1002.
396. Rehl RM, Balla AA, Cabay RJ, Hearp ML, Pytynia KB, Joe SA. Mucosal remodeling in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol* 2007;21:651-7.
397. Kountakis SE, Arango P, Bradley D, Wade ZK, Borish L. Molecular and cellular staging for the severity of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2004;114:1895-905.
398. Van Bruaene N, Bachert C. Tissue remodeling in chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011;11:8-11.
399. Shi LL, Xiong P, Zhang L, et al. Features of airway remodeling in different types of Chinese chronic rhinosinusitis are associated with inflammation patterns. *Allergy* 2013;68:101-9.
400. Schleimer RP, Berdnikov S. Etiology of epithelial barrier dysfunction in patients with type 2 inflammatory diseases. *The J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1752-61.
401. Zhang N, Van Crombruggen K, Gevaert E, Bachert C. Barrier function of the nasal mucosa in health and type-2 biased airway diseases. *Allergy* 2016;71:295-307.
402. Ramezanpour M, Moraitis S, Smith JLP, Wormald PJ, Vreugde S. Th17 Cytokines Disrupt the Airway Mucosal Barrier in Chronic Rhinosinusitis. *Mediators of inflammation* 2016;2016:9798206.
403. Pothoven KL, Norton JE, Hulse KE, et al. Oncostatin M promotes mucosal epithelial barrier dysfunction, and its expression is increased in patients with eosinophilic mucosal disease. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:737-46.e4.
404. Schleimer RP. Immunopathogenesis of Chronic Rhinosinusitis and Nasal Polyposis. *Annual review of pathology* 2017;12:331-57.
405. Pothoven KL, Schleimer RP. The barrier hypothesis and Oncostatin M: Restoration of epithelial barrier function as a novel therapeutic strategy for the treatment of type 2 inflammatory disease. *Tissue barriers* 2017;5:e1341367.
406. de Borja Callejas F, Picado C, Martinez-Anton A, et al. Differential expression of remodeling markers by tissue structure in nasal polyposis. *Am J Rhinol Allergy* 2013;27:e69-74.

407. Shimizu S, Gabazza EC, Ogawa T, et al. Role of thrombin in chronic rhinosinusitis-associated tissue remodeling. *Am J Rhinol Allergy* 2011;25:7-11.
408. Shimizu S, Tojima I, Takezawa K, Matsumoto K, Kouzaki H, Shimizu T. Thrombin and activated coagulation factor X stimulate the release of cytokines and fibronectin from nasal polyp fibroblasts via protease-activated receptors. *Am J Rhinol Allergy* 2017;31:13-8.
409. Shimizu S, Ogawa T, Takezawa K, Tojima I, Kouzaki H, Shimizu T. Tissue factor and tissue factor pathway inhibitor in nasal mucosa and nasal secretions of chronic rhinosinusitis with nasal polyp. *Am J Rhinol Allergy* 2015;29:235-42.
410. Takabayashi T, Tanaka Y, Susuki D, et al. Increased expression of L-plastin in nasal polyp of patients with nonsteroidal antiinflammatory drug-exacerbated respiratory disease. *Allergy* 2019;74:1307-16.
411. Mueller SK, Nocera AL, Dillon ST, Libermann TA, Wendler O, Bleier BS. Tissue and Exosomal Serine Protease Inhibitors Are Significantly Overexpressed in Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps. *Am J Rhinol Allergy* 2019, <https://dx.doi.org/10.1177/1945892419831108>:1945892419831108.
412. Karatzanis AD, Samara KD, Antoniou KM, et al. Investigation of angiogenic pathways in nasal polyposis. *Molecular medicine reports* 2012;5:1158-62.
413. Luukkainen A, Seppala M, Renkonen J, et al. Low lymphatic vessel density associates with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Rhinology* 2017;55:181-91.
414. Mostafa HS, Fawzy TO, Jabri WR, Ayad E. Lymphatic obstruction: a novel etiologic factor in the formation of antrochoanal polyps. *Ann of Otolaryngology, Rhinology, and Laryngology* 2014;123:381-6.
415. Li Y, Li L, Wang T, et al. Analysis of epidermal growth factor signaling in nasal mucosa epithelial cell proliferation involved in chronic rhinosinusitis. *Chinese medical journal* 2014;127:3449-53.
416. Bae CH, Kim JS, Song S-Y, Kim Y-W, Park S-Y, Kim Y-D. Insulin-like growth factor-1 induces MUC8 and MUC5B expression via ERK1 and p38 MAPK in human airway epithelial cells. *Biochemical and biophysical research communications* 2013;430:683-8.
417. Muluk NB, Arikan OK, Atasoy P, Kilic R, Yalcinozan ET. The role of platelet-derived growth factor in the pathogenesis of sinonasal polyps: immunohistochemical assessment in epithelial, subepithelial and deep layers of the mucosa. *Clin and experimental otorhinolaryngology* 2013;6:152-60.
418. Stevens PR, Tessema B, Brown SM, Parham K, Gronowicz G. Chronic rhinosinusitis osteoblasts differ in cellular properties from normal bone. *Int Forum Allergy Rhinol* 2015;5:124-31.
419. Wu D, Nocera AL, Mueller SK, Finn K, Libermann TA, Bleier BS. Osteitis is associated with dysregulated pro-osteoblastic activity in patients with nasal polyps. *Laryngoscope* 2019;129:E102-E9.
420. Wang M, Ye T, Liang N, et al. Differing roles for TGF-beta/Smad signaling in osteitis in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. *Am J Rhinol Allergy* 2015;29:e152-9.
421. Hoggard M, Nocera A, Biswas K, Taylor MW, Douglas RG, Bleier BS. The sinonasal microbiota, neural signaling, and depression in chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2018;8:394-405.
422. Wu D, Mueller SK, Nocera AL, Finn K, Libermann TA, Bleier BS. Axonal Guidance Signaling Pathway Is Suppressed in Human Nasal Polyps. *Am J Rhinol Allergy* 2018;32:208-16.
423. Larsson O, Tengroth L, Xu Y, Uddman R, Kumlien Georén S, Cardell L-O. Substance P represents a novel first-line defense mechanism in the nose. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:128-36.e3.
424. Ismi O, Kara T, Polat G, et al. Is there any effect of neurotrophin-3 on the pathogenesis of non-allergic nasal polyps? *The J laryngology and otology* 2018;132:724-8.
425. De Greve G, Hellings PW, Fokkens WJ, Pugin B, Steelant B, Seys SF. Endotype-driven treatment in chronic upper airway diseases. *Clin Transl Allergy* 2017;7:22.
426. Kim KW, Ober C. Lessons Learned From GWAS of Asthma. *Allergy, asthma & immunology research* 2019;11:170-87.
427. Hsu J, Avila PC, Kern RC, Hayes MG, Schleimer RP, Pinto JM. Genetics of chronic rhinosinusitis: state of the field and directions forward. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:975-7.
428. Wang X, Moylan B, Leopold DA, et al. Mutation in the gene responsible for cystic fibrosis and predisposition to chronic rhinosinusitis in the general population. *Jama* 2000;284:1814-9.
429. Hamilos DL. Chronic Rhinosinusitis in Patients with Cystic Fibrosis. *The J Allergy Clin Immunol In practice* 2016;4:605-12.
430. Lynch SV, Boushey HA. The microbiome and development of allergic disease. *Curr Opin Allergy and Clin Immunology* 2016;16:165-71.
431. Liu AH. Revisiting the hygiene hypothesis for allergy and asthma. *The J Allergy Clin Immunol* 2015;136:860-5.
432. Burbank AJ, Sood AK, Kesic MJ, Peden DB, Hernandez ML. Environmental determinants of allergy and asthma in early life. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:1-12.
433. Yang IV, Lozupone CA, Schwartz DA. The environment, epigenome, and asthma. *The J Allergy Clin Immunol* 2017;140:14-23.
434. Kloepfer KM, Sarsani VK, Poroyko V, et al. Community-acquired rhinovirus infection is associated with changes in the airway microbiome. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 312-5.e8.
435. Kouzaki H, Matsumoto K, Kikuoka H, et al. Endogenous Protease Inhibitors in Airway Epithelial Cells Contribute to Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis. *Am J respiratory and critical care medicine* 2017;195:737-47.
436. Kristjansson RP, Benonisdottir S, Davidsson OB, et al. A loss-of-function variant in ALOX15 protects against nasal polyps and chronic rhinosinusitis. *Nature genetics* 2019;51:267-76.
437. Li Z, Zeng M, Deng Y, et al. 15-Lipoxygenase 1 in nasal polyps promotes CCL26/eotaxin 3 expression through extracellular signal-regulated kinase activation. *J Allergy Clin Immunol* 2019, 10.1016/j.jaci.2019.06.037.
438. Yan B, Wang Y, Li Y, Wang C, Zhang L. Inhibition of arachidonate 15-lipoxygenase reduces the epithelial-mesenchymal transition in eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Int Forum Allergy Rhinol* 2019;9:270-80.
439. Bachert C, Zhang N, Hellings PW, Bousquet J. Endotype-driven care pathways in patients with chronic rhinosinusitis. *The J Allergy Clin Immunol* 2018;141:1543-51.
440. Leth-Moller KB, Skaaby T, Linneberg A. Allergic rhinitis and allergic sensitisation are still increasing among Danish adults. *Allergy* 2019, 10.1111/all.14046.
441. Wang XY, Ma TT, Wang XY, et al. Prevalence of pollen-induced allergic rhinitis with high pollen exposure in grasslands of northern China. *Allergy* 2018;73:1232-43.
442. Wang XD, Zheng M, Lou HF, et al. An increased prevalence of self-reported allergic rhinitis in major Chinese cities from 2005 to 2011. *Allergy* 2016;71:1170-80.
443. Bauchau V, Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *Eur Respir J* 2004;24:758-64.
444. Cazzoletti L, Ferrari M, Olivieri M, et al. The gender, age and risk factor distribution differs in self-reported allergic and non-allergic rhinitis: a cross-sectional population-based study. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2015;11:36-.
445. Olsson P, Berglund N, Bellander T, Stjarne P. Prevalence of self-reported allergic and non-allergic rhinitis symptoms in Stockholm: relation to age, gender, olfactory sense and smoking. *Acta Otolaryngol* 2003;123:75-80.
446. Brook CD, Kuperstock JE, Rubin SJ, Ryan MW, Platt MP. The association of allergic sensitization with radiographic sinus opacification. *Am J Rhinol Allergy* 2017;31:12-5.
447. Sahay S, Gera K, Bhargava SK, Shah A. Occurrence and impact of sinusitis in patients with asthma and/or allergic rhinitis. *J Asthma* 2016;53:635-43.

448. Koskinen A, Numminen J, Markkola A, et al. Diagnostic Accuracy of Symptoms, Endoscopy, and Imaging Signs of Chronic Rhinosinusitis Without Nasal Polyps Compared to Allergic Rhinitis. *Am J Rhinol Allergy* 2018; 10.1177/1945892418762891.
449. Hummel T, Whitcroft KL, Andrews P, et al. Position paper on olfactory dysfunction. *Rhinology Supplement* 2017;54:1-30.
450. Rimmer J, Hellings P, Lund VJ, et al. Eur position paper on diagnostic tools in rhinology. *Rhinology* 2019;57:1-41.
451. Stogbauer J, Wirkner K, Engel C, et al. Prevalence and risk factors of smell dysfunction - a comparison between five German population-based studies. *Rhinology* 2019, 10.4193/Rhin19.181.
452. Landis BN, Hummel T. New evidence for high occurrence of olfactory dysfunctions within the population. *Am J Med* 2006;119:91-2.
453. Liu B, Luo Z, Pinto JM, et al. Relationship Between Poor Olfaction and Mortality Among Community-Dwelling Older Adults: A Cohort Study. *Ann Intern Med* 2019;170:673-81.
454. Pinto JM, Wroblewski KE, Kern DW, Schumm LP, McClintock MK. Olfactory dysfunction predicts 5-year mortality in older adults. *PLoS One* 2014;9:e107541.
455. Ciofalo A, Filiaci F, Romeo R, Zambetti G, Vestri AR. Epidemiological aspects of olfactory dysfunction. *Rhinology* 2006;44:78-82.
456. Damm M, Temmel A, Welge-Lüssen A, et al. [Olfactory dysfunctions. Epidemiology and therapy in Germany, Austria and Switzerland]. *HNO* 2004;52:112-20.
457. Deems DA, Doty RL, Settle RG, et al. Smell and taste disorders, a study of 750 patients from the University of Pennsylvania Smell and Taste Center. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1991;117:519-28.
458. Fark T, Hummel T. Olfactory disorders: distribution according to age and gender in 3,400 patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013;270:777-9.
459. Nordin S, Bramerson A. Complaints of olfactory disorders: epidemiology, assessment and Clin implications. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;8:10-5.
460. Quint C, Temmel AF, Schickinger B, Pabinger S, Ramberger P, Hummel T. Patterns of nonconductive olfactory disorders in eastern Austria: a study of 120 patients from the Department of Otorhinolaryngology at the University of Vienna. *Wien Klin Wochenschr* 2001;113:52-7.
461. Temmel AF, Quint C, Schickinger B, Klimek L, Stoller E, Hummel T. Characteristics of olfactory disorders in relation to major causes of olfactory loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128:635-41.
462. Forster G, Damm M, Gudziol H, et al. [Olfactory dysfunction. Epidemiology, pathophysiological classification, diagnosis and therapy]. *HNO* 2004;52:679-84.
463. Haxel BR. Recovery of olfaction after sinus surgery for chronic rhinosinusitis: A review. *Laryngoscope* 2019;129:1053-9.
464. Klimek L, Hummel T, Moll B, Kobal G, Mann WJ. Lateralized and bilateral olfactory function in patients with chronic sinusitis compared with healthy control subjects. *Laryngoscope* 1998;108:111-4.
465. Litvack JR, Mace JC, Smith TL. Olfactory function and disease severity in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2009;23:139-44.
466. Kohli P, Naik AN, Harruff EE, Nguyen SA, Schlosser RJ, Soler ZM. The prevalence of olfactory dysfunction in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2017;127:309-20.
467. Soler ZM, Kohli P, Storck KA, Schlosser RJ. Olfactory Impairment in Chronic Rhinosinusitis Using Threshold, Discrimination, and Identification Scores. *Chem Sens* 2016;41:713-9.
468. Lane AP, Turner J, May L, Reed R. A genetic model of chronic rhinosinusitis-associated olfactory inflammation reveals reversible functional impairment and dramatic neuroepithelial reorganization. *J Neurosci* 2010;30:2324-9.
469. Pfaar O, Landis BN, Frasnelli J, Huttenbrink KB, Hummel T. Mechanical obstruction of the olfactory cleft reveals differences between orthonasal and retronasal olfactory functions. *Chem Sens* 2006;31:27-31.
470. Apter AJ, Gent JF, Frank ME. Fluctuating olfactory sensitivity and distorted odor perception in allergic rhinitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;125:1005-10.
471. Landis BN, Hsieh JW, Coppin G. Circadian anosmia: A rare Clin presentation. *Laryngoscope* 2018;128:1537-9.
472. Negoias S, Friedrich H, Caversaccio MD, Landis BN. Rapidly fluctuating anosmia: A Clin sign for unilateral smell impairment. *Laryngoscope* 2016;126:E57-9.
473. Seiden AM, Duncan HJ. The diagnosis of a conductive olfactory loss. *Laryngoscope* 2001;111:9-14.
474. Ganjaei KG, Soler ZM, Storck KA, Rowan NR, Othieno FA, Schlosser RJ. Variability in Retronasal Odor Identification Among Patients With Chronic Rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2018;32:424-31.
475. Othieno F, Schlosser RJ, Storck KA, Rowan NR, Smith TL, Soler ZM. Retronasal olfaction in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2018;128:2437-42.
476. Landis BN, Giger R, Ricchetti A, et al. Retronasal olfactory function in nasal polyposis. *Laryngoscope* 2003;113:1993-7.
477. Whitcroft KL, Cuevas M, Haehner A, Hummel T. Patterns of olfactory impairment reflect underlying disease etiology. *Laryngoscope* 2017;127:291-5.
478. Stevens MH. Steroid-dependent anosmia. *Laryngoscope* 2001;111:200-3.
479. Jankowski R, Bodino C. Olfaction in patients with nasal polyposis: effects of systemic steroids and radical ethmoidectomy with middle turbinate resection (nasalization). *Rhinology* 2003;41:220-30.
480. Bogdanov V, Walliczek-Dworschak U, Whitcroft KL, Landis BN, Hummel T. Response to Glucocorticosteroids Predicts Olfactory Outcome After ESS in Chronic Rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2019, 10.1002/lary.28233.
481. Rives P, Espitalier F, Michel G, Blanc X, Fortun C, Malard O. Prospective evaluation of oral corticosteroid as a predictor of postoperative olfactory recovery after functional endoscopic surgery for nasal polyposis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2019;276:3359-66.
482. Haxel BR, Bertz-Duffy S, Fruth K, Letzel S, Mann WJ, Muttray A. Comparison of subjective olfaction ratings in patients with and without olfactory disorders. *J Laryngology & Otology* 2012;126:692-7.
483. Landis BN, Hummel T, Hugentobler M, Giger R, Lacroix JS. Ratings of overall olfactory function. *Chem Sens* 2003;28:691-4.
484. Philpott C, Wolstenholme C, Goodenough P, Clark A, Murty G. Comparison of Subjective Perception with Objective Measurement of Olfaction. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery* 2006;134:488-90.
485. Kohli P, Naik AN, Farhood Z, et al. Olfactory Outcomes after Endoscopic Sinus Surgery for Chronic Rhinosinusitis: A Meta-analysis. *Otolaryngology - Head & Neck Surgery* 2016;155:936-48.
486. Sorokowska A, Drechsler E, Karwowski M, Hummel T. Effects of olfactory training: a meta-analysis. *Rhinology* 2017;55:17-26.
487. Foroughipour M, Sharifian SM, Shoeibi A, Ebdali Barabad N, Bakhshaei M. Causes of headache in patients with a primary diagnosis of sinus headache. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011;268:1593-6.
488. Jones NS, Cooney TR. Facial pain and sinonasal surgery. *Rhinology* 2003;41:193-200.
489. DeConde AS, Suh JD, Mace JC, Alt JA, Smith TL. Outcomes of complete vs targeted approaches to endoscopic sinus surgery. *Int Forum Allergy Rhinol* 2015;5:691-700.
490. Van Zele T, Claeys S, Gevaert P, et al. Differentiation of chronic sinus diseases by measurement of inflammatory mediators. *Allergy* 2006;61:1280-9.
491. Eweiss AZ, Lund VJ, Barlow J, Rose G. Do patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps suffer with facial pain? *Rhinology* 2013;51:231-5.

492. Fahy C, Jones NS. Nasal polyposis and facial pain. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2001;26:510-3.
493. Clifton NJ, Jones NS. Prevalence of facial pain in 108 consecutive patients with paranasal mucopurulent discharge at endoscopy. *J Laryngol Otol* 2007;121:345-8.
494. Kieff DA, Busaba NY. Negative predictive value of normal nasal endoscopy for sinus disease as a cause of isolated facial pain. *J Laryngol Otol* 2011;125:1038-41.
495. Nguyen DT, Felix-Ravelo M, Arous F, Nguyen-Thi PL, Jankowski R. Facial pain/headache before and after surgery in patients with nasal polyposis. *Acta Otolaryngol* 2015;135:1045-50.
496. Nguyen DT, Felix-Ravelo M, Sonnet MH, et al. Assessment of facial pain and headache before and after nasal polyposis surgery with the DyNaChron questionnaire. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2016;133:301-5.
497. Moretz IW, Kountakis SE. Subjective headache before and after endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol* 2006;20:305-7.
498. Phillips JS, Vowler SL, Salam MA. Endoscopic sinus surgery for 'sinus headache'. *Rhinology* 2007;45:14-9.
499. Dietz de Loos DA, Hopkins C, Fokkens WJ. Symptoms in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. *Laryngoscope* 2013;123:57-63.
500. Gregurić T, Baudoin T, Tomljenović D, Grgić M, Štefanović M, Kalogjera L. Relationship between nasal septal deformity, symptoms and disease severity in chronic rhinosinusitis. *Eur archives of oto-rhino-laryngology* 2016;273:671-7.
501. Koskinen A, Numminen J, Markkola A, et al. Diagnostic Accuracy of Symptoms, Endoscopy, and Imaging Signs of Chronic Rhinosinusitis Without Nasal Polyps Compared to Allergic Rhinitis. *Am J Rhinol Allergy* 2018.
502. Shields G, Seikaly H, LeBoeuf M, et al. Correlation between facial pain or headache and computed tomography in rhinosinusitis in Canadian and U.S. subjects. *Laryngoscope* 2003;113:943-5.
503. Falco JJ, Thomas AJ, Quin X, et al. Lack of correlation between patient reported location and severity of facial pain and radiographic burden of disease in chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016;6:1173-81.
504. Agius AM. Long-term follow-up of patients with facial pain in chronic rhinosinusitis—correlation with nasal endoscopy and CT. *Rhinology* 2010;48:65-70.
505. Greguric T, Trkulja V, Baudoin T, Grgic MV, Smigovec I, Kalogjera L. Association between computed tomography findings and Clin symptoms in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017;274:2165-73.
506. Valenca MM, Valenca LP, Menezes TL. Computed tomography scan of the head in patients with migraine or tension-type headache. *Arq Neuropsiquiatr* 2002;60:542-7.
507. Amir I, Yeo JCL, Ram B. Audit of CT scanning of paranasal sinuses in patients referred with facial pain. *Rhinology* 2012;50:442-6.
508. Lal D, Rounds AB, Rank MA, Divekar R. Clin and 22-item Sino-Nasal Outcome Test symptom patterns in primary headache disorder patients presenting to otolaryngologists with "sinus" headaches, pain or pressure. *Int Forum Allergy Rhinol* 2015;5:408-16.
509. Perry BF, Login IS, Kountakis SE. Nonrhinologic headache in a tertiary rhinology practice. *Otolaryngology - Head & Neck Surgery* 2004;130:449-52.
510. Leong SC, Tsang HK, Wilkie MD, Banhegyi G. Characterisation of patients with endoscopy-negative, computer tomography-negative midfacial segment pain using the sinonasal outcome test. *Rhinology* 2014;52:78-83.
511. Wu D, Gray ST, Holbrook EH, BuSaba NY, Bleier BS. SNOT-22 score patterns strongly negatively predict chronic rhinosinusitis in patients with headache. *Int Forum Allergy Rhinol* 2019;9:9-15.
512. Diener HC, Dodick D, Evers S, et al. Pathophysiology, prevention, and treatment of medication overuse headache. *Lancet Neurol* 2019;18:891-902.
513. Kari E, DelGaudio JM. Treatment of sinus headache as migraine: the diagnostic utility of triptans. *Laryngoscope* 2008;118:2235-9.
514. Ishkanian G, Blumenthal H, Webster CJ, Richardson MS, Ames M. Efficacy of sumatriptan tablets in migraineurs self-described or physician-diagnosed as having sinus headache: a randomized, doubleblind, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2007;29:99-109.
515. West B, Jones NS. Endoscopy-negative, computed tomography-negative facial pain in a nasal clinic. *Laryngoscope* 2001;111:581-6.
516. Agius AM, Jones NS, Muscat R. Prospective three-year follow up of a cohort study of 240 patients with chronic facial pain. *J Laryngol Otol* 2014;128:518-26.
517. Lal D, Rounds A, Dodick DW. Comprehensive management of patients presenting to the otolaryngologist for sinus pressure, pain, or headache. *Laryngoscope* 2015;125:303-10.
518. Leong SC, Lazarova L, Tsang HK, Banhegyi G. Treatment outcomes of midfacial segment pain: experience from the Liverpool multi-disciplinary team facial pain clinic. *Rhinology* 2015;53:35-40.
519. Brendish NJ, Mills S, Ewings S, Clark TW. Impact of point-of-care testing for respiratory viruses on antibiotic use in adults with exacerbation of airways disease. *J Infect* 2019;79:357-62.
520. Chiarella SE, Grammer LC. Immune deficiency in chronic rhinosinusitis: screening and treatment. *Expert Rev Clin Immunol* 2017;13:117-23.
521. Ebell MH, McKay B, Guilbault R, Ermias Y. Diagnosis of acute rhinosinusitis in primary care: a systematic review of test accuracy. *British J General Practice* 2016;66:e612-e32.
522. Godley FA, Casiano RR, Mehle M, McGeeney B, Gottschalk C. Update on the diagnostic considerations for neurogenic nasal and sinus symptoms: A current review suggests adding a possible diagnosis of migraine. *Am J otolaryngology* 2019;40:306-11.
523. Lund VJ, Stammberger H, Fokkens WJ, et al. Eur position paper on the anatomical terminology of the internal nose and paranasal sinuses. *Rhinology Supplement* 2014;24:1-34.
524. Wormald PJ, Bassiouni A, Callejas CA, et al. The Int Classification of the radiological Complexity (ICC) of frontal recess and frontal sinus. *Int Forum Allergy Rhinol* 2017;7:332-7.
525. Expert Panel on Neurologic I, Kirsch CFE, Bykowski J, et al. ACR Appropriateness Criteria(R) Sinonasal Disease. *J Am Coll Radiol* 2017;14:S550-S9.
526. Younis RT, Anand VK, Davidson B. The role of computed tomography and magnetic resonance imaging in patients with sinusitis with complications. *Laryngoscope* 2002;112:224-9.
527. Bhattacharyya N. A comparison of symptom scores and radiographic staging systems in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol* 2005;19:175-9.
528. Lund VJ, Kennedy DW. Staging for rhinosinusitis. *Otolaryngology - Head & Neck Surgery* 1997;117:S35-40.
529. Fokkens W, Lund V, Bachert C, et al. Eur Position Paper on Rhinosinusitis and nasal Polyps. *Rhinology* 2005;18.
530. Bayonne E, Kania R, Tran P, Huy B, Herman P. Intracranial complications of rhinosinusitis. A review, typical imaging data and algorithm of management\*. *Rhinology* 2009;47:59-65.
531. Jaume F, Quintó L, Alobid I, Mullo J. Overuse of diagnostic tools and medications in acute rhinosinusitis in Spain: a population-based study (the PROSINUS study). *BMJ open* 2018;8:e018788.
532. Rombaux P, Duprez T, Hummel T. Olfactory bulb volume in the Clin assessment of olfactory dysfunction. *Rhinology* 2009;47:3-9.
533. Lund VJ, Mackay IS. Staging in rhinosinusitis. *Rhinology* 1993;31:183-4.
534. Metson R, Gliklich RE, Stankiewicz JA, et al. Comparison of Sinus Computed Tomography Staging Systems. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 1997;117:372-9.
535. Oluwole M, Russell N, Tan L, Gardiner Q, White P. A comparison of computerized tomographic staging systems in chronic sinusitis. *Clin otolaryngology and allied sciences* 1996;21:91-5.

536. Likness MM, Pallanch JF, Sherris DA, Kita H, Mashtare TL, Ponikau JU. Computed tomography scans as an objective measure of disease severity in chronic rhinosinusitis. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, 2014; 305-11.
537. Okushi T, Nakayama T, Morimoto S, et al. A modified Lund-Mackay system for radiological evaluation of chronic rhinosinusitis. *Auris Nasus Larynx* 2013;40:548-53.
538. Sedaghat AR, Bhattacharyya N. Chronic rhinosinusitis symptoms and computed tomography staging: improved correlation by incorporating radiographic density. *Int Forum Allergy Rhinol* 2012;2:386-91.
539. Gwaltney JM, Phillips CD, Miller RD, Riker DK. Computed Tomographic Study of the Common Cold. *New England J Medicine* 1994;330:25-30.
540. A. Leopold D, T. Stafford C, W. Sod E, et al. Clin Course of Acute Maxillary Sinusitis Documented by Sequential MRI Scanning. *Am J Rhinol* 1994;8:19-28.
541. Lloyd G, Lund V, Scadding G. Computerised tomography in the pre-operative evaluation of functional endoscopic sinus surgery. *J Laryngology and Otology* 1991;105:181-5.
542. Ashraf N, Bhattacharyya N. Determination of the "Incidental" Lund Score for the Staging of Chronic Rhinosinusitis. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2001;125:483-6.
543. Bhattacharyya N, Fried MP. The accuracy of computed tomography in the diagnosis of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2003;113:125-9.
544. Lin HW, Bhattacharyya N. Diagnostic and Staging Accuracy of Magnetic Resonance Imaging for the Assessment of Sinonasal Disease. *Am J Rhinol Allergy* 2009;23:36-9.
545. Stankiewicz JA, Chow JM. Nasal endoscopy and the definition and diagnosis of chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;126:623-7.
546. Hill M, Bhattacharyya N, Hall TR, Lufkin R, Shapiro NL. Incidental paranasal sinus imaging abnormalities and the normal Lund score in children. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:171-5.
547. Zheng Y, Zhao Y, Lv D, et al. Correlation between computed tomography staging and quality of life instruments in patients with chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2010;24:e41-e5.
548. Konstantinidis I, Triaridis S, Printza A, Vital V, Ferekidis E, Constantinidis J. Olfactory dysfunction in nasal polyposis: correlation with computed tomography findings. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2007;69:226-32.
549. Soler ZM, Sauer DA, Mace J, Smith TL. Relationship between Clin measures and histopathologic findings in chronic rhinosinusitis. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery* 2009;141:454-61.
550. Bhattacharyya N. Relationship between mucosal inflammation, computed tomography, and symptomatology in chronic rhinosinusitis without polyposis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2008;117:517-22.
551. Varonen H, Savolainen S, Kunnamo I, Heikkinen R, Revonta M. Acute rhinosinusitis in primary care: a comparison of symptoms, signs, ultrasound, and radiography. *Rhinology* 2003;41:37-43.
552. Ebell MH, McKay B, Dale A, Guibault R, Ermias Y. Accuracy of Signs and Symptoms for the Diagnosis of Acute Rhinosinusitis and Acute Bacterial Rhinosinusitis. *Ann Fam Med* 2019;17:164-72.
553. Smith SS, Ference EH, Evans CT, Tan BK, Kern RC, Chandra RK. The prevalence of bacterial infection in acute rhinosinusitis: a Systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope* 2015;125:57-69.
554. Jones NS, Strobl A, Holland I. A study of the CT findings in 100 patients with rhinosinusitis and 100 controls. *Clin otolaryngology and allied sciences* 1997;22:47-51.
555. Lund VJ, Stammberger H, Nicolai P, et al. Eur position paper on endoscopic management of tumours of the nose, paranasal sinuses and skull base. *Rhinology Supplement* 2010;22:1-143.
556. Zinreich SJ, Kennedy DW, Rosenbaum AE, Gayler BW, Kumar AJ, Stammberger H. Paranasal sinuses: CT imaging requirements for endoscopic surgery. *Radiology* 1987;163:769-75.
557. Lund VJ, Savy L, Lloyd G. Imaging for endoscopic sinus surgery in adults. *J Laryngology Otology* 2000;114:395-7.
558. 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;137:555-61.
559. Rudmik L, MacE J, Smith T. Low-stage computed tomography chronic rhinosinusitis: What is the role of endoscopic sinus surgery? *Laryngoscope* 2011;121:417-21.
560. Brooks SG, Trope M, Blasetti M, et al. Preoperative Lund-Mackay computed tomography score is associated with preoperative symptom severity and predicts quality-of-life outcome trajectories after sinus surgery. *Int Forum Allergy Rhinol* 2018;8:668-75.
561. Leung N, Mawby TAR, Turner H, Qureishi A. Osteitis and chronic rhinosinusitis: a review of the current literature. *Eur Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2016;273:2917-23.
562. Sacks PL, Snidvongs K, Rom D, Earls P, Sacks R, Harvey RJ. The impact of neo-osteogenesis on disease control in chronic rhinosinusitis after primary surgery. *Int Forum Allergy Rhinol* 2013;3:823-7.
563. Videler WJM, Georgalas C, Menger DJ, Freling NJM, van Drunen CM, Fokkens WJ. Osteitic bone in recalcitrant chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 2011;49:139-47.
564. Lee JT, Kennedy DW, Palmer JN, Feldman M, Chiu AG. The Incidence of Concurrent Osteitis in Patients with Chronic Rhinosinusitis: A Clinicopathological Study. *Am J Rhinol* 2006;20:278-82.
565. Georgalas C, Videler W, Freling N, Fokkens W. Global Osteitis Scoring Scale and chronic rhinosinusitis: a marker of revision surgery. *Clin Otolaryngol* 2010;35:455-61.
566. Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH, et al. Int Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016;6 Suppl 1:S22-S209.
567. Amine M, Lininger L, Fargo KN, Welch KC. Outcomes of endoscopy and computed tomography in patients with chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2013;3:73-9.
568. Daramola OO, Lidder AK, Ramli R, et al. Patient knowledge and perception of computed tomography scan in the management of chronic rhinosinusitis symptoms. *Laryngoscope* 2015;125:791-5.
569. Leung RM, Chandra RK, Kern RC, Conley DB, Tan BK. Primary care and upfront computed tomography scanning in the diagnosis of chronic rhinosinusitis: A cost-based decision analysis. *Laryngoscope* 2014;124:12-8.
570. Leung R, Kern R, Jordan N, et al. Upfront computed tomography scanning is more cost-beneficial than empiric medical therapy in the initial management of chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*
571. Tan BK, Chandra RK, Conley DB, Tudor RS, Kern RC. A randomized trial examining the effect of pretreatment point-of-care computed tomography imaging on the management of patients with chronic rhinosinusitis symptoms. *Int Forum Allergy Rhinol* 2011;1:229-34.
572. Bulla S, Blanke P, Hassepass F, et al. Reducing the radiation dose for low-dose CT of the paranasal sinuses using iterative reconstruction: Feasibility and image quality. *Eur J Radiology* 2012;81:2246-50.
573. Sodickson A. CT radiation risks coming into clearer focus. *BMJ* 2013;346:f3102-f. 574. Yamauchi T, Tani A, Yokoyama S, Ogawa H. Assessment of non-invasive chronic fungal rhinosinusitis by cone beam CT: comparison with multidetector CT findings. *Fukushima J Med Sci* 2017;63:100-5.
575. Fraczek M, Guzinski M, Morawska-Kochman M, Krecicki T. Investigation of sinonasal anatomy via low-dose multidetector CT examination in chronic rhinosinusitis patients with higher risk for perioperative complications. *Eur Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2017;274:787-93.
576. Gevaert P, Van Bruaene N, Cattaert T, et al. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:988-9.

577. Pinto JM, Mehta N, DiTineo M, Wang J, Baroody FM, Naclerio RM. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of anti-IgE for chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 2010;48:318-24.
578. van Agthoven M, Fokkens WJ, van de Merwe JP, Marijke van Bolhuis E, Uyl-de Groot CA, Busschbach JJ. Quality of life of patients with refractory chronic rhinosinusitis: effects of filgrastim treatment. *Am J Rhinol* 2001;15:231-7.
579. van der Veen J, Seys SF, Timmermans M, et al. Real-life study showing uncontrolled rhinosinusitis after sinus surgery in a tertiary referral centre. *Allergy* 2017;72:282-90.
580. Sahlstrand-Johnson P, Hopkins C, Ohlsson B, Ahlner-Elmqvist M. The effect of endoscopic sinus surgery on quality of life and absenteeism in patients with chronic rhinosinusitis - a multi-centre study. *Rhinology* 2017;55:251-61.
581. Erskine SE, Hopkins C, Clark A, et al. Chronic rhinosinusitis and mood disturbance. *Rhinology* 2017;55:113-9.
582. Khan A, Huynh TMT, Vandeplass G, et al. The GALEN rhinosinusitis cohort: chronic rhinosinusitis with nasal polyps affects health-related quality of life. *Rhinology* 2019, 10.4193/Rhin.19.158.
583. Hoehle LP, Phillips KM, Speth MM, Caradonna DS, Gray ST, Sedaghat AR. Responsiveness and minimal Clinly important difference for the EQ-5D in chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 2019;57:110-6.
584. Garbutt J, Spitznagel E, Piccirillo J. Use of the modified SNOT-16 in primary care patients with Clinly diagnosed acute rhinosinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;137:792-7.
585. Gliklich RE, Metson R. Techniques for outcomes research in chronic sinusitis. *Laryngoscope* 1995;105:387-90.
586. Benninger MS, Senior BA. The development of the Rhinosinusitis Disability Index. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;123:1175-9.
587. Piccirillo J. Psychometric and clinimetric validity of the 31-item rhinosinusitis outcome measure. *Am J Rhinol* 1995:297-306.
588. Rudmik L, Hopkins C, Peters A, Smith TL, Schlosser RJ, Soler ZM. Patient-reported outcome measures for adult chronic rhinosinusitis: A systematic review and quality assessment. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1532-40.e2.
589. DeConde AS, Mace JC, Bodner T, et al. SNOT-22 quality of life domains differentially predict treatment modality selection in chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2014;4:972-9.
590. Sedaghat AR, Gray ST, Caradonna SD, Caradonna DS. Clustering of chronic rhinosinusitis symptomatology reveals novel associations with objective Clin and demographic characteristics. *Am J Rhinol Allergy* 2015;29:100-5.
591. Gray ST, Phillips KM, Hoehle LP, Caradonna DS, Sedaghat AR. The 22-item Sino-Nasal Outcome Test accurately reflects patient-reported control of chronic rhinosinusitis symptomatology. *Int Forum Allergy Rhinol* 2017;7:945-51.
592. Hopkins C, Slack R, Lund V, Brown P, Copley L, Browne J. Long-term outcomes from the English national comparative audit of surgery for nasal polyposis and chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2009;119:2459-65.
593. Hopkins C, Gillett S, Slack R, Lund VJ, Browne JP. Psychometric validity of the 22-item Sinonasal Outcome Test. *Clin Otolaryngology* 2009;34:447-54.
594. Toma S, Hopkins C. Stratification of SNOT-22 scores into mild, moderate or severe and relationship with other subjective instruments. *Rhinology* 2016;54:129-33.
595. de los Santos G, Reyes P, del Castillo R, Fragola C, Royuela A. Cross-cultural adaptation and validation of the sino-nasal outcome test (SNOT-22) for Spanish-speaking patients. *Eur Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2015;272:3335-40.
596. Zuo KJ, Fang JQ, Piccirillo JF, Wang H, Xu G. [Development of the Sino-Nasal Outcome Test-20 Chinese version (SNOT-20 CV)]. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi* 2008;43:751-6.
597. Lu W, Qi F, Gao ZQ, Feng GD, Yuan XD, Jin XF. [Quality of life survey on patients with chronic rhinosinusitis by using Chinese version of the 22-item sinonasal outcome test (SNOT-22)]. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi* 2008;43:18-21.
598. Alanazy F, Al Dousary S, Albosaily A, Aldr iweesh T, Alsaleh S, Aldrees T. Psychometric Arabic Sino-Nasal Outcome test-22: Validation and translation in chronic rhinosinusitis patients. *Ann of Saudi Medicine* 2018;38:502-7.
599. Cakir Cetin A, Kumus O, Keskinoglu P, Sutay S, Ecevit MC. Turkish validation of the Sino-Nasal Outcome Test-22. *Clin Otolaryngol* 2019;44:557-64.
600. Sami AS, Scadding GK. Rhinosinusitis in secondary school children-part 1: pilot study of the MSNOT-20 Young Person Questionnaire (MSYPQ). *Rhinology* 2014;52:215-24.
601. Sami AS, Scadding GK. Rhinosinusitis in secondary school children-part 2: main project analysis of MSNOT-20 Young Persons Questionnaire (MSYPQ). *Rhinology* 2014;52:225-30.
602. Rudmik L, Soler ZM, Hopkins C. Using postoperative SNOT-22 to help predict the probability of revision sinus surgery. *Rhinology* 2016;54:111-6.
603. Phillips KM, Bergmark RW, Hoehle LP, Caradonna DS, Gray ST, Sedaghat AR. Chronic rhinosinusitis exacerbations are differentially associated with lost productivity based on asthma status. *Rhinology* 2018;56:323-9.
604. Chowdhury NI, Mace JC, Bodner TE, et al. Does Medical Therapy Improve SinoNasal Outcomes Test-22 Domain Scores? An Analysis of Clinly Important Differences. *Laryngoscope* 2019;129:31-6.
605. Hopkins C, Hettige R, Soni-Jaiswal A, et al. CHronic Rhinosinusitis Outcome MEasures (CHROME), developing a core outcome set for trials of interventions in chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 2018;56:22-32.
606. Autio TJ, Koskenkorva T, Narkio M, Leino TK, Koivunen P, Alho OP. Diagnostic accuracy of history and physical examination in bacterial acute rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2015;125:1541-6.
607. Bolger WE, Kennedy DW. Nasal endoscopy in the outpatient clinic. *Otolaryngologic Clinics of North America* 1992;25:791-802.
608. Druce HM. Diagnosis of sinusitis in adults: history, physical examination, nasal cytology, echo, and rhinoscope. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:436-41.
609. Bhattacharyya N, Lee LN. Evaluating the diagnosis of chronic rhinosinusitis based on Clin guidelines and endoscopy. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2010;143:147-51.
610. Hughes RG, Jones NS. The role of nasal endoscopy in outpatient management. *Clin otolaryngology allied sciences* 1998;23:224-6.
611. Shargorodsky J, Bhattacharyya N. What is the role of nasal endoscopy in the diagnosis of chronic rhinosinusitis? *Laryngoscope* 2013;123:4-6.
612. Lund VJ, Kennedy DW. Quantification for staging sinusitis. The Staging and Therapy Group. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 1995;167:17-21.
613. Psaltis AJ, Li G, Vaezaefshar R, Cho K-S, Hwang PH. Modification of the lund-kennedy endoscopic scoring system improves its reliability and correlation with patient-reported outcome measures. *Laryngoscope* 2014;124:2216-23.
614. Zhang L, Zhang LH. Comparison of different endoscopic scoring systems in patients with chronic rhinosinusitis: reliability, validity, responsiveness and correlation. *Rhinology* 2017;55:363-8.
615. Annamalai S, Davis J, Kubba H. How Subjective is Nasal Endoscopy? A Study of Interrater Agreement using the Lund and Mackay Scoring System. *Am J Rhinol* 2004;18:301-3.
616. Kim DH, Seo Y, Kim KM, Lee S, Hwang SH. Usefulness of Nasal Endoscopy for Diagnosing Patients With Chronic Rhinosinusitis: A Meta-Analysis. *Am J Rhinol Allergy* 2019, 10.1177/1945892419892157:1945892419892157.
617. Burbach GJ, Heinzerling LM, Edenharter G, et al. GA2LEN skin test study II: Clin relevance of inhalant allergen sensitizations in Europe. *Allergy: Eur J Allergy Clin Immunol* 2009;64:1507-15.

618. Haahtela T, Burbach GJ, Bachert C, et al. Clin relevance is associated with allergenspecific wheal size in skin prick testing. *Clin Exp Allergy* 2014;44:407-16.
619. van Kampen V, de Blay F, Folletti I, et al. EAACI position paper: skin prick testing in the diagnosis of occupational type I allergies. *Allergy* 2013;68:580-4.
620. Augé J, Vent J, Agache I, et al. EAACI Position paper on the standardization of nasal allergen challenges. *Allergy* 2018;73:1597-608.
621. Fauquert J-L, Jedrzejczak-Czechowicz M, Rondon C, et al. Conjunctival allergen provocation test : guidelines for daily practice. *Allergy* 2017;72:43-54.
622. Riechelmann H, Epple B, Gropper G. Comparison of Conjunctival and Nasal Provocation Test in Allergic Rhinitis to House Dust Mite. *Int Arch Allergy Immunol* 2003;130:51-9.
623. Alimuddin S, Rengganis I, Rumende CM, Setiati S. Comparison of Specific Immunoglobulin E with the Skin Prick Test in the Diagnosis of House Dust Mites and Cockroach Sensitization in Patients with Asthma and/or Allergic Rhinitis. *Acta Med Indones* 2018;50:125-31.
624. Vidal C, Gude F, Boquete O, et al. Evaluation of the phadiatop test in the diagnosis of allergic sensitization in a general adult population. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2005;15:124-30.
625. Klimek L, Hoffmann HJ, Renz H, et al. Diagnostic test allergens used for *in vivo* diagnosis of allergic diseases are at risk: a Eur Perspective. *Allergy* 2015;70:1329-31.
626. Ertas R, Ozyurt K, Atasoy M, Hawro T, Maurer M. The Clin response to omalizumab in chronic spontaneous urticaria patients is linked to and predicted by IgE levels and their change. *Allergy* 2018;73:705-12.
627. Tajiri T, Matsumoto H, Gon Y, et al. Utility of serum periostin and free IgE levels in evaluating responsiveness to omalizumab in patients with severe asthma. *Allergy* 2016;71:1472-9.
628. Lavin J, Min JY, Lidder AK, et al. Superior turbinate eosinophilia correlates with olfactory deficit in chronic rhinosinusitis patients. *Laryngoscope* 2017, 10.1002/lary.26555.
629. Danielides V, Katotomichelakis M, Balatsouras D, et al. Evaluation of prognostic factors for olfaction in nasal polyposis treated by Endoscopic Sinus Surgery. *Rhinology* 2009;47:172-80.
630. Lötsch J, Hummel T. Clin Usefulness of Self-Rated Olfactory Performance—A Data Science-Based Assessment of 6000 Patients. *Chem Sens* 2019;44:357-64.
631. Wang X, Zhang C, Xia X, Yang Y, Zhou C. Effect of gender on odor identification at different life stages: a meta-analysis. *Rhinology* 2019;57(5):322-330..
632. Apter AJ, Gent JF, Frank ME. Fluctuating Olfactory Sensitivity and Distorted Odor Perception in Allergic Rhinitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;125:1005-10.
633. Hummel T, Konnerth CG, Rosenheim K, Kobal G. Screening of olfactory function with a four-minute odor identification test: reliability, normative data, and investigations in patients with olfactory loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001;110:976-81.
634. Doty RL, McKeown DA, Lee WW, Shaman P. A study of the test-retest reliability of ten olfactory tests. *Chem Senses* 1995;20:645-56.
635. Haehner A, Mayer A-M, Landis BN, et al. High Test-Retest Reliability of the Extended Version of the 'Sniffin' Sticks' Test. *Chem Sens* 2009;34:705-11.
636. Hsieh JW, Keller A, Wong M, Jiang R-S, Vosshall LB. SMELL-S and SMELL-R: Olfactory tests not influenced by odor-specific insensitivity or prior olfactory experience. *Proc Nat Acad Sci* 2017;114:11275-84.
637. Soler ZM, Pallanch JF, Sansoni ER, et al. Volumetric computed tomography analysis of the olfactory cleft in patients with chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2015;5:846-54.
638. Rombaux P, Weitz H, Mouraux A, et al. Olfactory Function Assessed With Othonasal and Retronasal Testing, Olfactory Bulb Volume, and Chemosensory Event-Related Potentials. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;132:1346-51.
639. Huart C, Meusel T, Gerber J, Duprez T, Rombaux P, Hummel T. The Depth of the Olfactory Sulcus Is an Indicator of Congenital Anosmia. *Am J Neuroradiology* 2011;32:1911-4.
640. Mueller A, Rodewald A, Reden J, Gerber J, von Kummer R, Hummel T. Reduced olfactory bulb volume in post-traumatic and post-infectious olfactory dysfunction. *NeuroReport* 2005;16:475-8.
641. Bitter T, Siegert F, Gudziol H, et al. Gray matter alterations in parosmia. *Neuroscience* 2011;177:177-82.
642. Iannilli E, Leopold DA, Hornung DE, Hummel T. Advances in Understanding Parosmia: An fMRI Study. *ORL* 2019;81:185-92.
643. Landis BN, Frasnelli J, Croy I, Hummel T. Evaluating the clinical usefulness of structured questions in parosmia assessment. *Laryngoscope* 2010;120:1707-1713.
644. Doty RL. Measurement of chemosensory function. *World J otorhinolaryngology - head and neck surgery* 2018;4:11-28.
645. Whitcroft KL, Andrews PJ, Randhawa PS. Peak nasal inspiratory flow correlates with quality of life in functional endoscopic sinus surgery. *Clin Otolaryngology* 2017;42:1187-92.
646. Doty RL. Olfactory dysfunction and its measurement in the clinic. *World J otorhinolaryngology - head and neck surgery* 2015;1:28-33.
647. Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G. 'Sniffin' sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem Senses* 1997;22:39-52.
648. Toledano Munoz A, Gonzalez E, Rodriguez G, Galindo N. The validity of CCCRC test in patients with nasal polyposis. *Rhinology* 2007;45:54-8.
649. Cardesin A, Alobid I, Benitez P, et al. Barcelona Smell Test - 24 (BAST-24): validation and smell characteristics in the healthy Spanish population. *Rhinology* 2006;44:83-9.
650. Koskinen S, Vento S, Malmberg H, Tuorila H. Correspondence Between Three Olfactory Tests and Suprathreshold Odor Intensity Ratings. *Acta Otolaryngologica* 2004;124:1072-7.
651. Hummel T, Kobal G, Gudziol H, Mackay-Sim A. Normative data for the "Sniffin' Sticks" including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *Eur Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2007;264:237-43.
652. Thomas-Danguin T, Rouby C, Sicard G, et al. Development of the ETOC: a Eur test of olfactory capabilities. *Rhinology* 2003;41:142-51.
653. Briner HR, Simmen D. Smell diskettes as screening test of olfaction. *Rhinology* 1999;37:145-8.
654. Sorokowska A, Oleszkiewicz A, Minovi A, Konnerth CG, Hummel T. Fast Screening of Olfactory Function Using the Q-Sticks Test. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2019, 10.1159/000500559:1-7.
655. Croy I, Hoffmann H, Philippot C, et al. Retronasal testing of olfactory function: an investigation and comparison in seven countries. *Eur Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2014;271:1087-95.
656. Hoven KM, Aarstad HJ, Bjorvatn B, Lundemo EH, Steinsvag SK. Correlation between Excessive Daytime Sleepiness (EDS) and self-reported and objective nasal characteristics. *Rhinology* 2018;56:316-22.
657. Wong EHC, Eccles R. Comparison of classic and 4-phase rhinomanometry methods, is there any difference? *Rhinology* 2014;52:360-5.
658. Vogt K, Bachmann-Harildstad G, Lintermann A, Nechyporenko A, Peters F, Wernecke KD. The new agreement of the Int RIGA consensus conference on nasal airway function tests. *Rhinology* 2018;56:133-43.
659. Volstad I, Olafsson T, Steinsvik EA, Dahl FA, Skrindo I, Bachmann-Harildstad G. Minimal unilateral peak nasal inspiratory flow correlates with patient reported nasal obstruction. *Rhinology* 2019, 10.4193/Rhin19.178.
660. Wong EH, Eccles R. Comparison of classic and 4-phase rhinomanometry methods, is there any difference? *Rhinology* 2014;52:360-5.
661. Leite SHP, Jain R, Douglas RG. The Clin implications of computerised fluid dynamic modelling in rhinology. *Rhinology* 2019;57:2-9.

662. Wong E, Inthavong K, Singh N. Comment on the Eur position paper on diagnostic tools in rhinology aeuro" computational fluid dynamics. *Rhinology* 2019;57:477-8.
663. Rimmer J. Reply to the letter by Wong et al. *Rhinology* 2019;57:479. 664. Farzal Z, Del Signore AG, Zanation AM, et al. A computational fluid dynamics analysis of the effects of size and shape of anterior nasal septal perforations. *Rhinology* 2019;57:153-9.
665. Ozkul HM, Balıkcı HH, Gurdal MM, et al. Normal Range of Peak Nasal Inspiratory Flow and Its Role in Nasal Septal Surgery. *J Craniofacial Surgery* 2013;24:900-2.
666. Ottaviano G, Scadding GK, Scarpa B, Accordi D, Staffieri A, Lund VJ. Unilateral peak nasal inspiratory flow, normal values in adult population. *Rhinology* 2012;50:386-92.
667. Ottaviano G, Scadding GK, Iacono V, Scarpa B, Martini A, Lund VJ. Peak nasal inspiratory flow and peak expiratory flow. Upright and sitting values in an adult population. *Rhinology*. 2016;54(2):160-3.
668. Ottaviano G, Fokkens WJ. Measurements of nasal airflow and patency: a critical review with emphasis on the use of peak nasal inspiratory flow in daily practice. *Allergy* 2016;71:162-74.
669. Sipilä J, Suonpää J, Silvonemi P, Laippala P. Correlations between Subjective Sensation of Nasal Patency and Rhinomanometry in both Unilateral and Total Nasal Assessment. *ORL* 1995;57:260-3.
670. Ta NH, Hopkins C, Vennik J, Philpott C. Optimising trial outcomes and patient retention for the MACRO trial for chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 2019;57:358-66.
671. Ottaviano G, Lund VJ, Nardello E, et al. Comparison between unilateral PNIF and rhinomanometry in healthy and obstructed noses. *Rhinology* 2014;52:25-30.
672. Pendolino AL, Nardello E, Lund VJ, et al. Comparison between unilateral PNIF and rhinomanometry in the evaluation of nasal cycle. *Rhinology* 2018;56:122-6.
673. Lange B, Thilsing T, Baelum J, Pedersen OF, Holst R, Kjeldsen A. Acoustic rhinometry in persons recruited from the general population and diagnosed with chronic rhinosinusitis according to EPOS. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2014;271:1961-6.
674. Marioni G, Ottaviano G, Staffieri A, et al. Nasal functional modifications after physical exercise: olfactory threshold and peak nasal inspiratory flow. *Rhinology* 2010;48:277-80.
675. Celikel S, Stevenson D, Erkorkmaz U, White AA. Use of nasal inspiratory flow rates in the measurement of aspirin-induced respiratory reactions. *Ann of Allergy, Asthma and Immunology* 2013;111:252-5.
676. Walters KM, Simon RA, Woessner KM, Wineinger NE, White AA. Effect of misoprostol on patients with aspirin-exacerbated respiratory disease undergoing aspirin challenge and desensitization. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;119:71-6.
677. Lee DK, Haggart K, Lipworth BJ. Reproducibility of response to nasal lysineaspirin challenge in patients with aspirin-induced asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;93:185-8.
678. Munoz-Cano R, Salvador R, Valero A, et al. Accuracy of acoustic rhinometry versus computed tomography in the evaluation of nasal cavity in patients with nasal polyposis. *Rhinology* 2010;48:224-7.
679. Dinis PB, Haider H, Gomes A. Rhinomanometry, sinus CT-scan and allergy testing in the diagnostic assessment of chronic nasal obstruction. *Rhinology* 1997;35:158-60.
680. Alobid I, Benitez P, Valero A, Munoz R, Langdon C, Mullol J. Oral and intranasal steroid treatments improve nasal patency and paradoxically increase nasal nitric oxide in patients with severe nasal polyposis. *Rhinology* 2012;50:171-7.
681. Ecevit MC, Erdag TK, Dogan E, Sutay S. Effect of steroids for nasal polyposis surgery: a placebo-controlled, randomized, doubleblind study. *Laryngoscope* 2015;125:2041-5.
682. Hox V, Bobic S, Callebaut I, Jorissen M, Hellings PW. Nasal obstruction and smell impairment in nasal polyp disease: correlation between objective and subjective parameters. *Rhinology* 2010;48:426-32.
683. Fokkens WJ, Vroom TM, Gerritsma V, Rijntjes E. A biopsy method to obtain high quality specimens of nasal mucosa. *Rhinology* 1988;26:293-5.
684. Prior AJ, Calderon MA, Lavelle RJ, Davies RJ. Nasal biopsy: indications, techniques and complications. *Respiratory medicine* 1995;89:161-9.
685. Segal N, Osyntsov L, Olchowski J, Kordeluk S, Plakht Y. Nose biopsy: a comparison between two sampling techniques. *Eur Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2016;273:1445-8.
686. Andrews P, Poirrier A-L, Lund V, Choi D. Safety of human olfactory mucosal biopsy for the purpose of olfactory ensheathing cell harvest and nerve repair: a prospective controlled study in patients undergoing endoscopic sinus surgery. *Rhinology* 2016;54:183-91.
687. Zweig JL, Schaitkin BM, Fan CY, Barnes EL. Histopathology of tissue samples removed using the microdebrider technique: implications for endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol* 2000;14:27-32.
688. Kale SU, Mohite U, Rowlands D, Drake-Lee AB. Clin and histopathological correlation of nasal polyps: are there any surprises? *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2001;26:321-3.
689. Diamantopoulos, Il, Jones NS, Lowe J. All nasal polyps need histological examination: an audit-based appraisal of Clin practice. *J Laryngol Otol* 2000;114:755-9.
690. Busaba NY, de Oliveira LV, Kieff DL. Correlation between preoperative Clin diagnosis and histopathological findings in patients with rhinosinusitis. *Am J Rhinol* 2005;19:153-7.
691. Yeh DH, Wong J, Hoffbauer S, Wehrli B, Sommer D, Rotenberg BW. The utility of routine polyp histopathology after endoscopic sinus surgery. *Int Forum Allergy Rhinol* 2014;4:926-30.
692. van den Boer C, Brutel G, de Vries N. Is routine histopathological examination of FESS material useful? *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010;267:381-4.
693. Wong JS, Hoffbauer S, Yeh DH, Rotenberg B, Gupta M, Sommer DD. The usefulness of routine histopathology of bilateral nasal polyps - a systematic review, meta-analysis, and cost evaluation. *J Otolaryngology: Head and Neck Surgery* 2015;44:46.
694. Snidvongs K, Lam M, Sacks R, et al. Structured histopathology profiling of chronic rhinosinusitis in routine practice. *Int Forum Allergy Rhinol* 2012;2:376-85.
695. Ho J, Hamizan AW, Alvarado R, Rimmer J, Sewell WA, Harvey RJ. Systemic Predictors of Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2018;32:252-7.
696. Jiang WX, Cao PP, Li ZY, et al. A retrospective study of changes of histopathology of nasal polyps in adult Chinese in central China. *Rhinology*. 2019;57(4):261-267.
697. Jin P, Zi X, Charn TC, et al. Histopathological features of antrochoanal polyps in Chinese patients. *Rhinology* 2018;56:378-85.
698. Nakayama T, Sugimoto N, Okada N, et al. JESREC score and mucosal eosinophilia can predict endotypes of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Auris, Nasus, Larynx* 2019;46:374-83.
699. McHugh T, Snidvongs K, Xie M, Banglawala S, Sommer D. High tissue eosinophilia as a marker to predict recurrence for eosinophilic chronic rhinosinusitis: a systematic review and meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2018;8:1421-9.
700. Jiang N, Kern RC, Altman KW. Histopathological evaluation of chronic rhinosinusitis: a critical review. *Am J Rhinol Allergy* 2013;27:396-402.
701. Davison WL, Pearlman AN, Donatelli LA, Conley LM. Respiratory epithelial adenomatoid hamartomas: An increasingly common diagnosis in the setting of nasal polyps. *Am J Rhinol Allergy* 2016;30:139-46.
702. Nguyen DT, Gauchotte G, Arous F, Vignaud JM, Jankowski R. Respiratory epithelial adenomatoid hamartoma of the nose: an updated review. *Am J Rhinol Allergy* 2014;28:187-92.



703. Vital D, Holzmann D, Huber GF, Moch H, Morand GB, Ikenberg K. PD-L1 is a positive prognostic factor in squamous cell carcinoma of the nasal vestibule. *Rhinology* 2018;56:255-60.
704. Danielsen KA, Eskeland O, Fridrich-Aas K, Orszagh VC, Bachmann-Harildstad G, Burum-Auensen E. Bacterial biofilms in patients with chronic rhinosinusitis: a confocal scanning laser microscopy study. *Rhinology* 2014;52:150-5.
705. Cornet ME, Kostamo K, Rinia AB, et al. Novel roles for nasal epithelium in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Rhinology* 2019;57:169-79.
706. Biggs TC, Hayes SM, Harries PG, et al. Immunological profiling of key inflammatory drivers of nasal polyp formation and growth in chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 2019;57(5):336-342
707. Gungor AA. On chronic rhinosinusitis and the prevalence of fungal sinus disease: problems of diagnostic accuracy and a proposed classification of chronic rhinosinusitis. *Am J Otolaryngol* 2012;33:543-8.
708. Melancon CC, Clinger JD. The Use of Frozen Section in the Early Diagnosis of Acute Invasive Fungal Sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2017;157:314-9.
709. Chakrabarti A, Denning DW, Ferguson BJ, et al. Fungal rhinosinusitis: a categorization and definitional schema addressing current controversies. *Laryngoscope* 2009;119:1809-18.
710. Leach AJ, Stubbs E, Hare K, Beissbarth J, Morris PS. Comparison of Nasal Swabs with Nose Blowing for Community-Based Pneumococcal Surveillance of Healthy Children. *J Clin Microbiology* 2008;46:2081-2.
711. Beiersdorf N, Schien M, Hentschel J, Pfister W, Markert UR, Mainz JG. Soluble inflammation markers in nasal lavage from CF patients and healthy controls. *J Cystic Fibrosis* 2013;12:249-57.
712. Castelli S, Arasi S, Pawankar R, Matricardi PM. Collection of nasal secretions and tears and their use in allergology. *Curr Opin Allergy and Clin Immunology*, 2018, 1-9.
713. Meng Y, Wang Y, Lou H, et al. Specific immunoglobulin E in nasal secretions for the diagnosis of local allergic rhinitis. *Rhinology*. 2019;57(4):313-320.
714. Manji J, Thamboo A, Tacey M, Garnis C, Chadha NK. The presence of Interleukin-13 in nasal lavage may be a predictor of nasal polyposis in pediatric patients with cystic fibrosis. *Rhinology* 2018;56:261-7.
715. AlAhmari MD, Sapsford RJ, Wedzicha JA, Hurst JR. Intersession repeatability of a novel nasal lavage technique. *Translational research: J Lab Clin Med* 2011;158:163-8.
716. Tomazic PV, Birner-Gruenberger R, Leitner A, Obrist B, Spoerk S, Lang-Loidolt D. Nasal mucus proteomic changes reflect altered immune responses and epithelial permeability in patients with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:741-50.
717. Wolf A, Liesinger L, Spoerk S, et al. Olfactory cleft proteome does not reflect olfactory performance in patients with idiopathic and postinfectious olfactory disorder: A pilot study. *Scientific Reports* 2018;8:17554.
718. Lü FX, Esch RE. Novel nasal secretion collection method for the analysis of allergen specific antibodies and inflammatory biomarkers. *J Immunological Methods* 2010;356:6-17.
719. Mosler K, Coraux C, Fragaki K, et al. Feasibility of nasal epithelial brushing for the study of airway epithelial functions in CF infants. *J Cystic Fibrosis* 2008;7:44-53.
720. Pipolo C, Bianchini S, Barberi S, et al. Nasal cytology in children: scraping or swabbing? *Rhinology* 2017;55:242-50.
721. Fokkens WJ, Lund V, Bachert C, et al. EUFOR EA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma. *Allergy* 2019;74:2312-9.
722. Singh K, Chang C, Gershwin ME. IgA deficiency and autoimmunity. *Autoimmunity Reviews* 2014;13:163-77.
723. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1186-205. e78.
724. Aslan F, Altun E, Paksoy S, Turan G. Could Eosinophilia predict Clin severity in nasal polyps? *Multidisciplinary respiratory medicine* 2017;12:21.
725. Fokkens WJ, Reitsma S. Medical algorithms: Management of chronic rhinosinusitis. *Allergy* 2019;74:1415-6.
726. Bacher t C, Gevaer t P, Holtappels G, Johansson SG, van Cauwenberge P. Total and specific IgE in nasal polyps is related to local eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:607-14.
727. Johns CB, Laidlaw TM. Elevated total serum IgE in nonatopic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Am J Rhinol Allergy* 2014;28:287-9.
728. Jonstam K, Westman M, Holtappels G, Holweg CTJ, Bachert C. Serum periostin, IgE, and SE-IgE can be used as biomarkers to identify moderate to severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:1705-8.e3.
729. Izuwara K, Nunomura S, Nanri Y, Ono J, Takai M, Kawaguchi A. Periostin: An emerging biomarker for allergic diseases. *Allergy* 2019;74:2116-28.
730. Izuwara K, Ohta S, Ono J. Using Periostin as a Biomarker in the Treatment of Asthma. *Allergy, asthma immunol Res* 2016;8:491-8.
731. De Schryver E, Derycke L, Calus L, et al. The effect of systemic treatments on periostin expression reflects their interference with the eosinophilic inflammation in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Rhinology* 2017;55:152-60.
732. Asano T, Kanemitsu Y, Takemura M, et al. Serum Periostin as a Biomarker for Comorbid Chronic Rhinosinusitis in Patients with Asthma. *Ann of the Am Thoracic Society* 2017;14:667-75.
733. Maxfield AZ, Landegger LD, Brook CD, et al. Periostin as a Biomarker for Nasal Polyps in Chronic Rhinosinusitis. *Otolaryngology-- head and neck surgery* 2018;158:181-6.
734. McCusker C, Upton J, Warrington R. Primary immunodeficiency. *Allergy, Asthma Clin Immunol* 2018;14:61.
735. Lutalo PMK, D'Cruz DP. Diagnosis and classification of granulomatosis with polyangiitis (aka Wegener's granulomatosis). *J Autoimmunity* 2014;48-49:94-8.
736. Greco A, Marinelli C, Fusconi M, et al. Clinic manifestations in granulomatosis with polyangiitis. *Int J immunopathology and pharmacology* 2016;29:151-9.
737. Seccia V, Baldini C, Latorre M, et al. Focus on the Involvement of the Nose and Paranasal Sinuses in Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (Churg-Strauss Syndrome): Nasal Cytology Reveals Infiltration of Eosinophils as a Very Common Feature. *Int Arch Allergy Immunol* 2018;175:61-9.
738. Solans-Laque R, Fraile G, Rodriguez-Carballeira M, et al. Clin characteristics and outcome of Spanish patients with ANCA-associated vasculitides: Impact of the vasculitis type, ANCA specificity, and treatment on mortality and morbidity. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e6083.
739. Trimarchi M, Bertazzoni G, Bussi M. Cocaine induced midline destructive lesions. *Rhinology* 2014;52:104-11.
740. Larocque A, Hoffman RS. Levamisole in cocaine: unexpected news from an old acquaintance. *Clin toxicology (Philadelphia, Pa)* 2012;50:231-41.
741. Rowshani AT, Schot LJ, ten Berge IJ. c-ANCA as a serological pitfall. *Lancet* 2004;363:782.
742. Gungor S, Ozseker F, Yalcinsoy M, et al. Conventional markers in determination of activity of sarcoidosis. *Int Immunopharmacology* 2015;25:174-9.
743. Thi Hong Nguyen C, Kambe N, Kishimoto I, Ueda-Hayakawa I, Okamoto H. Serum soluble interleukin-2 receptor level is more sensitive than angiotensin-converting enzyme or lysozyme for diagnosis of sarcoidosis and may be a marker of multiple organ involvement. *J Dermatology* 2017;44:789-97.
744. Baenkler H-W. Functional-eicosanoidtest (FET) and disease. *J Physiology and Pharmacology* 2006;57:65-72.

745. Kim MS, Cho YJ. Flow Cytometry-Assisted Basophil Activation Test as a Safe Diagnostic Tool for Aspirin/NSAID Hypersensitivity. *Allergy, asthma & immunology research* 2012;4:137-42.
746. Hoggard M, Wagner Mackenzie B, Jain R, Taylor MW, Biswas K, Douglas RG. Chronic Rhinosinusitis and the Evolving Understanding of Microbial Ecology in Chronic Inflammatory Mucosal Disease. *Clin microbiology reviews* 2017;30:321-48.
747. Mahdavinia M, Keshavarzian A, Tobin MC, Landay AL, Schleimer RP. A comprehensive review of the nasal microbiome in chronic rhinosinusitis (CRS). *Clin and experimental allergy*. 2016;46:21-41.
748. Benninger MS, Appelbaum PC, Denneny JC, Osguthorpe DJ, Stankiewicz JA. Maxillary sinus puncture and culture in the diagnosis of acute rhinosinusitis: The case for pursuing alternative culture methods. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery* 2002;127:7-12.
749. Tantilipikorn P, Fritz M, Tanabodee J, Lanza DC, Kennedy DW. A Comparison of Endoscopic Culture Techniques for Chronic Rhinosinusitis. *Am J Rhinol* 2002;16:255-60.
750. Jardim Vieira FM, Nunes da Silva R, Stefanini R, et al. Safety of sphenoid aspiration for diagnosis and treatment of intensive care unit rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2010;24:389-91.
751. Hutchinson CA. External Proof-Puncture of the Frontal Sinus. *J Laryngology Otolaryngology* 1939;54:259-60.
752. Schlosser RJ, London SD, Gwaltney JM, Jr., Gross CW. Microbiology of chronic frontal sinusitis. *Laryngoscope* 2001;111:1330-2.
753. Dubin MG, Ebert CS, Coffey CS, Melroy CT, Sonnenburg RE, Senior BA. Concordance of middle meatal swab and maxillary sinus aspirate in acute and chronic sinusitis: a meta-analysis. *Am J Rhinol* 2005;19:462-70.
754. Vogan JC, Bolger WE, Keyes AS. Endoscopically guided sinonasal cultures: a direct comparison with maxillary sinus aspirate cultures. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;122:370-3.
755. Casiano RR, Cohn S, Villasuso 3<sup>rd</sup> E, et al. Comparison of antral tap with endoscopically directed nasal culture. *Laryngoscope* 2001;111:1333-7.
756. Joniau S, Vlaminck S, Van Landuyt H, Kuhweide R, Dick C. Microbiology of sinus puncture versus middle meatal aspiration in acute bacterial maxillary sinusitis. *Am J Rhinol* 2005;19:135-40.
757. Klossek JM, Dubreuil L, Richet H, Richet B, Sedallian A, Beutter P. Bacteriology of the adult middle meatus. *J Laryngol Otol* 1996;110:847-9.
758. Gold SM, Tami TA. Role of middle meatus aspiration culture in the diagnosis of chronic sinusitis. *Laryngoscope* 1997;107:1586-9.
759. Benninger MS, Payne SC, Ferguson BJ, Hadley JA, Ahmad N. Endoscopically directed middle meatal cultures versus maxillary sinus taps in acute bacterial maxillary rhinosinusitis: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;134:3-9.
760. Miller C, Davis GE. Are multiple sinus cultures necessary during sinus surgery for chronic rhinosinusitis? *Int Forum Allergy Rhinol* 2018;8:504-8.
761. van den Bergh MR, Bogaert D, Dun L, et al. Alternative sampling methods for detecting bacterial pathogens in children with upper respiratory tract infections. *J Clin Microbiol* 2012;50:4134-7.
762. Hsin CH, Chen TH, Su MC, Jiang RS, Liu CM. Aspiration technique improves reliability of endoscopically directed middle meatal cultures in pediatric rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2010;24:205-9.
763. Ikeda K, Ono N, Iizuka T, et al. Bacteriologic evaluation of sinus aspirates taken by balloon catheter devices in chronic rhinosinusitis: preliminary study. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2011;73:271-4.
764. Browne HP, Forster SC, Anonye BO, et al. Culturing of 'unculturable' human microbiota reveals novel taxa and extensive sporulation. *Nature* 2016;533:543-6.
765. Hugenholtz P. Exploring prokaryotic diversity in the genomic era. *Genome Biol* 2002;3:Reviews0003.
766. Ahovuo-Saloranta A, Rautakorpi UM, Borisenko OV, Liira H, Williams Jr. JW, Makela M. Antibiotics for acute maxillary sinusitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014, 10.1002/14651858.CD000243. pub3:CD000243.
767. Sauvalle M, Alvo A. Effect of the temperature of nasal lavages on mucociliary clearance: a randomised controlled trial. *Eur Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2018;275:2403-6.
768. Struben VMD, Wieringa MH, Mantingh CJ, Jongste JC, Feenstra L. Nasal NO measurement by direct sampling from the nose during breathhold: aspiration flow, nasal resistance and reproducibility. *Eur Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2006;263:723-8.
769. Boon M, Meyts I, Proesmans M, Vermeulen FL, Jorissen M, De Boeck K. Diagnostic accuracy of nitric oxide measurements to detect primary ciliary dyskinesia. *Eur J Clin Investigation* 2014;44:477-85.
770. Shapiro AJ, Josephson M, Rosenfeld M, et al. Accuracy of Nasal Nitric Oxide Measurement as a Diagnostic Test for Primary Ciliary Dyskinesia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann of the Am Thoracic Society* 2017;14:AnnATS.201701-062SR.
771. de Winter-de Groot KM, van Haren Noman S, Speleman L, Schilder AGM, van der Ent CK. Nasal Nitric Oxide Levels and Nasal Polyposis in Children and Adolescents With Cystic Fibrosis. *JAMA Otolaryngology-Head & Neck Surgery* 2013;139:931.
772. Takeuchi K, Kitano M, Ishinaga H, et al. Recent advances in primary ciliary dyskinesia. *Auris Nasus Larynx* 2016;43:229-36.
773. Parrilla E, Armengot M, Mata M, et al. Primary ciliary dyskinesia assessment by means of optical flow analysis of phasecontrast microscopy images. *Computerized Medical Imaging and Graphics* 2014;38:163-70.
774. Kouis P, Yiallourou PK, Middleton N, Evans JS, Kyriacou K, Papatheodorou SI. Prevalence of primary ciliary dyskinesia in consecutive referrals of suspect cases and the transmission electron microscopy detection rate: a systematic review and meta-analysis. *Pediatric Research* 2017;81:398-405.
775. Olbrich H, Cremers C, Loges Niki T, et al. Loss-of-Function GAS8 Mutations Cause Primary Ciliary Dyskinesia and Disrupt the Nexin-Dynein Regulatory Complex. *The Am J Human Genetics* 2015;97:546-54.
776. Farrell PM, White TB, Ren CL, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr* 2017;181s:S4-S15.e1.
777. Yoo F, Suh JD. What is the evidence for genetics in chronic rhinosinusitis? *Curr Op Otolaryngology Head and Neck Surgery* 2017;25:54-63.
778. Wiencek JR, Lo SF. Advances in the Diagnosis and Management of Cystic Fibrosis in the Genomic Era. *Clin Chem* 2018;64:898-908.
779. Bergougnot A, Taulan-Cadars M, Claustres M, Raynal C. Current and future molecular approaches in the diagnosis of cystic fibrosis. *Expert Rev Respir Med* 2018;12:415-26.
780. Zeevi DA, Zahdeh F, Kling Y, et al. Noninvasive paternal exclusion testing for cystic fibrosis in the first five to eight weeks of gestation. *Sci Rep* 2018;8:15941.
781. Marshall CR, Scherer SW, Zariwala MA, et al. Whole-Exome Sequencing and Targeted Copy Number Analysis in Primary Ciliary Dyskinesia. *G3 (Bethesda)* 2015;5:1775-81.
782. Damseh N, Quercia N, Rumman N, Dell SD, Kim RH. Primary ciliary dyskinesia: mechanisms and management. *Application of Clin Genetics* 2017;10:67-74.
783. Knowles MR, Zariwala M, Leigh M. Primary Ciliary Dyskinesia. *Clinics in Chest Medicine* 2016;37:449-61.
784. Lee RJ, Cohen NA. Role of the bitter taste receptor T2R38 in upper respiratory infection and chronic rhinosinusitis. *Curr Opallergy and Clin immunology* 2015;15:14-20.

785. Cantone E, Negri R, Roscetto E, et al. In Vivo Biofilm Formation, Gram-Negative Infections and TAS2R38 Polymorphisms in CRSw NP Patients. *Laryngoscope* 2018;128:E339-E45.
786. Purkey MT, Li J, Mentch F, et al. Genetic variation in genes encoding airway epithelial potassium channels is associated with chronic rhinosinusitis in a pediatric population. *PLoS one* 2014;9:e89329-e.
787. Kim JY, Cha MJ, Park YS, et al. Upregulation of FZD5 in Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps by Epigenetic Modification. *Mol Cells* 2019;42:345-55.
788. Scadding G, Lund VJ. *Investigative Rhinology*. Taylor & Francis, 2004. 789. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26:948-68.
790. NICE: Quality Standard for Asthma. 2013. <https://www.nice.org.uk/guidance/qs25>. 791. Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy* 2008;63:5-34.
792. GINA Report: Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2018. <https://ginasthma.org/2018-gina-report-globalstrategy-for-asthmanagement-and-prevention/>.
793. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, et al. An official Am Thoracic Society/Eur Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for Clin asthma trials and Clin practice. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:59-99.
794. Brouwer AF, Brand PL. Asthma education and monitoring: what has been shown to work. *Paediatr Respir Rev* 2008;9:193-9; quiz 9-200.
795. Hardie JA, Buist AS, Vollmer WM, Ellingsen I, Bakke PS, Morkve O. Risk of over-diagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. *Eur Respir J* 2002;20:1117-22.
796. Roberts SD, Farber MO, Knox KS, et al. FEV1/FVC ratio of 70% misclassifies patients with obstruction at the extremes of age. *Chest* 2006;130:200-6.
797. Kowalski ML, Agache I, Bavbek S, et al. Diagnosis and management of NSAID-exacerbated Respiratory Disease (N-ERD)-a EAACI position paper. *Allergy* 2018, 10.1111/all.13599.
798. Viola M, Rumi G, Valluzzi RL, Gaeta F, Caruso C, Romano A. Assessing potential determinants of positive provocation tests in subjects with NSAID hypersensitivity. *Clin Exp Allergy* 2011;41:96-103.
799. Nizankowska-Mogilnicka E, Bochenek G, Mastalerz L, et al. EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. *Allergy* 2007;62:1111-8.
800. Barranco P, Bobolea I, Larco JI, Prior N, Lopez-Serrano MC, Quirce S. Diagnosis of aspirin-induced asthma combining the bronchial and the oral challenge tests: a pilot study. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009;19:446-52.
801. Milewski M, Mastalerz L, Nizankowska E, Szczeklik A. Nasal provocation test with lysine-aspirin for diagnosis of aspirin-sensitive asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:581-6.
802. Miller B, Mirakian R, Gane S, et al. Nasal lysine aspirin challenge in the diagnosis of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Clin Experimental Allergy* 2013;43:874-80.
803. Bavbek S, Dursun AB, Birben E, Kalayci O, Misirligil Z. Cellular allergen stimulation test with acetylsalicylic acid-lysine is not a useful test to discriminate between asthmatic patients with and without acetylsalicylic acid sensitivity. *Int Arch Allergy Immunol* 2009;149:58-64.
804. Al-Shemari H, Bosse Y, Hudson TJ, et al. Influence of leukotriene gene polymorphisms on chronic rhinosinusitis. *BMC Med Genet* 2008;9:21.
805. Henmyr V, Vandeplass G, Hallden C, et al. Replication study of genetic variants associated with chronic rhinosinusitis and nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:273-5.
806. Bosse Y, Bacot F, Montpetit A, et al. Identification of susceptibility genes for complex diseases using pooling-based genome-wide association scans. *Hum Genet* 2009;125:305-18.
807. Zhang Y, Endam LM, Filali-Mouhim A, et al. Polymorphisms in RYBP and AOA genes are associated with chronic rhinosinusitis in a Chinese population: a replication study. *PLoS One* 2012;7:e39247.
808. Erbek SS, Yurtcu E, Erbek S, Atac FB, Sahin FI, Cakmak O. Proinflammatory cytokine single nucleotide polymorphisms in nasal polyposis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;133:705-9.
809. Mfuna Endam L, Cormier C, Bosse Y, Filali-Mouhim A, Desrosiers M. Association of IL1A, IL1B, and TNF gene polymorphisms with chronic rhinosinusitis with and without nasal polyposis: A replication study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;136:187-92.
810. Bernstein JM, Anon JB, Rontal M, Conroy J, Wang C, Sucheston L. Genetic polymorphisms in chronic hyperplastic sinusitis with nasal polyposis. *Laryngoscope* 2009;119:1258-64.
811. Kim SH, Yang EM, Lee HN, Cho BY, Ye YM, Park HS. Combined effect of IL-10 and TGF-beta1 promoter polymorphisms as a risk factor for aspirin-intolerant asthma and rhinosinusitis. *Allergy* 2009;64:1221-5.
812. Zhang ML, Ni PH, Cai CP, Chen NJ, Wang SL. [Association of susceptibility to chronic rhinosinusitis with genetic polymorphisms of IL-4 and IL-10]. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi* 2012;47:212-7.
813. Endam LM, Bosse Y, Filali-Mouhim A, et al. Polymorphisms in the interleukin-22 receptor alpha-1 gene are associated with severe chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;140:741-7.
814. Buysschaert ID, Grulois V, Eloy P, et al. Genetic evidence for a role of IL33 in nasal polyposis. *Allergy* 2010;65:616-22.
815. Tewfik MA, Bosse Y, Lemire M, et al. Polymorphisms in interleukin-1 receptor-associated kinase 4 are associated with total serum IgE. *Allergy* 2009;64:746-53.
816. Zhang Y, Endam LM, Filali-Mouhim A, Bosse Y, Castano R, Desrosiers M. Polymorphisms in the nitric oxide synthase 1 gene are associated with severe chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2011;25:e49-54.
817. Castano R, Bosse Y, Endam LM, Desrosiers M. Evidence of association of interleukin-1 receptor-like 1 gene polymorphisms with chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2009;23:377-84.
818. Batikhan H, Gokcan MK, Beder E, Akar N, Ozturk A, Gerceker M. Association of the tumor necrosis factor-alpha -308 G/A polymorphism with nasal polyposis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010;267:903-8.
819. Pasaje CF, Kim JH, Park BL, et al. UBE3C genetic variations as potent markers of nasal polyps in Korean asthma patients. *J Hum Genet* 2011;56:797-800.
820. Alromaih S, Mfuna-Endam L, Bosse Y, Filali-Mouhim A, Desrosiers M. CD8A gene polymorphisms predict severity factors in chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2013;3:605-11.
821. Bae JS, Pasaje CFA, Park BL, et al. Genetic association analysis of CIITA variations with nasal polyp pathogenesis in asthmatic patients. *Molecular medicine reports* 2013;7:927-34.
822. Sitarek P, Zielinska-Blizniewska H, Dziki L, et al. Association of the -14C/G MET and the -765G/C COX-2 gene polymorphisms with the risk of chronic rhinosinusitis with nasal polyps in a Polish population. *DNA and cell biology* 2012;31:1258-66.
823. Schubert MS, Hutcheson PS, Graff RJ, Santiago L, Slavin RG. HLA-DQB1\*03 in allergic fungal sinusitis and other chronic hypertrophic rhinosinusitis disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1376-83.
824. Bohman A, Juodakis J, Oscarsson M, Bacelis J, Bende M, Nalwai AT. A family-based genome-wide association study of chronic rhinosinusitis with nasal polyps implicates several genes in the disease pathogenesis. *PLoS one* 2017;12:e0185244.
825. Cheng YK, Lin CD, Chang WC, et al. Increased prevalence of interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism in patients with chronic rhinosinusitis. *Archives of Otolaryngology -- Head & Neck Surgery* 2006;132:285-90.
826. Castano R, Bosse Y, Endam LM, Filali-Mouhim A, Desrosiers M. c-MET pathway involvement in chronic rhinosinusitis: a genetic association analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;142:662-5.

827. Zielinska-Blizniewska H, Sitarek P, Milonski J, et al. Association of the -33C/G OSF-2 and the 140A/G LF gene polymorphisms with the risk of chronic rhinosinusitis with nasal polyps in a Polish population. *Molecular biology reports* 2012;39:5449-57.
828. Kilty SJ, Bosse Y, Cormier C, Endam LM, Desrosiers MY. Polymorphisms in the SERPINA1 (Alpha-1-Antitrypsin) gene are associated with severe chronic rhinosinusitis unresponsive to medical therapy. *Am J Rhinol Allergy* 2010;24:e4-9.
829. Cormier C, Bosse Y, Mfuna L, Hudson TJ, Desrosiers M. Polymorphisms in the tumour necrosis factor alpha-induced protein 3 (TNFAIP3) gene are associated with chronic rhinosinusitis. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;38:133-41.
830. Tournas A, Mfuna L, Bosse Y, Filali-Mouhim A, Grenier JP, Desrosiers M. A pooling-based genome-wide association study implicates the p73 gene in chronic rhinosinusitis. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;39:188-95.
831. Lee JS, Kim JH, Bae JS, et al. Association of CACNG6 polymorphisms with aspirin-intolerance asthmatics in a Korean population. *BMC Med Genet* 2010;11:138.
832. Wang LF, Chien CY, Tai CF, Kuo WR, Hsi E, Juo SH. Matrix metalloproteinase-9 gene polymorphisms in nasal polyposis. *BMC Med Genet* 2010;11:85.
833. Bukowy-Bieryllo Z, Zietkiewicz E, Loges NT, et al. RPGR mutations might cause reduced orientation of respiratory cilia. *Pediatr Pulmonol* 2013;48:352-63.
834. Kim S-H, Choi H, Yoon M-G, Ye Y-M, Park H-S. Dipeptidyl-peptidase 10 as a genetic biomarker for the aspirin-exacerbated respiratory disease phenotype. *Ann of Allergy, Asthma & Immunology* 2015;114:208-13.
835. Jaruvongvanich V, Mongkolpathumrat P, Chantaphakul H, Klaewsongkram J. Extranasal symptoms of allergic rhinitis are difficult to treat and affect quality of life. *Allergol Int* 2016;65:199-203.
836. Stuck BA, Hummel T. Olfaction in allergic rhinitis: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1460-70.
837. Segboer CL, Terreehorst I, Gevorgyan A, Hellings PW, van Drunen CM, Fokkens WJ. Quality of life is significantly impaired in nonallergic rhinitis patients. *Allergy* 2018;73:1094-100.
838. Miwa T, Furukawa M, Tsukatani T, Costanzo RM, DiNardo LJ, Reiter ER. Impact of olfactory impairment on quality of life and disability. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;127:497-503.
839. Mori J, Aiba T, Sugiura M, et al. Clin study of olfactory disturbance. *Acta Otolaryngol Suppl* 1998;538:197-201.
840. Talbot GH, Kennedy DW, Scheld WM, Granito K. Rigid nasal endoscopy versus sinus puncture and aspiration for microbiologic documentation of acute bacterial maxillary sinusitis. *Clin Infect Dis* 2001;33:1668-75.
841. Gold SM, Tami TA. Role of middle meatus aspiration culture in the diagnosis of chronic sinusitis. *Laryngoscope* 1997;107:1586-9.
842. Scadding GK. Medical management of chronic rhinosinusitis. *Immunology Allergy Clinics of North America* 2004;24:103-18.
843. Brigham EP, West NE. Diagnosis of asthma: diagnostic testing. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2015;5:S27-S30.
844. Nizankowska E, Bestynska-Krypel A, Cmiel A, Szczeklik A. Oral and bronchial provocation tests with aspirin for diagnosis of aspirin-induced asthma. *Eur Resp J* 2000;15:863-9.
845. Xiao CC, Anderson M, Harless LD, Liang J. Shortcomings in the diagnosis of chronic rhinosinusitis: evaluating diagnosis by otolaryngologists and primary care physicians. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2018;8(10):1107-13.
846. Karjalainen J, Joki-Erkila VP, Hulkkonen J, Pessi T, Nieminen MM, Aromaa A, et al. The IL1A genotype is associated with nasal polyposis in asthmatic adults. *Allergy*.2003;58:393-6.

## 6. Erişkinlerde kronik rinosinüzit tedavisi

### 6.1. Medikal tedavi

#### 6.1.1. Kronik rinosinüzit (KRS) ve KRS alevlenmeleri için kısa süreli oral antibiyotikler

##### 6.1.1.1. Kanıt özeti

Kronik rinosinüzit (KRS) hastalarının birinci ve ikinci basamak tedavisinde, kısa süreli antibiyotikler yüksek oranda reçete edilmektedir,<sup>1,2</sup> KRS tedavisinde antibiyotiklerin rolü ile ilgili daha güçlü kanıtlara ihtiyaç vardır. Bu derlemede kısa süreli antibiyotik tedavisinin tanımı, tedavi süresinin dört hafta veya daha az olmasıdır. Günümüze kadar, KRS'de kısa süreli antibiyotiklerin etkinliğini araştıran, plasebo kontrollü ve randomize iki klinik araştırma yapılmıştır.<sup>3,4</sup> KRS akut alevlenmesi olan 32 hastada, tek merkezden yapılan plasebo kontrollü çalışmada (Tablo 6.1.1.1) KRS akut alevlenmesi, KRS tanılı bir hastanın sinonazal semptomlarında (burun akıntısı, burun tıkanıklığı/konjesyon, koku hissi ve/veya yüzde ağrı) son dört haftadaki akut kötüleşme şeklinde tanımlanmıştır. Hastalar iki hafta süreyle amoksisilin/klavulanat veya plasebo almaları için randomize edilmişler. Her iki grupta da burun akıntısı ve burun tıkanıklığı semptomlarında başlangıç seviyelerine göre iyileşme olmasına rağmen, gruplar arasında Görsel Analog Ölçek-Şiddet Skoru Değerlendirmesine göre anlamlı farklılık saptanmamış [burun akıntısı: ortalama fark (OF) -2 (-16,1, 12,1), p=0,44; burun tıkanıklığı: OF -6,6 (-10,6, 24), p=0,78]. On dördüncü gündeki nazal endoskopi skorlarında, gruplar arasında farklılık bulunamamış (toplam endoskopi skoru, p=0,88; nazal polip, p=0,58; ödem, p=0,36; nazal sekresyon, p=0,42). Üçüncü ay sonunda yaşam kalitesindeki iyileşme (Sino-

nazal sonuç testi, SNOT-22), gruplar arasında benzermiş [OF -2,7 (-20,36, 14), p=0,75]. Amoksisilin/klavulanat tedavisi alan grupta %29, plasebo grubunda ise %9 oranında bakteriyel eradikasyon izlenmiş, ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiş (p=0,37). Her iki grupta da ciddi bir yan etki bildirilmemesine rağmen, amoksisilin/klavulanat alan iki hastanın hafif karın ağrısı ve diyare şikayetleri olmuş.

Van Zele ve ark.<sup>4</sup> 28 hastada, nazal polipli KRS tedavisinde doksisisiklinin etkinliğini araştıran çift kör, plasebo kontrollü, randomize kontrollü (RKÇ) bir çalışma yürütmüşler. Doksisisiklin tedavisi, ikinci haftadaki postnazal akıntı semptom skorlarını anlamlı derecede azaltmış (p=0,044) ve sekizinci haftadaki rinorede azalma eğilimi göstermiş (p=0,058) (burada çoklu test için bir düzeltme yok). Doksisisiklinin çalışma süresince nazal konjesyon veya koku hissi kaybına, diğer değerlendirme zamanlarında postnazal akıntı ve rinore üzerine anlamlı bir etkisi olmamış. Üç aylık sürede doksisisiklin grubunda, plasebo ile karşılaştırıldığında nazal polip boyutunda küçük ama anlamlı bir azalma kaydedilmiş (8'li ölçekte 0,5) (p=0,015). Nazal inspiratuar tepe akımında (PNIF) anlamlı bir fark bulunamamış. Birinci ayda plasebo ile karşılaştırıldığında doksisisiklin grubunda serum IL-5Ra seviyelerinde anlamlı azalma gözlenmiş (p=0,01), ancak bu azalma çalışma boyunca sürdürülemedi. Doksisisiklinin plaseboya göre serum eozinofil sayıları ve serum eozinofil katyonik protein (ECP) seviyelerine etkisi olmamış. Doksisisiklin grubunda birinci ayda nazal sekresyondaki ECP seviyelerinde anlamlı azalma gözlenmiş (p=0,032), ancak bu anlamlı farklılık, muhtemelen plasebo grubunda mediyatörlerdeki artış sonucunda ortaya çıkmış.

Tablo 6.1.1.1. KRS hastalarının tedavisinde kısa süreli antibiyotikler.

Çalışma	Metotlar	Katılımcılar	Tedaviler	Ölçümler	Sonuçlar
Sabino 2017 <sup>3</sup>	ÇKPKÇ	NP'siz KRS (n=12) veya NP'li KRS (n=20) akut alevlenmesi olan 32 hasta (>18 yaş)	• Oral amoksisilin/klavulanat günde iki kez 875 mg/125 mg, 14 gün (n=21) • Plasebo günde iki kez, 14 gün (n=11)	• 2. haftadaki klinik şikayetlerin Görsel Analog Ölçek-Ciddiyet Skoru • 2. haftada nazal endoskopi • 2. haftada orta mea kültürü • 2. haftada Lund-Kennedy skorları • 2. hafta ve 3. ayda SNOT-22	14.günde başlangıç seviyelerine göre semptom skorları, SNOT-22, endoskopi skorları veya bakteriyolojik eradikasyon için iki tedavi grubu arasında fark yok • 3. aydaki SNOT-22 de belirgin farklılık yok
Van Zele 2010 <sup>4</sup>	ÇKPKÇ	47 hastada cerrahi sonrası rekürren, bilateral masif nazal polipler (evre 3 veya 4)	• Oral metilprednizolon (32 mg/gün 1-5. günler; 16 mg/gün 6-10. günler; ve 8 mg/gün 11- 20. günler) (n=19) • Oral doksisisiklin (200 mg 1. gün, 100 mg/gün 2-20. günler) (n=14) • Plasebo 20 gün (n=14)	• 1, 2, 4, 8 ve 12. haftalarda nazal semptomlar (anterior rinore, burun tıkanıklığı, postnazal akıntı, koku duygusu kaybı) • 1, 2, 4, 8 ve 12. haftalarda toplam nazal polip skoru (0-8) • 1, 2, 4, 8 ve 12. Haftalarda nazal inspiratuar tepe akımı • Serum eozinofil sayısı ve serum ECP • Nazal sekresyonda IL-5, IgE, MMP-9, MPO ve ECP	Doksisisiklin tedavisi plasebo ile karşılaştırıldığında şu sonuçlar alındı: • 2. haftadaki postnazal akıntı semptom skorlarında anlamlı azalma (p=0,044) • 8 haftada rinorede azalma eğilimi (p=0,058) • Diğer tüm semptomlarda tüm zamanlar için anlamlı farklılık yok • Plaseboyla karşılaştırıldığında 3 ayda nazal polip boyutunda küçük (8'lik ölçekte 0,5) ancak anlamlı azalma (p=0,015) • Tüm çalışma süresince doksisisiklinle tedavi edilen grupta PNIF'ta belirgin artış yok • Nazal sekresyondaki MPO'da 2 ay için ve MPP-9'da 2 hafta için anlamlı azalma

NP'li KRS, nazal polipli kronik rinosinüzit; NP'siz KRS, nazal polipsiz kronik rinosinüzit; ÇKPKÇ, Çift kör plasebo kontrollü çalışma;

ECP, Eozinofil katyonik protein; MMP-9, Matris metalloproteinaz; MPO, miyeloperoksidaz; PNIF, nazal inspiratuar tepe akımı; SNOT, Sinonazal sonuç testi.

Benzer şekilde, plasebo ile karşılaştırıldığında dördüncü haftada doksisisiklin tedavi grubunda nazal sekresyondaki immünglobulin E (IgE) seviyelerinin anlamlı bir şekilde daha az olduğu gözlenirken ( $p=0,003$ ), plasebo grubunda bu mediatörde bir artış olduğu izlenmiş. Tedavi süresince doksisisiklin tedavi grubunda nazal sekresyonlardaki IL-5 seviyeleri progresif olarak artmış (plasebo ile karşılaştırılmış anlamlı değişimden bahsedilmemiştir). Tedavi süresince doksisisiklin grubunda plasebo ile karşılaştırıldığında, nazal sekresyonda anlamlı şekilde daha az miyeloperoksidaz seviyeleri olduğu gösterilmiştir (8. hafta;  $p=0,022$ ); doksisisiklin tedavisi ile nötrofilik aktivitenin azaldığını düşündürmüştür. Doksisisiklin tedavisi ile matris metalloproteinaz seviyelerinde, plasebo ile karşılaştırıldığında birinci ( $p=0,025$ ) ve ikinci haftalarda ( $p=0,028$ ) anlamlı azalma gözlenmiştir.

Çeşitli antibiyotik tedavilerini paralel olarak karşılaştıran yedi randomize çalışma belirlenmiştir (Tablo 6.1.1.2). Çok merkezli, çift kör, çift plasebo bir çalışma,<sup>5</sup> kısa süreli siprofloksasin ve amoksisilin/klavulanatın KRS'deki etkinliğini değerlendirmiştir. KRS, en az üç ay süreyle nazal polip olmadan, tek veya çift taraflı inflamasyon bulunması olarak tanımlanmıştır. Sonuçta, her iki tedavi grubunda da klinik kür oranları (%58,6 ve %51,2) ve bakteriyolojik klirens oranları (%88,9 ve %90,5) benzer bulunmuş. Buna rağmen, pozitif kültürü olan siprofloksasin kolundaki hastalarda, tedavi sonrası 40. günde daha fazla oranda bakteriyolojik klirens sağlanmış (%83,3 ve %67,6,  $p=0,043$ ). Tedavi sonunda yapılan endoskopide, amoksisilin/klavulanat ile tedavi edilen hastalardaki inflamatuvar reaksiyon daha yüksek oranda dağılırken ( $p=0,04$ ), siprofloksasin tedavisi alan hastaların orta mealarındaki pürülan akıntının daha yüksek oranda temizlendiği ( $p=0,05$ ) gösterilmiştir. Siprofloksasin alan hastaların %12,4'ünde en az bir tane yan etki görülme sıklığı, amoksisilin/klavulanat alanlardaki %25 sıklık ile karşılaştırıldığında, siprofloksasinin tedavi süresince daha iyi tolere edildiği belirlenmiştir ( $p=0,012$ ). Gastrointestinal sistemle ilişkili olaylar her iki tedavi grubunda da en sık şikayetler olurken, tüm yan etkiler tedavi sonunda kaybolmuştur. Bu çalışmanın plasebo kolu yoktu.

Tek merkezden yapılan klinik bir araştırmada,<sup>6</sup> 59 KRS hastası klaritromisine karşı amoksisilin/klavulanat almak için randomize edilmiştir. En az bir BT bulgusuyla (sinüs opasitesi, hava-sıvı seviyesi veya kalınlaşmış mukoz) birlikte kronik rinosinüzit klinik semptomlarını [12 haftadan fazla süren baş ağrısı, rinore, öksürük, geniz akıntısı (GA), yüzde dolgunluk hissi ve burun tıkanıklığı] sergileyen hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Klinik semptomlardaki düzelme açısından sırasıyla amoksisilin/klavulanat ve klaritromisin, GA (%40,7 ve %46,7;  $p=0,802$ ), baş ağrısı (%40,7 ve %50,0;  $p=0,626$ ), öksürük (%48,1 ve %43,3;  $p=0,626$ ), rinore (%48,1 ve %43,3;  $p=0,502$ ), epistaksis (%14,8 ve %10,0;  $p=0,473$ ), yüzde ağrı veya basınç (%55,6 ve %56,7;  $p=0,995$ ) ve burun tıkanıklığı (%81,5 ve %63,4;  $p=0,255$ ) için karşılaştırılabilir etkinlikte bulunmuş. Yazarlar her iki gruptaki yan etki oranlarında anlamlı farklılık bildirmemeler birlikte, Amoksisilin/klavulanat grubunda en sık gözlenen diyare (%10,3) ve klaritromisin grubunda en sık anoreksi (%10,0) rapor edilmiştir.

Fan ve ark.,<sup>7</sup> nazal polipsiz kronik rinosinüzitli 43 hastada, 14 gün süreli düşük ve yüksek doz klaritromisinin etkinliğini karşılaştırdıkları açık etiketli bir çalışma yürütmüşlerdir. En az 12 hafta süresince iki veya daha fazla klinik semptomu (burun tıkanıklığı, burun akıntısı, postnazal akıntı, yüzde ağrı veya basınç, baş ağrısı veya koku hissi kaybı gibi bulgular) ve endoskopik muayenede, orta me ve/veya olfaktor yarıkta görünür sekresyonu olan, nazal polipsiz hastalar çalışmaya alınmıştır. Düşük doz klaritromisin alan hastaların, dört hafta sonundaki median görsel analog ölçek skorları başlangıç değerleriyle karşılaştırıldığında, nazal konjesyon (5,4 ve 5,4), rinore (6,8 ve 6,8), GA (4,5 ve 4,3) veya koku kaybı açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır. Buna karşın yüksek doz grubunun median GAÖ skorları başlangıç değerleriyle karşılaştırıldığında, 4 hafta kalıcı olacak şekilde nazal konjesyon (3,8 ve 5,7;  $p<0,025$ ), rinore (2,0 ve 6,5;  $p<0,025$ ), GA (1,6 ve 3,9,  $p<0,025$ ), koku kaybı (1,0 ve 2,2,  $p<0,025$ ) düzelmiştir. Ayrıca yüksek doz grubunun ikinci ve dördüncü haftalardaki SNOT-20 ve endoskopik Lund-Kennedy skorlarında, başlangıç değerleriyle ve düşük doz grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı düzelme varmış ( $p<0,025$ ). Düşük ve yüksek doz gruplarının ikinci ve dördüncü

Tablo 6.1.1.2. KRS hastalarının tedavisinde farklı kısa süreli antibiyotiklerin karşılaştırılması.

Çalışma	Metotlar	Katılımcılar	Tedaviler	Ölçümler	Sonuçlar
Fan 2014 <sup>7</sup>	Açık etiketli, paralel gruplu, randomize klinik çalışma	NP'siz KRS'li 43 hasta (>20 yaş)	• Klaritromisin günde 250 mg, 14 gün (n=20) • Klaritromisin günde iki kez 500 mg, 7 gün; sonra günde iki kez 250 mg, 7 gün (n=23)	2. ve 4. haftalarda: • Nazal semptom değerlendirilmesi • Endoskopik muayene (Lund-Kennedy skorları) • SNOT-20 • Nazal sekresyonda interökin-5 düzeyi • Nazal sekresyonda interökin-8 düzeyi	Yüksek doz grubunda şunlar görüldü: • 2. ve 4. haftalarda başlangıç değerleri ve düşük doz grubuyla karşılaştırıldığında nazal semptom skorları, Lund-Kennedy ve SNOT-20 de belirgin iyileşme • 2. ve 4. haftalarda başlangıç düzeyleri ve düşük doz grubuyla karşılaştırıldığında nazal sekresyondaki IL-8 düzeyinde anlamlı azalma • 2. ve 4. haftalarda başlangıç düzeyleri ve düşük doz grubuyla karşılaştırıldığında nazal sekresyondaki IL-5 düzeyinde anlamlı azalma
Amini 2009 <sup>6</sup>	Paralel gruplu randomize klinik çalışma	59 KRS hastası	• Klaritromisin günde 500 mg, 3 hafta (n=30) • Amoksisilin-klavulanat günde 3 kez 625 mg, 3 hafta (n=29)	• 7, 17, 21, 28, 42 ve 56. günlerde klinik etkinlik • 8. haftada radyografik durum • Yan etkiler	• Klinik düzelme veya yan etkilerde tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yok

Tablo 6.1.1.2. KRS hastalarının tedavisinde farklı kısa süreli antibiyotiklerin karşılaştırılması (Devamı).

Çalışma	Metotlar	Katılımcılar	Tedaviler	Ölçümler	Sonuçlar
Jareoncharsri 2004 <sup>12</sup>	Açık, paralel gruplu, randomize klinik çalışma	Akut maksiller sinüzitli (N=48) ve KRS akut alevlenmesi olan (N=12) 60 hasta (>16 yaş)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Levofloksasin günde 300 mg, 14 gün (n=34)</li> <li>amoksisilin-klavulanat günde 3 kez 625 mg, 14 gün (n=26)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>4 ve 21. günlerde klinik yanıt</li> <li>14. günde düz grafiyle radyolojik değerlendirme</li> <li>14. günde bakteriyolojik etkinlik</li> <li>14. günde ilaç yan etkileri</li> <li>14. günde laboratuvar testleri</li> <li>14. günde vital bulgular</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>21. günde toplam semptom skoru ortalaması, 14. günde radyolojik düzelme, bakteriyolojik eradikasyon, laboratuvar testleri, vital bulgu ve yan etkiler gruplar arasında benzerdi</li> <li>Kronik sinüzit alt grup analizi yapılmamış</li> </ul>
Namyslowski 2002 <sup>9</sup>	Açık, paralel gruplu, randomize klinik çalışma	KRS veya KRS akut alevlenmesi olan 231 hasta (>18 yaş)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Amoksisilin-klavulanat günde 2 kez 875/125 mg, 14 gün (n=115)</li> <li>Sefuroksim günde 2 kez 500 mg, 14 gün (n=116)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>3 ve 5. günler, 15 ve 18 günler, 2 ve 4. haftalar arasında klinik yanıt</li> <li>15 ve 18. günler arası tedaviye uyum</li> <li>15 ve 18. günler arası bakteriyolojik yanıt</li> <li>2. ve 4. haftalar arası enfeksiyonun toplam şiddeti</li> <li>Yan etkiler</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>15 -18. günlerde amoksisilin-klavulanat ve sefuroksim tedavi grupları arasında klinik kür oranları ve bakteriyolojik eradikasyon açısından anlamlı farklılık yok</li> <li>Amoksisilin-klavulanat grubu sefuroksim grubu ile karşılaştırıldığında 3 ile 5. günler arasında enfeksiyon semptomlarında anlamlı iyileşme (%81 ve %56; p=0,0137)</li> <li>Tedavi sonrası 3-5. günlerde persistan, pürülan nazal akıntı sefuroksim grubunda daha fazla (%3 ve %12; p=0,036)</li> <li>Klinik olarak değerlendirilebilen hastalarda; 2 - 4. haftadaki klinik relapslar sefuroksim grubunda (%0 ve %8; p=0,0049) ve tedaviye yeltenilen bütün hastalarda anlamlı şekilde daha fazla (%0,09 ve %7; p=0,03)</li> <li>Yan etkiler iki tedavi grubunda karşılaştırılabilir düzeyde. İki tedavi grubunda da diyare en sık her görülen yan etki</li> </ul>
Namyslowski 1998 <sup>8</sup>	Paralel gruplu, randomize klinik çalışma	Tek veya çift taraflı KRS'isi olan 115 hasta (>18 yaş)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Amoksisilin-klavulanat günde 2 kez 875/125 mg, 14 gün (n=55)</li> <li>Sefuroksim günde 2 kez 500 mg, 14 gün (n=56)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>2 - 4. haftalarda klinik etkinlik değerlendirmesi</li> <li>2 - 4. haftalarda bakteriyolojik yanıt değerlendirmesi</li> <li>Yan etkiler</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>2 - 4. haftalarda amoksisilin-klavulanat ve sefuroksim grupları arasında klinik kür ve bakteriyolojik eradikasyon oranları açısından anlamlı fark yok</li> <li>Yan etkiler (burada diyare) 2 tedavi grubunda da karşılaştırılabilir düzeyde</li> </ul>
Legent 1994 <sup>5</sup>	Çift kör, paralel gruplu, çift plasebo, randomize klinik çalışma	Tek veya çift taraflı NP'siz KRS, 251 hasta (>18 yaş)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Siprofloksasin günde 2 kez 500 mg, 9 gün (n=122)</li> <li>Amoksisilin-klavulanat günde 3 kez 500 mg, 9 gün (n=129)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>10 ve 40. günlerde klinik etkinlik</li> <li>10 ve 40. günlerde bakteriyolojik eradikasyon</li> <li>10. günde klinik tolerans</li> <li>Yan etkiler</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Siprofloksasin ve amoksisilin-klavulanatın benzer klinik kür (%58,6 ve %51,2) ve bakteriyolojik klirens oranları (%88,9 ve %90,5) var</li> <li>10. gündeki endoskopi, siprofloksasin tedavisi alan grupta orta mea pürülan akıntısının daha yüksek oranda temizlendiğini gösterdi (p=0,05)</li> <li>10. gündeki endoskopide inflamatuvar reaksiyon amoksisilin-klavulanat ile tedavi edilen hastalarda daha yüksek oranda çözüldü (p=0,04).</li> <li>Siprofloksasin alan pozitif kültürü hastalarda tedavi sonrası 40. günde bakteriyolojik temizlenme daha sık devam etti (%83,3 ve %67,6, p=0,043).</li> <li>Siprofloksasin alanlarda daha az yan etki (%12,4 ve %25, p=0,012)</li> </ul>
Huck 1993 <sup>11</sup>	Paralel gruplu, randomize klinik çalışma	56 akut rinosinüzit, 25 rekürren rinosinüzit, 15 kronik maksiller sinüzit	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sefaklor günde iki kez 500 mg, 10 gün (n=5),</li> <li>Amoksisilin günde üç kez 500 mg, 10 gün (n=10)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>2, 16 - 18. günlerde klinik değerlendirme</li> <li>16 - 18. günlerde direkt sinüs grafisi</li> <li>Yan etkiler</li> </ul>	KRS grubu içindeki gruplar arasında belirgin fark yok

KRS, kronik rinosinüzit; NP'siz KRS, nazal polipsiz kronik rinosinüzit; IL, interlökin; SNOT, Sinonazal sonuç testi.

haftalardaki nazal semptom skorlarında anlamlı farklılık gözlenmiş (istatistiksel anlamlılık raporlanmamış). Düşük ve yüksek doz tedavileri takiben ikinci ve dördüncü haftalarda İnterlökin-8 (IL-8) düzeyleri anlamlı olarak gerilemiş ( $p<0,025$ ). Yüksek doz grubunun ikinci ve dördüncü haftalardaki IL-5 düzeyleri başlangıç seviyeleriyle, IL-5 ve IL-8 düzeyleri de düşük doz grubuyla karşılaştırıldığında, anlamlı ölçüde düşükmüş ( $p<0,025$ ).

Namyslowski ve ark.,<sup>8</sup> KRS'nin klinik ve radyolojik özellikleri olan 115 hastada, 14 günlük amoksisilin/klavulanat ve sefuroksim tedavisini karşılaştırmışlar. KRS; baş ağrısı, yüzde ağrı, pürülan veya mukopürülan nazal akıntı veya GA, burun tıkanıklığı gibi klinik semptomlar ve sinüs opasifikasyonu, hava-sıvı seviyesi veya mukozal kalınlaşma gibi bulgular içeren direkt grafi dokümentasyonu ile tanımlanmış. Yazarlar, tek veya çift taraflı kronik maksiller rinosinüzit olgularına odaklanmış, mikrobiyolojik durumu değerlendirmek için maksiller sinüs ponksiyonu yapmış ve tedavi sonunda bakteriyolojik eradikasyona bakmışlar. Amoksisilin/klavulanat grubu sefuroksim grubuyla karşılaştırıldığında, gözlenen klinik kür oranları (%98,2 ve 91,1%,  $p=0,2$ ) ya da bakteriyolojik eradikasyonda (bu sonuç için oranlar belirtilmemiş) anlamlı bir farklılık yokmuş. Her bir çalışma kolunda da birer hasta diyareye bağlı olarak tedaviyi tamamlamamış.

Namylowski ve ark.'nın ikinci bir çalışmasında,<sup>9</sup> kronik rinosinüzit veya KRS'nin akut alevlenmesi olan 231 hasta 14 gün boyunca amoksisilin/klavulanat veya sefuroksim tedavisi için randomize edilmiş. KRS, en az üç aydır olan en az bir majör semptom (postnazal akıntı, rinore, öksürük) ve genel semptomlar (baş ağrısı, yüzde ağrı, diş ağrısı, halitozis, boğaz ağrısı, kulak ağrısı, artmış hırıltı veya ateş) ile anormal direkt grafi (opasifikasyon, anormal hava-sıvı seviyesi veya 5 mm'den fazla mukozal şişlik) bulunması olarak tanımlanmış. KRS'nin akut alevlenmesi; direkt grafide sinüs inflamasyonu olması, dört hafta veya daha kısa süren iki veya daha fazla semptom (pürülan nazal akıntı, baş ağrısı, molar hassasiyet ve ateş) ve hastada tedaviye dahil olmadan önceki 12 haftalık süre içerisinde en az iki kez antibiyotik tedavisi gerektiren akut rinosinüzit atağı öyküsü olması olarak tanımlanmış. Akut alevlenmesi olan hasta sayısı belirtilmemiş. Tüm hastalarda enfeksiyon, maksiller sinüs ponksiyonu ile doğrulanmış. Klinik olarak değerlendirilebilen hastalarda, amoksisilin/klavulanat ve sefuroksim grupları arasında (%95 ve %88;  $p=0,07$ ; OF %95 GA= 0,6% - %15) ve tedaviye yeltenilen hasta popülasyonunda (%92 ve %86;  $p=0,15$ ; OF %95 GA= % -2 - %14) klinik kür oranları açısından anlamlı bir farklılık yokmuş. Amoksisilin/klavulanat grubu sefuroksim grubuyla karşılaştırıldığında, 3- 5. gün değerlendirmelerde enfeksiyon semptomlarında iyileşme göstermiş (%81 ve %56,  $p=0,0137$ ). Persistan, pürülan nazal akıntı, tedaviyi takiben 15- 18.günlerde sefuroksim grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş (%3 ve %12;  $p=0,036$ ).

Sinüs inflamasyonu (%6 ve %6), ateş (%11 ve %0), baş ağrısı (%6 ve %13) ve molar hassasiyeti (%5 ve %9) içine alan tüm diğer bulgu ve semptomlar için amoksisilin/klavulanat veya sefuroksim ile tedavi edilen hastalar arasında anlamlı farklılık raporlanmamış. Amoksisilin/klavulanat ve sefuroksim için bakteriyolojik eradikasyon oranları, bakteriyolojik olarak değerlendirilebilen (%66 ve %68;  $p=0,85$ ; OF %95 GA=% -18 - %15) ve tedaviye yeltenilen hasta popülasyonunda (%42 ve

%40) benzermiş. Klinik relapsların sefuroksim grubunda, klinik olarak değerlendirilmesi yapılan (0% ve 8%;  $p= 0,0049$ ) ve tedaviye yeltenilen hasta popülasyonunda (% 0,09 ve %7;  $p=0,03$ ) anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlenmiş. Yan etkiler Amoksisilin/klavulanat grubunun %7'si, sefuroksim grubunun da %9,5'inde gözlenmiş. Her iki tedavi grubunda da en sık gözlenen yan etki diyareymiş. Amoksisilin/klavulanat grubunda yedi, sefuroksim grubundaki dört hasta yan etkiler nedeniyle tedaviye devam etmemiş. Namylowski ve ark.'nın<sup>10</sup> ikinci çalışmasında, hastaların birinci çalışmadan itibaren<sup>9</sup> takip edilip edilmediği belli değildir. İki çalışmadaki benzerlikler ve hasta toplanmasındaki belirsizlikler göz önüne alındığında, çalışma sonuçlarının meta analizi için girişimde bulunulmadı. Huck ve ark.,<sup>11</sup> 10 günlük sefaklor karşı amoksisilini değerlendirmişler. Çalışmaya alınan hastalar; rinosinüzit semptomlarının 14 günden az sürdüğü, bir önceki yılda atak geçirmeyen ve akut rinosinüzit (ARS) olarak kabul edilenler ( $n=56$ ), ataklar arasında iyileşme gösteren ve her yıl birden fazla atak geçiren rekürren rinosinüzitli hastalar ( $n=25$ ); ve düzelmeyen sinüs hastalığının KRS ( $n=15$ ) olarak tanımlandığı hastalardı. Tedaviden sonra, amoksisilin alan hastaların %40'ında, sefaklor alanların da %20'sinde düzelmeye bulunurken, bu sayılar istatistiksel analiz yapmak için çok az bulunmuş. Jareonchari ve ark.,<sup>12</sup> akut maksiller sinüzitli ve KRS akut alevlenmesi olan hastalarda levofloksasin ve amoksisilin/klavulanatın rolünü araştırmışlar. Hastalarda; dört haftadan az süren tıkanıklık, pürülan nazal akıntı, postnazal akıntı, koku kaybı, kötü koku ve baş ağrısını içine alan bulgu ve semptomların bulunması akut rinosinüzit; dört haftadan az süren kronik semptomların akut olarak kötüleşmesi ise KRS akut alevlenmesi olarak tanımlanmış. Yazarlar; akut maksiller sinüzit ve KRS akut alevlenmesi olan hastalar içinde, levofloksasin alanlar ile amoksisilin/klavulanat alanları karşılaştırdığında, semptom iyileşmesi (%68,7 ve %69,8) radyolojik iyileşme (%61,8 ve %61,5), bakteriyolojik eradikasyon (%78,5 ve %70,0,  $p>0,05$ ) ve yan etki (%8,6 ve %7,7) oranlarının kıyaslanabilir olduğunu göstermişler. Ancak, KRS akut alevlenmesi olan alt gruptaki hastaların örneklem sayısı ( $n=12$ ) azmış.

*Erişkin KRS'de kısa süreli antibiyotik kullanılması veya kullanılmaması plasebo ile karşılaştırıldığında, tedavinin hasta sonuçları üzerindeki etkisi kesin değildir.*

#### 6.1.1.2. Sonuç

EPOS2020 yönlendirme grubu, kanıtın çok düşük kalitede olması nedeniyle, KRS akut alevlenmesi olan erişkinlerde kısa süreli antibiyotik kullanılması veya kullanılmamasının plasebo ile karşılaştırıldığında hasta sonuçları üzerindeki etkinliği konusunda, kesin bir görüşe sahip değildir. Ayrıca, KRS olan erişkinlerde plasebo ile karşılaştırıldığında kısa süreli antibiyotik kullanımının hasta sonuçları üzerindeki etkinliği de kanıtın çok düşük kalitede olması nedeniyle kesin değildir. Gastrointestinal sistem ilişkili yan etkiler (diyare ve anoreksi) sıklıkla raporlanmaktadır. Özellikle KRS akut alevlenmelerinde kısa süreli antibiyotik kullanımını değerlendiren, geniş katılımlı, yüksek kalitede çalışmalara ihtiyaç vardır.



## 6.1.2. Uzun süreli antibiyotikler

### 6.1.2.1. KRS'nin sistemik makrolid antiyotiklerle uzun süreli tedavisinin plaseboyla karşılaştırılması

Bu sistematik derleme için uzun süreli antibiyotik tedavisi, tedavi süresinin dört haftadan uzun olması şeklinde tanımlanmıştır. Akut rinosinüzit tedavisinde antibiyotik kullanımı yaygın bir uygulama olmasına karşın, bu uygulamanın etkinliği hakkında az sayıda plasebo kontrollü çalışma yapılmıştır. Bu şekilde yapılan ve uzun süreli makrolid tedavisinin sonuçlarını değerlendiren iki çalışma vardır.<sup>13,14</sup> İnflamatuar belirteçlerde azalma, mukus yoğunluğunda veya endoskopik ve radyografik skorlama sistemlerinde değişim olması gibi ümit verici sonuçları olan ve uzun süreli makrolid antibiyotik kullanımının bu etkilerini değerlendiren çok sayıda açık etiketli çalışma yapılmıştır,<sup>15-21</sup> Makrolid antibiyotiklerin düşük dozda immün modülatör etki gösterdikleri düşünülmektedir ve bu amaçla kistik fibrozisin standart tedavisinin bir parçası haline gelmişlerdir.<sup>22-24</sup> Bununla birlikte, makrolid antibiyotikleri nazal steroid spreylerle karşılaştıran çalışmalarda, makrolid antibiyotiklerin nazal steroid sprey kullanımından daha iyi düzelmeye neden olduklarına dair bir kanıt yoktur.<sup>25,26</sup> Yakın zamanda, Çince literatürdeki çalışmaları içeren iki meta analiz yayınlanmış, ancak yazarlar, bu derlemede gözden geçirilmeyen hiçbir çift kör, plasebo kontrollü çalışma (ÇKPKÇ) olmadığını belirtmişlerdir.<sup>21,27</sup>

İki çalışma (6.1.2.1.),<sup>13,14</sup> uzun süreli makrolid antibiyotiklerin bulgular, semptomlar ve hastaların rapor ettikleri yaşam kalitesi anketleri üzerine etkileri konusunda plasebo kontrollü çalışmaları tamamlamışlardır. İki çalışma da 12 haftalık tedaviyi değerlendirmesine rağmen, Wallwork ve ark. günde 150 mg roksitromisin tedavisini, Videler ve ark. ise haftada 500 mg azitromisini (AZM) değerlendirmiştir. Wallwork ve ark. SNOT-20 skorları, sakkarin transit süresi ve nazal endoskopide anlamlı düzelmeye göstermiştir. Gruplar düşük ve yüksek IgE (<200µg/L ve >200µg/L) seviyelerine göre ikiye ayrıldığında, düşük IgE grubunun sakkarin transit süreleri, endoskopileri ve nazal lavajda IL-8 düzeylerinde anlamlı iyileşme gözlenmiştir. Bununla birlikte Videler ve ark. sonuçlarda anlamlı bir düzelmeye göstermemiş ve IgE düzeyleri ölçülmemiş, bu nedenle de alt grup analizi yapmak mümkün olmamıştır. Çalışmaların sonunda; Videler ve ark. AZM tedavisindeki hastaların %51'inde ve plasebo grubunun %35'inde anlamlı olmayan düzelmeye göstermişlerdir. İlginç bir şekilde, gruplar 12 hafta sonra telefonla tekrar değerlendirildiğinde, AZM grubunun %50'si ve plasebo grubunun %9'u "düzelmeye/kür" bildirmiştir. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,017). Wallwork ve ark. yanıt oranını roksitromisin grubunda %67, plasebo grubunda %22 olarak bildirmişlerdir.

Bu çalışmalar büyüklük açısından (60 ve 64) benzer olsalar da, dahil etme kriterleri farklıydı. Wallwork ve ark. sadece nazal polipsiz hastaları, Videler ve ark. ise hem nazal polipli hem de nazal polipsiz hastaları dahil etmişti. Yukarıda da belirtildiği gibi Wallwork ve ark. hastaların düşük ve yüksek IgE seviyelerine göre alt-grup analizleri yapmışlardı. Yüksek IgE grubu, yanıt vermeyen hastaların büyük çoğunluğunu oluşturuyordu. Videler çalışmasının alt-

grup analizinde, hastaların büyük kısmında yüksek IgE seviyeleri beklenebilirdi. Bu iki çalışma, makrolid tedavisi kullanılırken uygun hasta seçimin önemini vurgulamaktadır. Dahası, Videler ve ark.'nın çalışmasındaki haftalık doz uygulaması, Wallwork ve ark. tarafından uygulanan günlük dozla karşılaştırıldığında, çalışmayı riske atabilirdi. Başka çalışmalarda da makrolid tedavisinin etkinliği, makrolid tedavisine yanıt veren ve vermeyenlerde farklı biyokimyasal belirteçler kullanılarak değerlendirilmiş, bazıları makrolide yanıtın düşük IgE seviyeleriyle anlamlı bir şekilde ilişkili olduğunu belirtirken,<sup>28</sup> diğerleri böyle bir direkt korelasyon gösterememiştir.

Yanıt verenlerin skorlarının havuzlanmış veri analizi (Tablo 6.1.2.1.; Şekil 6.1.2.1.) ve SNOT skorları (Şekil 6.1.2.2.), makrolid grubunda anlamlı bir fayda göstermemiştir [yanıt verenlerin skoru: 0,45 (-1,32, 0,43), p=0,32, iki çalışma, 120 hasta], [SNOT skoru: standart ortalama fark (SOF) 0,08(-1,14, 0,97), p=0,88, iki çalışma, 120 hasta]. İki analiz de anlamlı heterojenite olduğunu göstermektedir.

### 6.1.1.2. KRS'de uzun süreli antibiyotiklerin topikal kortikosteroidler ile karşılaştırılması

İki çift kör çalışma,<sup>29,30</sup> polipli ve polipsiz hastalarda uzun süreli antibiyotikleri topikal kortikosteroidlerle karşılaştırmıştı (Tablo 6.1.2.2.).

Haxel ve ark. NP'li veya NP'siz KRS hastalarında eritromisine ek olarak flutikazon furoat kullanımını değerlendirmiş. Tüm hastalar cerrahi sonrasında tedavi edilmiş. Gruplar arasında, SNOT-20, koku alma, sakkarin transit süresi, endoskopi skorları ve nazal sağlığın düzelmesi açısından anlamlı fark yokmuş.<sup>29</sup> Alt grup analizlerinde ise, eritromisin grubundaki NP'li KRS hastalarının anlamlı düzelmeye doğru bir eğilimi olduğu ve sadece endoskopi skorlarının anlamlı olduğu belirtilmiş. Amali ve ark.<sup>30</sup> polipli ve polipsiz hastalarda azitromisin artı flutikazonu sadece flutikazonla karşılaştırmışlar. Azitromisin grubunda flutikazonla karşılaştırıldığında SNOT-22 skorlarında anlamlı düzelmeye varmış.

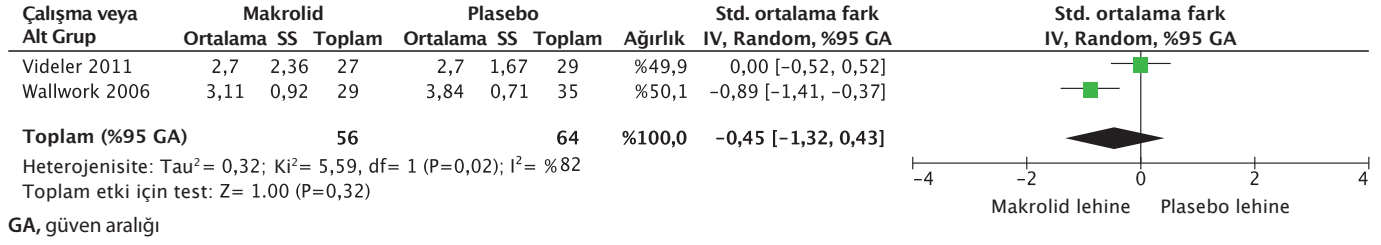
SNOT skorlarının havuzlanmış veri analizi, topikal kortikosteroidlere makrolid eklenmesinin belirgin bir faydasını göstermedi [SOF 0,21(-1,28, 2,09), p=0,83, iki çalışma, 118 hasta]. I2 %96 idi, bir miktar heterojeniteyi düşündürmekteydi (X<sup>2</sup>=22,94, df=1, p<0,01). Bu analizde SNOT-20 ve SNOT-22'nin ortalama skorları değerlendirmeye alınmıştır (yani SNOT-22 skorları 22'ye, SNOT-20 skorları da 20'ye bölünmüştür) (Şekil 6.1.2.3).

### 6.1.2.3. KRS'de uzun süreli antibiyotiklerle cerrahinin karşılaştırılması

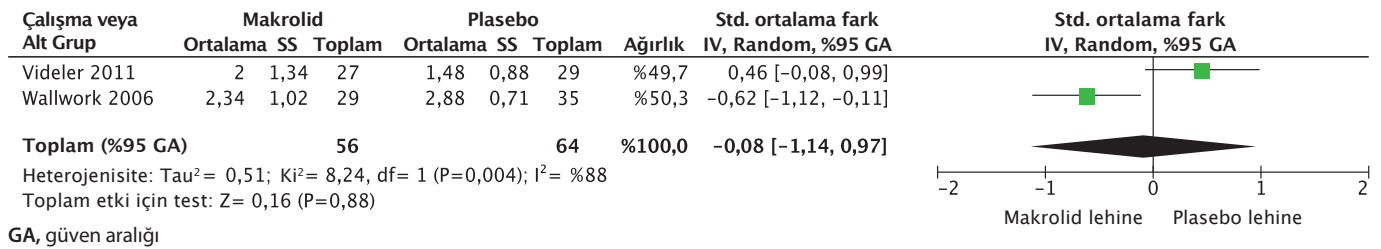
İki çalışma<sup>31-33</sup> nazal polipli ve polipsiz hastalarda uzun süreli antibiyotikle cerrahi müdahaleyi karşılaştırmıştır. Bir çalışma<sup>32,33</sup> polipli ve polipsiz hastaları, diğeri ise<sup>31</sup> sadece polipli hastaları değerlendirmiştir (Tablo 6.1.2.3.). Tasarımlarındaki farklılıktan dolayı bu çalışmalar meta analize dahil edilemedi.

Ragab ve ark. polipli ve polipsiz KRS hastalarını aynı gruba alarak bir rapor yayınlamışlar.<sup>19,20</sup> Uzun süreli antibiyotik grubu, eritromisine ek olarak nazal tuzlu suyla yıkama ve intranasal kortikosteroid (IKS) almış. Cerrahi grubu, cerrahi sonrası iki hafta süreyle kısa süreli antibiyotik (eritromisin), nazal tuzlu suyla

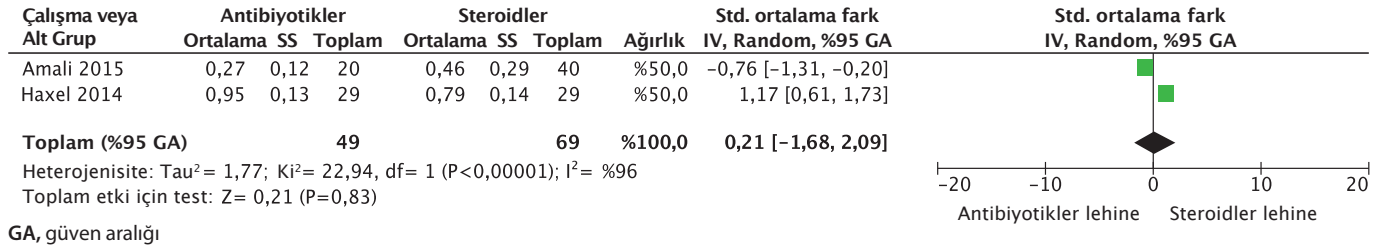
Şekil 6.1.2.1. KRS hastalarında yanıt verenlerin skorları için makrolidlerin plaseboyla karşılaştırılmasının Forest plot grafiği



Şekil 6.1.2.2. KRS hastalarında SNOT skorlarında makrolidlerin plaseboyla karşılaştırılmasının forest plot grafiği



Şekil 6.1.2.3. KRS hastalarında SNOT skorları için makrolidlerin nazal kortikosteroidlerle karşılaştırılmasının forest plot grafiği



Tablo 6.1.2.1. KRS hastalarının tedavisinde uzun süreli antibiyotikler.

Çalışma	Metotlar	Katılımcılar	Tedaviler	Ölçümler	Sonuçlar
Videler 2011 <sup>13</sup>	ÇKPKÇ	60 NP'li KRS ve NP'siz KRS	• Azitromisin haftada 500 mg, 12 hafta (n=29) • 12 hafta boyunca her hafta plasebo (n=31)	Tümü 6., 12.ve 14. haftalarda değerlendirildi: • Hasta yanıt derecelendirme ölçeği (1-5, 1 son derece kötü, 4 kür olmuş) • SNOT-22 • GAÖ (nazal obstrüksiyon, rinore, GA, yüz ağrısı, koku azalması, genel sağlık, baş ağrısı, diş ağrısı, göz yaşarması, öksürük, burun kanaması, kabuklanama, yorgunluk, bulantı, kusma/diyare) • SF 36 • Endoskopi skorları • PNIF • Koku • Kültürler	Anamlı etki yok
Wallwork 2006 <sup>14</sup>	ÇKPKÇ	64 NP'siz KRS	• Roksitromisin günde 150 mg, 12 hafta (n=29) • Her gün plasebo, 12 hafta (n=35)	Tümü 12. haftada: • Hasta yanıt derecelendirme ölçeği (1-6, 1 tamamen düzeldi, 6 çok daha kötü) • SNOT-20 • PNIF • Sakkarin transit zamanı • Koku • Endoskopi • IL-8, fükoz, alfa-2 makroglobulin	• SNOT-20, endoskopi, sakkarin transit zamanında anlamlı etki. Düşük ve yüksek IgE seviyesi olanların alt grup analizlerinde, düşük IgE grubunda %93 iyileşme

NP'li KRS, nazal polipli kronik rinosinüzit; NP'siz KRS, nazal polipsiz kronik rinosinüzit; ÇKPKÇ, Çift kör plasebo kontrollü çalışma; IL, interlökin; IgE, immünoglobülin E; GA, geniz akıntısı; PNIF, nazal inspiratuar tepe akımı; SF-36, Kısa Form 36; SNOT, Sinonazal sonuç testi; GAÖ, görsel analog ölçek.

Tablo 6.1.2.2. KRS tedavisinde uzun süreli antibiyotiklerle topikal kortikosteroidlerin karşılaştırılması.

Çalışma	Metotlar	Katılımcılar	Tedaviler	Ölçümler	Sonuçlar
Amali 2015 <sup>30</sup>	ÇKPÇ	66 NP'li KRS ve NP'siz KRS (60'ı analiz edilmiş)	• Azitromisin günde bir kez 250 mg, 12 hafta (n=20) • Günde bir kez plasebo, 12 hafta (n=40) Tüm hastalar günde iki kez 100 mcg flutikazon propionat kullandı	• 12. haftada SNOT-22	Azitromisin + flutikazon grubunda SNOT-22'de anlamlı düzelme
Haxel 2015 <sup>29</sup>	ÇKPÇ	Postoperatif 58 NP'siz KRS ve NP'li KRS	• Eritromisin günde bir kez 250 mg, 12 hafta (n=29) • Günde bir kez plasebo, 12 hafta (n=29) Tüm hastalar günde bir kez 27,5 mcg flutikazon propionat kullandı	12. ve 24. haftada değerlendirildi: • ECP • MPO • SNOT-20 • Koku • Sakkarin transit süresi • Nazal endoskopi skoru • Kendi kendine nazal sağlık değerlendirmesi	SNOT-20, koku duyusu, STS, endoskopi skoru ve nazal sağlıkta anlamlı düzelme yok. Eritromisin alan NP'siz KRS alt grubunda düzelme eğilimi olmasına rağmen, sadece endoskopi skoru anlamlı

**NP'li KRS**, nazal polipli kronik rinosinüzit; **NP'siz KRS**, nazal polipsiz kronik rinosinüzit; **ÇKPÇ**, Çift kör plasebo kontrollü çalışma; **ECP**, Eozinofil katyonik protein; **MPO**, miyeloperoksidaz; **SNOT**, Sinonazal sonuç testi; **STS**, sakkarin transit süresi.

Tablo 6.1.2.3. KRS tedavisinde uzun süreli antibiyotiklerle cerrahinin karşılaştırılması.

Çalışma	Metotlar	Katılımcılar	Tedaviler	Ölçümler	Sonuçlar
Peric, 2014 <sup>31</sup>	RKÇ	80 NP'li KRS	• Klaritromisin günlük 500 mg, 8 hafta ve takiben cerrahi • Tek başına cerrahi (n=40)	• Cerrahi sonrası 2. hafta, 6. ay ve 12. ayda değerlendirme • Nazal polip boyutu • Nazal semptom skoru	NSS ve endoskopi skorunda anlamlı düzelme. Cerrahi grupta anlamlı şekilde postoperatif daha fazla polip nüksü
Ragab 2004, 2010 <sup>32,33</sup>	RKÇ	90 NP'li KRS ve NP'siz KRS (89'u değerlendirilmiş)	• Eritromisin 500 mg bid, 2 hafta, sonrasında 250 mg bid + alkali duş + intranasal kortikosteroid x 10 hafta • Cerrahi + eritromisin 250 mg bid x 2 hafta + alkali duş + intranasal kortikosteroid (2 hafta sonra) (n=44)	6. ve 12. aylarda değerlendirme: • GAÖ (burun tıkanıklığı, burun akıntısı, koku, yüz ağrısı, baş ağrısı, toplam rahatsızlık) • SNOT-20 • SF-36 • NO • STZ • Akustik rinomanometri • Endoskopi	SNOT-20, SF36, STZ ve NO için her iki grupta da anlamlı etki. Gruplar arasında fark yok.

**RKÇ**, randomize kontrollü çalışma; **NP'siz KRS**, nazal polipsiz kronik rinosinüzit; **NP'li KRS**, nazal polipli kronik rinosinüzit; **NO**, nitrik oksit; **NSS**, Nazal ve Sinüs Semptom Ölçeği; **STZ**, Sakkarin Temizlenme Zamanı; **SF36**, Kısa-Form 36; **SNOT**, Sinonazal Sonuç Testi.

yıkama, Deksarhinospray (DRS) ve takiben IKS kullanmış. Hastalar üç, 6 ve 12. aylarda değerlendirilmiş. Görsel analog ölçek (GAÖ), SNOT-20, Kısa Form 36 Sağlık Anketi (SF36), sakkarin temizlenme zamanı ve nitrik oksit (NO) miktarlarında gruplar içinde anlamlı düzelme varmış, ancak iki alt grup arasında anlamlı farklılık saptanmamış. Endoskopi skorları altı ve 12. aylarda başlangıç seviyesine göre artmışken, gruplar arasında farklılık yokmuş. Alt grup analizleri, toplam nazal hacim haricinde polipli ve polipsiz hastalarda anlamlı farklılık bulamamış. Cerrahi grubundaki NP'siz KRS hastaları toplam nazal hacim için anlamlı düzelme göstermiş (%Δ; 57,3±37,6 ve 41,8±42,8; p<0,01).

Bir çalışma,<sup>31</sup> NP'li KRS hastalarında klaritromisine ek olarak endoskopik sinüs cerrahisi (sekiz hafta antibiyotiği takiben) ile tek başına endoskopik sinüs cerrahisini karşılaştırmış. Hastalar, antibiyotik tedavisi tamamlanınca ve cerrahi sonrası altı ve 12. aylarda endoskopik ve nazal semptom skoru için değerlendirilmiş. Her iki grubun da nazal semptom skorlarında tedavi sonrası anlamlı azalma olmuş (antibiyotik ve cerrahi). Her iki grupta da nazal semptom skorlarında cerrahi müdahale sonrası altıncı aydan 12. aya kadar artış olmuş, ancak iki grup arasındaki fark

anlamlı değilmiş. Klaritromisin artı cerrahi grubundaki hastaların endoskopi skorlarında, antibiyotik sonrası ve cerrahi sonrası anlamlı düzelme olmuş. Cerrahi kolunun da endoskopi skorlarında anlamlı düzelme olmuş. Her iki grupta da altı ve 12. aylarda polip nüksü olan hastalar varmış. Bu, tek başına cerrahi grubunda altı (%27,5 ve %50; p=0,034) ve 12. aylarda anlamlı olarak daha yüksekmiş (%35 ve %62,5; p=0,029).

#### 6.1.2.4. Uzun süreli antibiyotiklerle Çin bitkisel tıbbının karşılaştırılması

Bir çalışma, NP'siz KRS hastalarında Çin bitkisel ilaçları (ÇBi), spesifik olarak Tsang-Erh-San ekstresi granülleri ve Houttuynia ekstresi pudrası ile sekiz haftalık günde iki defa 250 mg eritromisinin etkilerini karşılaştırmış. Gruplar, Tayvanca SNOT-20 (TWSNOT-20), endoskopi skorları, sakkarin transport zamanı ve bakteri kültürüyle değerlendirilmiş. Her iki grupta da TWSNOT-20 skorlarında anlamlı azalma olmakla birlikte, gruplar arasında anlamlı farklılık yokmuş (Tablo 6.1.2.4.). Her iki grubun da endoskopi skorlarında azalma olmuş, ancak bu azalma, anlamlılık düzeyine ulaşmamış. Sakkarin transport zamanındaki iyileşme ile gösterilen mukosilyer

temizlenme, ÇBİ grubunda eritromisin grubuna göre anlamlı olarak daha fazla düzelmiş.

#### 6.1.2.5. KRS'de uzun süreli antibiyotiklerin karşılaştırılması

Bir çalışma,<sup>35</sup> bir makrolid antibiyotiği diğeriyle tek kör bir çalışmada karşılaştırmış. Klaritromisin grubunun etkililiğinin, eritromisinden fazla olduğu bulunmuş (Tablo 6.1.2.5.).

#### 6.1.2.6. Makrolid antibiyotiklerin kardiyovasküler riskleri

Birçok diğeri ilaç grubuna benzer şekilde, makrolidlerin de QT aralığını uzattığı, kısa dönem aritmi riskini potansiyel olarak artırdıkları bilinmektedir.<sup>36-37</sup> CLARICOR çalışmasından<sup>38</sup> beri, özellikle klaritromisin ile yapılmış, makrolidlerle ilişkili kardiyovasküler olayları araştıran, bazıları kullanım sonrasında bir yıla kadar uzayan periyotta artmış kardiyovasküler olay riski bulan,<sup>39-41</sup> ancak bu bulgunun birçok geniş gözlemsel çalışmada ortaya koyulmadığı,<sup>42-46</sup> fakat yine de bir kısmında kısa dönem artmış riske dair kanıtlar bulunan<sup>43-46</sup> birçok çalışma yapılmıştır. Wong ve ark.<sup>47</sup> tarafından yayınlanan meta analiz, gözlemsel çalışmalarda makrolidlerle ilişkili kardiyovasküler sonuçlar için kısa dönem riskini, miyokard enfarktüsünün yaklaşık olarak her 1000 hastada 1,79 kat artması olarak göstermiştir (%95 güven aralığı (GA): 0,88 – 3,20). Bu risk RKK'lerde izlenmemiştir, fakat muhtemelen bu çalışmalar, bu sonucun saptanması için yeterince güçlü değillerdir. Makrolidlerle ilişkili uzun dönem (30 günden üç yıla kadar değişen) kardiyovasküler risk gözlenmemiştir. Williamson ve ark.<sup>46</sup> gözlemsel kohort çalışmalarında, 320.798 makrolid veya penisilin reçetesi yazılan 66.331 erişkin KRS hastasında, makrolid antibiyotikler ve penisilin için yazılan reçeteleri karşılaştırmışlardır. Sonlanım noktaları tüm ölüm nedenleri, kardiyak ölüm, miyokard enfarktüsü, inme, periferik damar hastalığı tanısı ve kardiyak aritmi idi. Makrolid reçetelenmesini takiben ilk 30 gün süresinde, artmış miyokard enfarktüsü riskine doğru istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir eğilim gözlenmiş. Svanstrom ve ark.'nın<sup>48</sup> aksine, ne makrolidler, ne de özellikle klaritromisin için istatistiksel olarak anlamlı, kısa veya uzun dönem riskler gözlenmemiş. Bu çalışma ve diğeri<sup>38,40,41,43,48</sup> arasındaki belirgin uyumsuzluğun nedeni, bunların KRS popülasyonundan ziyade, daha çok önceden var olan kardiyak

hastalıklar ve diğeri morbiditelerin potansiyel olarak yüksek prevalans gösterdiği genel popülasyonu araştırmaları olabilir. Uzamış QT öyküsü (konjenital veya dokümente edilmiş kazanılmış QT uzaması) veya torsades de pointe'yi içeren ventriküler kardiyak aritmi veya hipokalemi (uzamış QT aralığı riski) olan hastalara klaritromisin verilmemelidir.

Klaritromisinin eş zamanlı olarak astemizol, sisaprid, pimozid ve/veya terfenadin ile bir arada kullanımı, QT uzaması ve ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon ve torsades de pointe'yi kapsayan kardiyak aritmilere neden olabileceği için kontrendikedir. Ayrıca, klaritromisinin ergotamin veya dihidroergotamin ile bir arada uygulanması, ergo toksisitesine neden olabileceği için kontrendikedir. Tikagrelor ve ranolazin ile bir arada kullanılması kontrendikedir. Dahası, klaritromisinin CYP3A4 tarafından yaygın olarak metabolize edilen (lovastatin veya simvastatin) HMG-CoA redüktaz inhibitörleriyle (statinler) birlikte kullanılması, rabdomiyolizisi de içine alan miyopati risklerinin artması nedeniyle kontrendikedir. Diğeri güçlü CYP3A4 inhibitörleri gibi kolşisin alan hastalarda klaritromisin kullanılmamalıdır. Klaritromisin, renal bozuklukla kombine ciddi hepatik yetmezlikten muzdarip hastalarda kullanılmamalıdır.

*“Her zaman olduğu gibi bu durum ve olası ilaç etkileşimlerinin kontrol edilebilmesi için tam bir klinik öykü ve ilaç kullanım öyküsü alınmalıdır”*

#### 6.1.2.7. Özet

Makrolid antibiyotikler ile iki plasebo kontrollü çalışma yürütülmüştür. Çalışmalardan biri,<sup>13</sup> karma hasta grubunda (nazal polipli ve polipsiz) anlamlı düzelme bulamamıştır. Diğeri çalışma ise,<sup>14</sup> makrolid ile tedavi edilen NP'siz KRS hastalarında SNOT-20 skorları, nazal endoskopi ve sakkarin transit zamanında düzelme bulmuştur. Düşük IgE'si olan hastaların makrolid tedavisiyle daha anlamlı düzelmeleri olduğuna dikkat çekilmiştir. Meta analiz, yanıt veren ve SNOT-20 skorları açısından makrolidlerin plasebodan daha üstün olmadığını göstermiştir. İki çalışma da makrolidleri kullanmasına rağmen farklı dozlar ve şemalar kullanmıştır, bu da sonuçlar üzerinde etkili olmuş olabilir. Ayrıca bu

Tablo 6.1.2.4. KRS tedavisinde uzun süreli antibiyotikler ve Çin bitkisel tıbbının karşılaştırılması.

Çalışma	Metotlar	Katılımcılar	Tedaviler	Ölçümler	Sonuçlar
Jiang <sup>34</sup>	RKÇ	83 NP'siz KRS (53'ü değerlendirilmiş)	• Eritromisin 250 mg bid x 8 hafta (n=26) • Çin bitkisel tıbbı (n=27)	8 haftada değerlendirme: • Tayvan SNOT-20 • Nazal endoskopi • Nazal sürüntü • Sakkarin transit süresi	• Çin bitkisel tıbbı ile sakkarin transit süresi eritromisin grubundan anlamlı şekilde daha fazla düzeldi • Diğeri tüm ölçümlerde gruplar arasında farklılık yok

NP'siz KRS, nazal polipsiz kronik rinosinüzit; RKÇ, randomize kontrollü çalışma; SNOT, Sinonazal Sonuç Testi.

Tablo 6.1.2.5. KRS tedavisinde uzun süreli klaritromisin ve eritromisinin karşılaştırılması.

Çalışma	Metotlar	Katılımcılar	Tedaviler	Ölçümler	Sonuçlar
Hashiba 1997 <sup>35</sup>	Tek kör	59 KRS	• Klaritromisin 400 mg günde iki kez ve eritromisin 600 mg günde üç kez, 8-12 hafta	2, 4, 8 ve 12 hafta sonra etkinlik değerlendirmesi (semptomlar ve endoskopik bulgular)	Eritromisin ile karşılaştırıldığında klaritromisin belirgin şekilde daha etkili

KRS, Kronik rinosinüzit.

iki çalışma KRS'nin aynı alt tiplerini incelememiştir. Geniş plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu kadar, NP'li KRS ve NP'siz KRS mikrobiyomlarının temelindeki farklılıklar üzerinde daha fazla mikrobiyolojik çalışmaya da ihtiyaç vardır ve bunlara halen birkaç Avrupa ülkesinde devam edilmektedir.<sup>49</sup> Antibiyotikleri topikal kortikosteroidlerle karşılaştıran iki çalışma da, makrolid antibiyotikleri NP'li KRS ve NP'siz KRS'li hastalardan oluşan bir popülasyonda değerlendirmiştir.<sup>29,30</sup> Meta analizde makrolidlerin SNOT skorları açısından, topikal steroidlerden daha fazla anlamlı faydaları bulunmamıştır. Her bir KRS alt tipine özgü daha ileri çalışmalar, hangi hastaların uzun süreli antibiyotikler, spesifik olarak makrolid antibiyotiklerden fayda göreceğini belirlemede yardımcı olacaktır.

*EPOS2020 yönlendirme grubu düşük kalitedeki kanıtlar nedeniyle, erişkin KRS hastalarında uzun süreli antibiyotik kullanıp kullanmamanın hasta sonuçları üzerinde etkisi olup olmadığı konusunda, özellikle artmış olası kardiyovasküler olay riski ışığında, kesin bir görüşe sahip değildir. Halen Avrupa'da yapılmakta olan, daha geniş, yüksek kaliteli çalışmalara gereksinim vardır.*

Uzun süreli antibiyotiklerle cerrahi tedaviyi karşılaştıran iki çalışma da<sup>31-33</sup> benzer düzelmeler raporlamıştır. Bununla birlikte, Peric ve ark. pre-operatif antibiyotik kullanan hastalarda cerrahi müdahale sonrasında daha uzun ömürlü polip kontrolü sağlandığını raporlamışlardır. Aynı çalışmadaki iki rapor da,<sup>32,33</sup> cerrahi tedaviyle karşılaştırdığında uzun süreli makrolid antibiyotik kullanımında benzer faydalar bulmuştur.

Alternatif tıbbi tedaviler Doğu kültüründe rutin olarak kullanılmaktadır ve Batı kültüründe de artık daha sık kullanılmaktadır. Eritromisin ve Çin Bitkisel Tıbbını karşılaştıran küçük bir çalışmada, aralarında belirgin farklılık bulunmamıştır.<sup>34</sup> Makrolid kullanımının antibiyotik maruziyetinden sonra bir yıla kadar kardiyovasküler olay riskini artırdığına dair göstergeler olmasına rağmen, bu durum KRS hastalarında gösterilmemiştir.<sup>46</sup>

### 6.1.2.8. Sonuç

Az sayıdaki randomize (plasebo) kontrollü çalışma, KRS tedavisinde uzun süreli makrolid antibiyotiklerin potansiyellerini değerlendirmiştir. Ne plasebo ile karşılaştırıldığında fark gözlenmiş, ne de nazal kortikosteroidler ve cerrahi gibi etkisi kanıtlanmış diğer tedavilerle karşılaştırıldığında fark bulunmuştur. Makrolidlerin düşük IgE'li hastalarda daha etkili olabileceğiyle ilgili bir takım göstergeler bulunmaktadır. Makrolidlerin normal tam dozlarda bazı potansiyel ciddi yan etkileri gösterilmiştir ve bu yan etkilerin, özellikle kardiyotoksitenin, bu ilaçları reçete ederken akılda tutulması gereklidir. EPOS2020 yönlendirme grubu düşük kalitedeki kanıtlar nedeniyle, erişkin KRS hastalarında uzun süreli antibiyotik kullanıp kullanmamanın hasta sonuçları üzerinde etkisi olup olmadığı konusunda, özellikle artmış olası kardiyovasküler olay riski ışığında, kesin bir görüşe sahip değildir. Halen Avrupa'da yapılmakta olan, daha geniş, yüksek kaliteli çalışmalara gereksinim vardır.

## 6.1.3. Topikal antibiyotikler

### 6.1.3.1. Kanıt özeti

Dirençli, tedavisi zor rinosinüzitli hastaları topikal antibiyotiklerle tedavi etmekteki temel mantık, biyofilmlerin olası rolüdür. Bu hastalarda lokal tedavilerin tam olarak ulaşabileceği geniş ve açık sinüsler olmasına ve tuzlu suyla yıkama, anti-inflamatuar kortikosteroid tedavisi ve/veya sistemik antibiyotiklere rağmen, sinüs mukozaları inflame olarak kalmaya devam etmektedir. Bu sinüslerden sıklıkla (biyofilm oluşturan) *Staphylococcus aureus* veya *Pseudomonas aeruginosa* kültüre edilir,<sup>50</sup> ancak yakın zamanlardaki moleküler mikrobiyom çalışmaları diğer çeşitli mikroorganizmaların da sürece muhtemelen dahil olduklarına işaret etmişlerdir.<sup>51</sup> *S. aureus* ve *P. aeruginosa* gibi mikroorganizmaların kültür plaklarında aşırı üreyebilmeleri nedeniyle, kültüre dayanan çalışmaların dikkatli bir şekilde yorumlanması gerekir.<sup>52</sup>

Bu sistematik derlemede, zor tedavi edilen KRS olgularında topikal antibiyotiklerle ilgili dört tanesi plasebo (veya tuzlu su) kontrollü<sup>53,55,56,59</sup> olmak üzere, yedi randomize çalışma belirlidik (Tablo 6.1.3.1.).<sup>53-59</sup> Çalışmaların tasarım ve sonuç parametreleri çok farklıydı, bu nedenle meta analiz yapılamadı. Dört plasebo kontrollü çalışma da (n=141), topikal antibiyotiklerle (nebulizasyon veya sprey) antibiyotiksiz yapılan diğer tedavileri karşılaştırdığında, semptomlarda belirgin düzelmeye gösterememişti.<sup>53,55,56,59</sup> Skyes ve ark., deksametazon, neomisin ve tramazolini, neomisisiz deksametazon ve plasebo ile 50 NP'siz KRS hastasında karşılaştırmış ve plasebo ile karşılaştırıldığında deksametazon/tramazolinin anlamlı etkisini göstermişler, fakat neomisinin ek bir katkısını bulmamışlardır.<sup>53</sup>

Desrosiers ve ark. 20 dirençli KRS hastasını (NP'li KRS ve NP'siz KRS), dört hafta boyunca günde üç kez nebulizatör ile tobramisin-tuzlu su solüsyonu veya kontrol olarak tuzlu su artı kinin uygulayarak ve akabinde de dört hafta izleyerek, randomize, çift kör bir çalışmada araştırmışlardır. İki grupta da bulgu ve semptomlarda düzelmeye izlenmiştir, ancak tobramisin eklenmesinin bir faydası yok gibi görünmektedir.<sup>55</sup> Bu çalışmada plasebo olarak kullanılan ve acı tadı maskeleyen kinin, artık terapötik olarak tat reseptörlerini uyarmak ve gram-negatif bakterileri potansiyel olarak temizlemek için kullanılmaktadır.<sup>60</sup>

Videler ve ark., cerrahiye rağmen pozitif *S. aureus* kültürleri olan 14 dirençli KRS hastasında, günde iki kez 500 mg iki hafta levofloksasin sonrasında nazal irrigasyon ile uyguladıkları basitrasin/kolimisin veya plasebonun etkilerini randomize, çift kör, çapraz geçişli çalışmada araştırmışlardır. Her iki grupta da iyileşme gözlenmiş, ancak SF-36 skorları ile endoskopik görünümde farklılık bulunmamıştır.<sup>56</sup>

Bonfils ve ark., cerrahiden sonra semptomları olan 59 NP'li KRS hastasında, bir hafta boyunca 150 mg tobramisin solüsyonunun günde 2 kez nebulizasyon yoluyla inhalasyonunun tedavi sonrası kültürde plaseboya göre belirgin şekilde daha iyi bakteri eradikasyonu sağladığını göstermişlerdir. Bakteriolojik analiz 0. ve 10. günlerde Day ve ark.'a<sup>61</sup> uyacak şekilde, kültürde patojenik suşların varlığı ve antibiyotik duyarlılıkları ve lökosit varlığı ve yoğunluğunun sitolojik analizi ile yapılmış (0 ve 10. günler).

Tablo 6.1.3.1. Tedavisi zor KRS hastalarının tedavisinde topikal antibiyotikler.

Çalışma	Metotlar	Katılımcılar	Tedaviler	Ölçümler	Sonuçlar
Skyles 1986 <sup>53</sup>	ÇKPKÇ	Kronik mukopürülan rinore (50), burun tıkanıklığı (28/50) ve/veya yüz ağrısı (15/50), sinüs radyografisinde anormallikler (25/50), nazal endoskopide anormallikler (28/50) olması, NP'siz KRS olarak tanımlanmış	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dekzametazon tramazolin-neomisin nazal sprey, her burun deliğine bir uygulama, günde 4 kez, 2 hafta (n=20)</li> <li>• Dekzametazon- tramazolin nazal sprey, her burun deliğine bir uygulama, günde 4 kez, 2 hafta (n=20)</li> <li>• Plasebo nazal sprey, her burun deliğine bir uygulama, günde 4 kez, 2 hafta (n=20)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Semptom günlüğü kartı</li> <li>• Sinüs radyografisi</li> <li>• Modifiye sakkarin yöntemiyle ölçülen nazal mukosilyer temizlenme</li> <li>• Aktif anterior rinomanometriyle ölçülen nazal hava yolu direnci</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Semptomlar, sinüs radyografisi, nazal mukosilyer temizlenme üzerinde etki yok</li> </ul>
Desrosiers 2001 <sup>55</sup>	ÇKPKÇ	Maksimal cerrahi ve medikal tedavisi başarısız olmuş, immün yetmezliği olmayan refrakter rinosinüzitli 20 hasta	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 4 hafta boyunca 20 mg/ mL'lik tobramisin/tuzlu su solüsyonundan günde 3 kez 4 mL geniş partikül nebülize aerosol terapisi(n=10?)</li> <li>• 4 hafta boyunca günde 3 kez 4 mL tuzlu su solüsyonu ile geniş partikül nebülize aerosol terapisi (n=10?)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tedavi başlangıcından sonra 0, 2, 4 ve 8. haftalarda semptomlar, ağrı, konjesyon, GA (GAÖ)</li> <li>• Yaşam kalitesi (RQLQ)</li> <li>• Tedavi başlangıcından sonra 0, 2, 4 ve 8. haftalarda nazal endoskopi ile değerlendirilen mukozal ödem ve sekresyon (0-3)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tobramisin eklenmesinin semptomlar, yaşam kalitesi ve/veya mukozal ödem veya sekresyon üzerine faydası yok</li> </ul>
Videler 2008 <sup>56</sup>	ÇKPK çapraz geçişli çalışma	Dirençli NP'siz KRS'si olan 14 hasta [hastalığın 2 kez uygun antibiyotiklerle (en az 2 hafta) ve nazal tuzlu su irrigasyonla tedavi edilmesi sonrasında semptomatoloji ve Staf. aureus için pozitif nazal kültürlerin geri dönmesi]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 8 hafta boyunca günde 2 kez 8 ml basitrasin/ kolimisin (830/640 µg/ ml) solüsyonu (n=14)</li> <li>• 8 ml plasebo solüsyonu (n=14)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• GAÖ ile ölçülen semptomlar şiddeti (rinore, postnazal akıntı, kabuklanma, baş ağrısı, yüz ağrısı, koku alma bozukluğu, nazal ağrı, burun kanaması, ateş, halsizlik, yorgunluk)</li> <li>• Hastalığa spesifik semptom skoru</li> <li>• SF-36 anketi</li> <li>• Nazal endoskopik bulgular</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• GAÖ ile ölçülen semptom skoru şiddeti, hastalığa spesifik semptom skoru, SF-36 veya nazal endoskopik bulgularda farklılık yok</li> </ul>
Jervis Bardy 2012 <sup>57</sup>	ÇKPKÇ	Tam bir ESS yapılmasına rağmen çalışmada aşkar polip bulunmayan fakat semptom ve bulguların devam ettiği Staf. aureus pozitif kültürü olan 25 NP'li KRS hastası	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 200 ml patentli tamponlanmış tuzlu su içerisine 125 mg mupirosin (MUP grubu) + günde 3 kez plasebo tablet, 28 gün (n=9)</li> <li>• 200 ml patentli tamponlanmış tuz karışımı ve günde 3 kez 625 Augmentin (n=13), 28 gün</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SNOT-20 skorunda başlangıca göre değişim (28 gün)</li> <li>• GAÖ'de başlangıca göre değişim (tek tek 5 semptom skorunun toplamı artı genel semptomatoloji skoru; total skor aralığı, 0-60) (28 gün)</li> <li>• Lund-Kennedy endoskopi skorunda başlangıca göre değişim (28 gün)</li> <li>• 28. günde bakteriyolojik kültür</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SNOT-20 skorunda başlangıca göre değişim anlamlı değil (0,06)</li> <li>• GAÖ'de başlangıca göre değişim anlamlı değil</li> <li>• Mupirosinle tedavi edilen grupta -4,0 (-7,0'den -1,3'e kadar) Augmentinden 3,0 (-1,0'den 4,0'e kadar) anlamlı olarak daha iyi LK skoru</li> <li>• Anlamlı olarak daha iyi bakteriyolojik eradikasyon</li> </ul>
Shikani 2013 <sup>58</sup>	ÇKPKÇ	Daha önce endoskopik sinüs cerrahisi uygulanan 35 erişkin refrakter KRS hastası (NP'li KRS ve NP'siz KRS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Topikal tedavi grubu (13 NP'li KRS, 12 NP'siz KRS) Kültür sonuçlarına göre belirlenen antibiyotiklerin (tobramisin, vankomisin, mupirosin ve levofloksasin) topikal nebulizasyonlarını ve mometazonu 6 hafta boyunca ticari bir nebülizer kullanılarak günlük olarak kendi kendine uygulanması (n=25, 13 NP'li KRS, 12 NP'siz KRS)</li> <li>• Oral tedavi grubunda kültür sonuçlarına göre belirlenen oral antibiyotikler ve ticari olarak mevcut olan mometazon sprey 6 hafta boyunca kullanıldı (n=10, 5 NP'li KRS, 5 NP'siz KRS)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lund-Kennedy semptom skorları</li> <li>• Lund-Kennedy endoskopik görünüm skorları</li> <li>• Tedaviye histolojik yanıt</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tedavi grupları arasındaki karşılaştırmalar verilmemiş fakat NP'siz KRS hastalarında tedaviler arasında farklılık yok gibi görünürken, NP'li KRS'de topikal tedavi hem LK semptom skorları hem de LK endoskopik görünümünü belirgin şekilde azaltmış, ancak oral tedavide bu gösterilememiş</li> <li>• Histoloji skorlarındaki (inflamasyon, ödem, epitelyal zayıflama, epitelyal hiperplazi, skuamöz metaplazi, fibrozis ve goblet hücre hiperplazisi) düzelme, topikal olarak tedavi edilen NP'li KRS grubunda anlamlı olarak, bu anlamlılık NP'siz KRS hastalarında gözlenmemiş. Tedavi grupları arasında karşılaştırma yapılmamış</li> </ul>

Tablo 6.1.3.1. Tedavisi zor KRS hastalarının tedavisinde topikal antibiyotikler (Devamı).

Çalışma	Metotlar	Katılımcılar	Tedaviler	Ölçümler	Sonuçlar
Bonfils 2015 <sup>59</sup>	ÇKPKÇ	Cerrahi sonrası 72 erişkin NP'li KRS hastası (55'i değerlendirilmiş)	• 3 ml/150 mg tobramisin solüsyonunun Easynose® mesh nebulizer ile nebulizasyon yoluyla inhalasyonu günde 2 kez, 7 gün (n=32 değerlendirilmiş) • 3 ml tuzlu su ile aynı tedavi (n=23 değerlendirilmiş)	• Bakteriyolojik eradikasyon • Konjesyon, anterior veya posterior rinore, hapşırma, yüz ağrısı veya koku bozukluğu (GAÖ) • Tedaviyi erken bırakma • Yan etkiler	• Aktif tedaviyle anlamlı olarak daha iyi bakteriyolojik eradikasyon • Semptomlar üzerinde anlamlı etki yok

NP'siz KRS, nazal polipsiz kronik rinosinüzit; NP'li KRS, nazal polipli kronik rinosinüzit; ÇKPKÇ, çift kör plasebo kontrollü çalışma; LK, Lund-Kennedy; GA, geniz akıntısı; GAÖ, görsel analog ölçek.

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası 10. gündeki bakteri izolatları karşılaştırılmış. Lökosit varlığı ve antimikrobiallere duyarlılık da değerlendirilmiş. Ancak semptomlar üzerinde belirgin etki görülmemiş.<sup>59</sup>

Jervis- Bardy ve ark.'nın<sup>57</sup> plasebo kontrollü olmayan randomize çalışması (RÇ), çalışma sırasında aşık polipleri olmayan fakat tam bir endoskopik sinüs cerrahisinden (ESC) sonra bulgu ve semptomları devam eden 25 NP'li KRS hastasında mupirosinin etkinliğini, 200 ml patentli tamponlanmış tuzlu su içerisine 125 mg mupirosin (MUP grubu) + günde 3 kez 28 gün plasebo tablet (n=9) ve 200 ml patentli tamponlanmış tuz karışımı ve günde 3 kez 28 gün 625 Augmentin (n=13) ile değerlendirmişler. MUP tedavisi 1. ayda *S. aureus*'u Augmentin'den anlamlı şekilde daha etkin olarak eradike etmiş ve beş hasta orta mealarından alınan kültürlerle göre tedavi sonrası iki ay süresince *S. aureus* negatif olarak kalmış. Lund-Kennedy (LK) endoskopi skorlarındaki başlangıç seviyesine göre değişim, MUP ile tedavi edilen grupta -4,0 [-7,0 ile -1,3 arası], Augmentine göre 3,0 [-1,0 ile 4,0 arası] anlamlı şekilde daha iyiymiş. SNOT-20 skorlarındaki başlangıç seviyesine göre değişim anlamlılığa yaklaşmasına karşın (MUP -7,0 [-10,0 ile -1,0 arası] ve Augmentin -1,0 [-4,5 ile 3,0 arası], P 0,06), iki ilaç arasında GAÖ skorlarındaki farklılık anlamlı değilmiş.

Son olarak, Shikani 2013,<sup>58</sup> daha önce endoskopik sinüs cerrahisi uygulanmış 35 dirençli kronik rinosinüzit hastasında (NP'li KRS ve NP'siz KRS) randomize bir çalışma yürütmüş. Yirmi beş hasta (13 NP'li KRS, 12 NP'siz KRS) kültür sonuçlarına göre belirlenen antibiyotiklerin topikal nebulizasyon formlarını (tobramisin, vankomisin, mupirosin ve levofloksasin) ve mometazonu ticari bir nebulizer kullanarak altı hafta boyunca her gün, kendi kendilerine uygulamışlar. On hastalık kontrol grubu ise (5 NP'li KRS, 5 NP'siz KRS) altı hafta boyunca, kültür sonuçlarına göre belirlenen oral antibiyotikleri ve ticari olarak bulunan mometazon spreyi kullanmışlar. Tedavi grupları arasındaki karşılaştırmalar verilmemiş fakat NP'siz KRS hastalarında tedaviler arasında farklılık yok gibi görünürken, NP'li KRS'de topikal tedavi hem LK semptom skorları hem de LK endoskopi görünümünü belirgin şekilde düzeltmiş, ancak oral tedavide bu gösterilememiş. Histoloji skorlarındaki (inflamasyon, ödem, epitelyal zayıflama, epitelyal hiperplazi, skuamöz metaplazi, fibrozis ve goblet hücre hiperplazisi) düzelmeye, topikal olarak tedavi edilen NP'li KRS grubunda anlamlıyken, bu anlamlılık NP'siz KRS hastalarında gözlenmemiş. Tedavi grupları arasında karşılaştırma yapılmamış.

*KRS hastalarında semptomların düzelmesinde topikal antimikrobiyal tedavi plasebodan daha etkin görünmemektedir. Bununla birlikte oral antibiyotiklerle karşılaştırıldığında semptomlar, SNOT-22 ve LK endoskopi skorlarında, klinik olarak uyumlu olmayan bir düzelmeye sağlayabilir.*

#### 6.1.3.2. Sonuç

Dirençli KRS'de topikal antibakteriyel tedaviyi değerlendiren altı RÇ bulunmaktadır. Dört plasebo kontrollü çalışma (n=141, 3 NP'siz KRS'de, 1 NP'li KRS'de), antibiyotik kullanılmayan tedavilerle karşılaştırıldığında, semptomlarda belirgin iyileşme gösterememiştir.<sup>53,55,56,59</sup>

Mupirosinle yapılan yüksek hacimli yıkamanın, oral Augmentine göre *S. aureus*'u daha iyi eradike edebildiği ve Augmentine karşılaştırıldığında LK endoskopi skorları ile SNOT-22'de (neredeyse) anlamlı düzelmeye neden olduğu gözlenmiştir.<sup>57</sup> Ayrıca, özellikle NP'li KRS hastalarında kültür sonucuna göre belirlenen antibiyotiklerin topikal nebulizasyonunu, oral tedaviden daha etkili gibi görünmektedir.<sup>58</sup> Son iki çalışmanın da plasebo grubu yoktu ve bulguların kesinliğini azaltan diğer belirgin metodolojik sorunları vardı.

KRS hastalarında topikal antibakteriyel tedavi plaseboya göre semptom iyileşmesinde daha etkin gibi görünmemektedir. Bununla birlikte oral antibiyotiklerle karşılaştırıldığında semptomlar, SNOT-22 ve LK endoskopi skorlarında, klinikle ilişkili olmayan bir düzelmeye sağlayabilir. EPOS2020 yönlendirme grubu, kanıtların çok düşük kalitede olması nedeniyle, KRS'li erişkinlerde plasebo ile karşılaştırıldığında topikal antibakteriyel tedavi uygulanması veya uygulanmamasının hasta sonuçları üzerindeki etkisi hakkında kesin bir görüşe sahip değildir.

#### 6.1.4. İntravenöz antibiyotikler

İntravenöz antibiyotiklerin (IV) KRS'deki etkinliğini araştıran randomize bir çalışma bulunmamaktadır.

Kontrol grubu olmayan 45 hastalık bir vaka serisinde, daha önceki oral antibiyotik tedavisi ve/veya cerrahisi başarısız olan hastalar, evde IV antibiyotik kullandıklarında semptomlarda belirgin iyileşme bildirmişlerdir.<sup>62</sup>

#### 6.1.4.1. Sonuç

Kanıtların çok düşük kalitede olması nedeniyle, KRS'li erişkinlerde plasebo ile karşılaştırıldığında intravenöz antibiyotik uygulanması veya uygulanmamasının hasta sonuçları üzerindeki etkisi net değildir.

#### 6.1.5. Nazal kortikosteroidler

##### 6.1.5.1. Kanıt özeti

Bu analize, hem polipli hem de polipsiz kronik rinosinüzitli hastalar için nazal kortikosteroidlerin etkilerini değerlendiren, 1990 yılı sonrası ÇKPKKÇ'ler dahil edilmiştir. KRS için tanı kriterleri, kronik rinosinüzit için mevcut EPOS kriterlerini karşılamalıdır.<sup>63</sup> Alerjik fungal rinosinüzit, kistik fibrozis, immün yetmezlik, primer siliyer diskinezi, fungus topları, polianjiitli granülomatosis olan hastalar hariç tutulmuştur. Burunda ve paranazal sinüslere klinik uygulamada genel olarak kullanılan herhangi bir uygulama yöntemiyle verilen kortikosteroidler dahil edilmiştir. Kateter<sup>64,65</sup> ve polip enjeksiyonu<sup>66</sup> yoluyla kortikosteroidleri uygulayan çalışmalar hariç tutulmuştur. Bu analizde incelenen veriler; semptomlar, yaşam kalitesi, endoskopi polip boyutu, polip nüksü ve yan etkilerdir.

Bu incelemeye dahil edilen 42 çalışmanın (43 makale) 40'ı, nazal kortikosteroidlerin etkilerini değerlendiren plasebo kontrollü çalışmalardır (Tablo 6.1.5.1.). Dört çalışma, nazal kortikosteroidlerin farklı uygulama yöntemlerini karşılaştırmıştır (Tablo 6.1.5.2.).<sup>67-70</sup>

Bir makale,<sup>71</sup> yeniden analiz için önceden yayınlanmış bir makalenin<sup>72</sup> verilerini içermektedir. Otuz iki çalışma NP'li KRS hastalarını, beş çalışma NP'siz KRS hastalarını ve diğer beş çalışma karışık bir topluluğu incelemiştir. 24 çalışmada çoğu hasta daha önce sinüs ameliyatı geçirmiş ve 14 çalışmada hastaların çoğu ameliyat olmamıştır. Dört çalışmada, hastaların sinüs cerrahisi durumuna değinilmemiştir. Triamsinolon, mometazon furoat, hidrokortizon, budesonid, FP ve deksametazon gibi çeşitli nazal kortikosteroidler kullanılmıştır. Kortikosteroidler, 26 çalışmada burun spreyi, yedi çalışmada burun damlası, iki çalışmada nebülizör, üç çalışmada aerosol, 4 çalışmada burun irrigasyonu ve iki çalışmada turbuhaler kullanılarak verilmiştir. Dört çalışmada, hastalar cihaz aracılığıyla üfledikten sonra burunda hava akışı oluşturan iki yönlü bir eksalasyon cihazı kullanılmıştır. 13 çalışmada, ameliyat sonrası nazal kortikosteroidler uygulanmıştır. 29 çalışmada endoskopik sinüs ameliyatı yapılmamıştır.

Tablo 6.1.5.1. KRS'li hastaların tedavisinde kullanılan plaseboya karşı nazal kortikosteroidler.

Çalışma	Yöntemler	Katılımcılar	Girişimler	Sonuçlar	Bulgular
Leopold 2019 <sup>73</sup>	ÇKPKKÇ	323 NP'li KRS'li hasta, %27 geçirilmiş sinüs cerrahisi	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ekshalasyon dağıtım sistemi ile FP kullanımı- 93 µg günde iki kez- 16 hafta boyunca (n=81)</li> <li>Ekshalasyon dağıtım sistemi ile FP kullanımı- 186 µg günde iki kez- 16 hafta boyunca (n=80)</li> <li>Ekshalasyon dağıtım sistemi ile FP kullanımı-186 µg günde iki kez- 16 hafta boyunca (n=82)</li> <li>Plasebo kullanımı – 16 hafta boyunca (n=80)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>16 ve 24. haftalarda hastalığa özgü yaşam kalitesi (SNOT-22)</li> <li>16. haftada yanıt verenlerin oranı</li> <li>4, 8, 12, 16, 24. haftalarda polip skorlarındaki (0-3) azalma</li> <li>Yan etkiler</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>16. haftada, yanıt verenlerin büyük çoğunluğu ile polip skorunda azalma, FP kullanımı lehinedir</li> <li>8, 12, 16. haftalarda SNOT-22, semptomlar ve polip derecesi tüm FP gruplarında anlamlı derecede iyileşme göstermiştir</li> <li>Gruplar arasında intraoküler basınç ve katarakt bakımından fark yoktur</li> <li>Plasebo alan bir (menenjit ve sinüzit) ve 372 mg FP alan bir (pozisyonel vertigo) hastada ciddi yan etki bildirilmiştir</li> <li>FP kullanan hastalarda lokal yan etkiler daha sık görülmüştür (epistaksis ve nazal septum ülseri)</li> </ul>
Kobayashi 2018 <sup>74</sup>	ÇKPKKÇ	NP'li KRS, %35 geçirilmiş sinüs cerrahisi	<ul style="list-style-type: none"> <li>Beklometazon dipropionat ölçülü doz inhaler ile ağızdan inhalasyon ve burundan ekshalasyon- 4 hafta boyunca (n=11)</li> <li>Plasebo kullanımı – 4 hafta boyunca (n=12)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>4. haftada hastalığa özgü yaşam kalitesi (SNOT-22) (0-110)</li> <li>4. haftada yanıt verenlerin oranı</li> <li>4. haftada polip skorundaki (0-4) azalma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>4. haftada, polip skorlarının azalmasıyla tedaviye yanıt verenlerin büyük çoğunluğu anlamlı bir şekilde beklometazon dipropionat kullanan grup lehinedir</li> <li>4. haftada SNOT-22, beklometazon dipropionat grubunda anlamlı ölçüde iyileşmiştir</li> <li>4. haftada beklometazon dipropionat polip boyutunu anlamlı ölçüde azaltmıştır</li> </ul>
Tait 2018 <sup>81</sup>	ÇKPKKÇ	74 KRS'li hasta (%25'inde NP'li KRS), %28'de geçirilmiş sinüs cerrahisi	<ul style="list-style-type: none"> <li>Budesonid irrigasyonu – 240 ml'lik şişe içerisinde 1000 µg günde bir kez – 4 hafta boyunca (n=29)</li> <li>Plasebo (laktoz) ile tuzlu su irrigasyonu – 4 hafta boyunca (n=32)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>4. haftada hastalığa özgü yaşam kalitesi (SNOT-22)</li> <li>Semptomlar (1-7 arasında Likert iyileşme ölçeği skoru- 4. haftada)</li> <li>Endoskopi skoru (LKES(0-20) – 4. haftada)</li> <li>Yan etkiler</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>4. haftadaki SNOT-22 skorları açısından iki grup arasında fark yoktur</li> <li>4. haftada semptomlar arasında fark bulunmamıştır</li> <li>4. haftadaki LKES değişimleri arasında fark yoktur. İlişkili yan etki bulunmamıştır</li> </ul>
Venkatesan 2016 <sup>107</sup>	ÇKPKKÇ	22 NP'li KRS'li hasta, sinüs cerrahisi geçirmemiş	<ul style="list-style-type: none"> <li>Flutikazon furoat nazal sprey 110 µg günde bir kez - 12 hafta boyunca (n=18)</li> <li>Plasebo nazal sprey - 16 hafta boyunca (N=2)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>12. haftada semptom skorlarında (0-3,5 semptom) iyileşme</li> <li>12. haftada polip skorunda (0-3) azalma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>12. haftada semptom ve polip skorlarındaki iyileşme bakımından, kortikosteroid tedavisi ile plasebo arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır</li> </ul>



Tablo 6.1.5.1. KRS'li hastaların tedavisinde kullanılan plaseboya karşı nazal kortikosteroidler (Devamı).

Çalışma	Yöntemler	Katılımcılar	Girişimler	Sonuçlar	Bulgular
Zhou 2016 <sup>106</sup>	ÇKPKRKÇ	748 NP'li KRS'li hasta, %24'te geçirilmiş sinüs cerrahisi	<ul style="list-style-type: none"> <li>MFNS 200 µg günde iki kez - 16 hafta boyunca (n=375)</li> <li>Plasebo sprey - 16 hafta boyunca (n=373)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>16. haftada yanıt verenlerin oranı</li> <li>4, 8, 12 ve 16. haftalarda semptom skorlarında (0-3,4) iyileşme</li> <li>4, 8, 12 ve 16. haftalarda polip skorlarında (0-3) azalma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>16. haftada yanıt verenlerin büyük çoğunluğu MFNS grubunda</li> <li>MFNS semptom iyileşmesinde plaseboya göre daha etkili olup; 4, 8, 12, 16. haftalarda burun tıkanıklığı, anterior rinore ve kokuda iyileşmeler bakımından anlamlı olarak daha etkilidir</li> <li>Toplam polip boyutu skorundaki değişim başlangıçtan itibaren 4,8,12,16. haftalarda, plaseboya göre MFNS'de daha fazladır</li> </ul>
Dixon 2015 <sup>75</sup>	ÇKPKRKÇ	388 NP'li KRS'li hasta (237 yetişkin ve 151 çocuk), sinüs cerrahisi geçirmemiş	<ul style="list-style-type: none"> <li>MFNS 200 µg/gün - 24 hafta boyunca (n=189)</li> <li>Plasebo sprey - 24 hafta boyunca (n=199)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>24. haftada hastalığa özgün yaşam kalitesi (SNOT-22)</li> <li>24. haftada semptom skorunda (1-60) iyileşme</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>24. haftada kortikosteroid ve plasebo kullanan gruplar arasında SNOT-22 bakımından bir fark bulunamamıştır</li> <li>24. haftada semptomların iyileşmesi bakımından gruplar arasında fark bulunamamıştır</li> </ul>
Wang 2015 <sup>85</sup>	ÇKPKRKÇ	57 NP'li KRS'li hasta, sinüs cerrahisi geçirmemiş	<ul style="list-style-type: none"> <li>Budesonid 1000 µg günde iki kez ile transnazal nebulizasyon - 14 gün boyunca (n=29)</li> <li>Plasebo ile nebulizasyon - 14 gün boyunca (n=28)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>2. haftada semptomlarda (4 semptom) iyileşme</li> <li>2. haftada polip skorunda (0-3) iyileşme</li> <li>Yan etkiler</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>2. haftada transnazal budesonid nebulizasyonu, toplam nazal semptomları ve 4 ayrı semptomu anlamlı olarak iyileştirmiştir</li> <li>2. haftada budesonid transnazal nebulizasyonu polip boyutunu plaseboya göre daha fazla azaltmıştır</li> <li>Sabah plazma kortizol seviyeleri tedavi başı ve sonu arasında anlamlı fark göstermemiştir. Katılımcıların hiçbirinde adrenal supresyonu ile ilişkili semptom gözlenmemiştir</li> <li>Ciddi yan etki bildirilmemiştir</li> </ul>
Rawal 2015 <sup>82</sup>	TKPKRKÇ	50 NP'li KRS'li hasta, postoperatif değerlendirme (42'si analiz edilmiş)	<ul style="list-style-type: none"> <li>240 ml'lik şişe içerisinde 500 µg budesonid irrigasyonu-her burun deliği için günde 2 kez 60 ml. - 24 hafta boyunca (n=24)</li> <li>Tuzlu su ile irrigasyon - 24 hafta boyunca (n=18)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Yaşam kalitesi (2. hafta, 3. ay ve 6. ayda SNOT-22[0-110], RSOM-31[0-155] RSEE[0-120])</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>SNOT-22, RSOM-31 ve RSEE skorları iki kol arasında 3 zamanda da farklı bulunmamıştır (2 hafta, 3,6 ay)</li> </ul>
Nordin 2013 <sup>76</sup>	ÇKPKRKÇ	60 NP'li KRS'li hasta, postoperatif değerlendirme	<ul style="list-style-type: none"> <li>Perioperatif 400 µg FPDN günde iki kez - 14 hafta boyunca (n=26)</li> <li>Perioperatif plasebo günde iki kez - 14 hafta boyunca (n=34)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>4 ve 5. haftalarda Genel Yaşam Kalitesi Ölçeği (0-110, 6 konulu, 14 soru içeren bir skala ve 4 konulu 11 soru içeren bir skala) kullanılarak genel yaşam kalitesinin değerlendirilmesi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>5. haftada iki grupta da yaşam kalitesi skoru, farklılık olmadan benzer oranda artış göstermiştir</li> </ul>
Vento 2012 <sup>105</sup>	ÇKPKRKÇ	NP'li KRS, postoperatif değerlendirme	<ul style="list-style-type: none"> <li>Postoperatif 55 µg'lık 2 dozda günlük 220 µg/gün triamsinolon asetonid nazal aerosol uygulaması - 9 ay boyunca (n=30)</li> <li>Postoperatif plasebo sprey uygulaması - 9 ay boyunca (n=30)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>3, 6, 9. aylarda semptom skorlarında (0-3, 10 semptom) iyileşme</li> <li>3, 6, 9. aylarda polip skorlarında (0-3) azalma</li> <li>9. ayda polip rekürrensi</li> <li>Yan etkiler</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Semptom iyileşmesi açısından fark bulunamamıştır</li> <li>3. ayda triamsinolon asetonid, asetil salisilik asite toleransı olan hastalarda polip boyutunu ve yeniden büyümesini anlamlı derecede azaltırken, bu durum 6. ve 9. aylarda geçerli değildir. Bu durum asetil salisilik asit intoleransı olan hastalarda anlamlı bulunmamıştır</li> <li>Ciddi yan etki bildirilmemiştir. Nazal sekresyonlarda kan varlığı bakımından farklılık bulunamamıştır</li> </ul>
Mosges 2011 <sup>90</sup>	ÇKPKRKÇ	59 NP'li KRS'li hasta, sinüs cerrahisi geçirmemiş	<ul style="list-style-type: none"> <li>MFNS 200 µg günde iki kez - 16 hafta boyunca (n=29)</li> <li>Plasebo - 16 hafta boyunca (n=30)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>16. haftada yanıt verenlerin oranı</li> <li>1, 4, 8, 12, 16. haftalarda semptom skorlarında (0-3,5 semptom) iyileşme</li> <li>1, 4, 8, 12, 16. haftalarda LK endoskopi skoru</li> <li>Yan etkiler</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>16. haftada tedaviye yanıt verenlerin anlamlı çoğunluğu MFNS kullanılmaktaydı</li> <li>16. haftada semptom skorları anlamlı olarak MF lehinedir</li> <li>16. haftada LK endoskopi skorları MFNS ile plasebo grupları arasında anlamlı bir farklılık göstermiştir</li> <li>Ciddi herhangi bir yan etki bildirilmemiştir. Spesifik olmayan şikayetler bakımından gruplar arasında fark bulunmamıştır</li> </ul>

Tablo 6.1.5.1. KRS'li hastaların tedavisinde kullanılan plaseboya karşı nazal kortikosteroidler (Devamı).

Çalışma	Yöntemler	Katılımcılar	Girişimler	Sonuçlar	Bulgular
Rotenberg 2011 <sup>83</sup>	ÇKPKRKÇ	64 NP'li KRS'li hasta (N-ERD), postoperatif değerlendirme (60'i analiz edilmiş)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Her burun deliği için 60 ml dozda 500 µg budesonid irrigasyonu - 52 hafta boyunca (toplam 1000 µg) (n=24)</li> <li>52 hafta boyunca her burun deliği için günlük 60 ml tuzlu su irrigasyonu ve günde iki kez budesonid 64 µg sprey (toplam 256 µg) (n=19)</li> <li>Tuzlu su ile irrigasyon - 52 hafta boyunca (n=21)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Yaşam kalitesi (6., 12. aylarda SNOT-21 [0-105])</li> <li>Endoskopi skoru (6., 12. aylarda LKES [0-12])</li> <li>BT skoru (6., 12. aylarda LM skoru [0-24])</li> <li>Gözle ilgili olaylar (6., 12. aylarda GİB)</li> <li>HPA aksı (6., 12. aylarda ACTH [normal/anormal])</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Her iki girişim grubu için de SNOT-21, LKES ve LM skor sonuçları 6 ve 12. aylarda farklı bulunmamıştır (anlamlılık için p&lt;0,0167 değeri tanımlanmış)</li> <li>Hem 6. hem de 12. aylarda GİB ve ACTH seviyelerinde farklılık bulunamamıştır</li> </ul>
Hansen 2010 <sup>78</sup>	ÇKPKRKÇ	20 NP'siz KRS'li, sinüs cerrahisi geçirmiş hasta	<ul style="list-style-type: none"> <li>İki yönlü ekshalasyon taşıyıcı sistemi ile FPNS 400 µg günde iki kez - 12 hafta boyunca (n=10)</li> <li>İki yönlü ekshalasyon taşıyıcı sistemi ile günde iki kez plasebo kullanımı - 12 hafta boyunca (n=10)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>12. haftada yanıt verenlerin oranı</li> <li>4, 8, 12. haftalarda semptom iyileşmesi</li> <li>4, 8, 12. haftalarda hastalığa özgü yaşam kalitesi (RSOM-31)</li> <li>4, 8, 12. haftalarda LK endoskopi skoru</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>12. haftada FP grubunda plasebo grubuna göre çok daha fazla semptom iyileşmesi bildirilmiştir</li> <li>8 ve 12. haftalarda kombine semptom skoru FP grubunda daha çok iyileşme göstermiştir</li> <li>12. haftada genel RSOM-31 skoru ve nazal alt ölçeği farklı değilken, 4 ve 8. haftalarda FP grubunda nazal alt ölçek anlamlı olarak iyileşmiştir</li> <li>Endoskopi skoru ödem açısından 4, 8, 12. haftalarda FP grubunda anlamlı şekilde iyileşirken, burun akıntısında değişiklik gözlenmemiştir</li> </ul>
Olsson 2010 <sup>77</sup>	ÇKPKRKÇ	68 NP'li KRS'li hasta, postoperatif değerlendirme	<ul style="list-style-type: none"> <li>Perioperatif günde iki kez 400 µg FPDN - 10 hafta boyunca (n=30)</li> <li>Perioperatif günde iki kez plasebo - 10 hafta boyunca (n=38)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sinüs cerrahisi sonrası 5. hafta sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi (SF-36, 0-100, 8 sağlık alanı)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sinüs cerrahisinden 5 hafta sonra toplam SF36 üzerinde hiçbir değişiklik bulunmamışken, zihinsel bileşen özeti ve 3 alanda FPDN grubunda anlamlı iyileşme gözlenmiştir</li> </ul>
Ehnage 2009 <sup>95</sup>	ÇKPKRKÇ	68 NP'li KRS'li hasta, postoperatif değerlendirme	<ul style="list-style-type: none"> <li>Perioperatif günde iki kez FPDN 400 µg - 10 hafta boyunca (n=100)</li> <li>Perioperatif günde iki kez plasebo - 10 hafta boyunca (n=47)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>10 ve 17. haftalarda semptom skorlarında (3 semptom ve her biri için 0-3 skor) iyileşme</li> <li>4, 6, 10, 17. haftalarda nazal polip skorları (0-3)</li> <li>Yan etkiler</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>10 ve 17. haftalarda semptomların iyileşmesi ve nazal polip skorunda azalma bakımından FP ile plasebo grupları arasında fark bulunmamıştır</li> <li>Yan etkiler arasında fark bulunmamıştır</li> </ul>
Jankowski 2009 <sup>99</sup>	ÇKPKRKÇ	245 NP'li KRS'li hasta, sinüs cerrahisi geçirmemiş	<ul style="list-style-type: none"> <li>8 ay boyunca 200 µg flutikazon dipropionat nazal sprey günde iki kez</li> <li>FP nazal sprey günde iki kez 200 µg 1 ay boyunca ve takibindeki 7 ay boyunca günde bir kez 200 µg FP NS - (n=83)</li> <li>2 ay boyunca plasebo sprey ve takibindeki 6 ay boyunca günde iki kez 200 µg FPNS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>4. haftada semptom skoru (0-3, 3 semptom) ve GAÖ skorunda iyileşme</li> <li>4. haftada polip skorunda (0-3) azalma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>4. haftada günlük 400 µg FPNS kullanımı plaseboya göre şu konularda daha çok etki göstermiştir:</li> <li>Üç semptomun yoğunluklarında azalma</li> <li>Polip küçülmesi</li> </ul>
Jorissen 2009 <sup>93</sup>	ÇKPKRKÇ	91 KRS'li hasta (%45'inde NP'li KRS), postoperatif değerlendirme	<ul style="list-style-type: none"> <li>Postoperatif 6 ay boyunca mometazon furoat nazal sprey 200 µg günde iki kez (n=46)</li> <li>6 ay boyunca postoperatif günde iki kez plasebo (n=45)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1, 2, 4, 6. aylarda semptom skorunda (4 semptom ve genel rahatsızlık, 0-10 GAÖ) iyileşme</li> <li>7., 14. günlerde ve 1, 2, 4, 6. aylarda endoskopi skoru (0-2, 8 özellik)</li> <li>Yan etkiler</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>6. ayda MF ve plasebo grupları arasında fark bulunamamıştır</li> <li>6. ayda endoskopi skorları iki grupta da azalmıştır (herhangi bir fark olmadan)</li> <li>MFNS ile plasebo arasında ciddi yan etkiler nadir olarak bulunmuştur (herhangi bir fark olmadan)</li> </ul>
Stjarne 2009 <sup>114</sup>	ÇKPKRKÇ	162 NP'li KRS'li hasta, postoperatif değerlendirme	<ul style="list-style-type: none"> <li>Postoperatif 8 hafta boyunca mometazon furoat nazal sprey 200 µg günde bir kez (n=80)</li> <li>Postoperatif 8 hafta boyunca plasebo (n=82)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>24. haftada polip rekürrensi için relaps zamanı</li> <li>Yan etkiler</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>24 haftalık takipte postoperatif 200 µg mometazon furoatın günlük kullanımıyla nazal poliplerin relapsı için geçen süre anlamlı olarak daha fazladır</li> <li>Yan etkilerin sıklığı mometazon ve plasebo grupları arasında benzer bulunmuştur</li> </ul>

Tablo 6.1.5.1. KRS'li hastaların tedavisinde kullanılan plaseboya karşı nazal kortikosteroidler (Devamı).

Çalışma	Yöntemler	Katılımcılar	Girişimler	Sonuçlar	Bulgular
Vlckova 2009 <sup>72</sup> Djupesland 2010 <sup>71</sup>	ÇKPKRKÇ	109 NP'li KRS'li hasta (%65 sinüs cerrahisi geçirmiş)	<ul style="list-style-type: none"> <li>İki yönlü bir ekshalasyon taşıma sistemi ile FP 400 µg günde iki kez - 12 hafta boyunca (n=54)</li> <li>Günde iki kez plasebo - 12 hafta boyunca (n=55)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>4, 8, 12. haftalarda yanıt verenlerin oranı</li> <li>4, 8, 12. haftalarda polip skorunda (0-3) azalma</li> <li>Yan etkiler</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>4, 8, 12. haftalarda yanıt verenlerin çoğu anlamlı olarak FP grubundadır</li> <li>4, 8, 12. haftalarda FP grubunda polip skorunda anlamlı şekilde daha fazla azalma gözlenmiştir</li> <li>Ciddi yan etki bildirilmemiştir. FP ile tedavi edilen deneklerin %11'inde epistaksis görülürken, plasebo grubunda hiç gözlenmemiştir. Sabah plazma kortizol konsantrasyonları değişmemiştir.</li> </ul>
Stjarne 2006a <sup>104</sup>	ÇKPKRKÇ	274 NP'li KRS'li hasta, sinüs cerrahisi durumu belirtilmemiş	<ul style="list-style-type: none"> <li>MFNS 200 µg günde bir kez - 16 hafta boyunca (n=94)</li> <li>MFNS 200 µg günde iki kez - 16 hafta boyunca (n=93)</li> <li>Plasebo - 16 hafta boyunca (n=87)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1, 2, 3, 4. aylarda semptom skorunda (0-3, 4 semptom) iyileşme</li> <li>1, 2, 3, 4. aylarda polip skorunda (0-3) azalma</li> <li>Yan etkiler</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>4. ayda MF'nin hem günde bir kez hem günde iki kez dozları nazal obstrüksiyon skorları ve anterior rinorede daha fazla iyileşme sağlamıştır. 4. haftada sadece günde iki kez dozu postnazal akıntıyı iyileştirmiştir. Koku ve tat için anlamlı fark yok</li> <li>4. ayda MF, bilateral polip derecesinde plaseboyla karşılaştırıldığında anlamlı azalma sağlamıştır</li> <li>Çoğu yan etki 3 grupta da hafif veya orta şiddetlidir</li> </ul>
Stjarne 2006b <sup>80</sup>	ÇKPKRKÇ	298 NP'li KRS'li hasta (%26 sinüs cerrahisi geçirmiş)	<ul style="list-style-type: none"> <li>MFNS 200 µg günde bir kez - 16 hafta boyunca (n=153)</li> <li>Plasebo - 16 hafta boyunca (n=145)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>16. haftada yanıt verenlerin oranı</li> <li>12, 16. haftalarda semptom skorunda iyileşme</li> <li>12, 16. haftalarda polip skorunda (0-3) azalma</li> <li>12, 16. haftalarda yaşam kalitesi (4 öge, 2 öge için 1-3 ve 2 öge için 0-3)</li> <li>Yan etkiler</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>16. haftada iyileşen hastalarda MFNS ile tedavi edilen hasta grubunda, plasebo ile karşılaştırıldığında burun tıkanıklığı, rinore ve koku duyusu bakımından daha yüksek bir oranda iyileşen hasta vardır</li> <li>16. haftada polip küçülmesi MFNS lehinedir</li> <li>16. haftada MFNS burun solunumu, günlük aktivite ve uyku bozuklukları bakımından yaşam kalitesini iyileştirmiştir</li> <li>Yan etkilerin çoğu, gruplar arasında fark olmaksızın hafif veya orta şiddettedir</li> </ul>
Aukema 2005 <sup>110</sup>	ÇKPKRKÇ	54 NP'li KRS'li hasta (%83 sinüs cerrahisi geçirmiş)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Günde 400 µg FPDN - 12 hafta boyunca</li> <li>Plasebo burun damlası - 12 hafta boyunca (n=27)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>12. haftada yanıt verenlerin oranı</li> <li>2, 6, 12. haftalarda semptom skoru (GAÖ 0-10)</li> <li>2, 6, 12. haftalarda GAÖ kullanarak endoskopi ile polip hacmi hesaplama</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>12. haftada cerrahiye gerek kalmadan yanıt verenlerin sayısı FPNS ile tedavi edilenlerde plasebo ile karşılaştırıldığında daha fazladır</li> <li>6, 12. haftalarda FPNS grubunda burun tıkanıklığı skorları anlamlı olarak daha düşüktür</li> <li>12. haftada polip hacmi FPNS grubunda anlamlı olarak azalmıştır</li> </ul>
Rowe-Jones 2005 <sup>92</sup>	ÇKPKRKÇ	109 KRS'li hasta (%71 NP'li KRS), postoperatif değerlendirme	<ul style="list-style-type: none"> <li>Postoperatif FPNS 200 µg günde iki kez - 6 hafta boyunca (n=55)</li> <li>Postoperatif plasebo sprey - 6 hafta boyunca (n=54)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>6. hafta ve 1, 2, 3, 4, 5. yıllarda semptom skorunda (GAÖ, 6 semptom) iyileşme</li> <li>6. hafta ve 1, 2, 3, 4, 5. yıllarda polip skorunda (0-2) azalma</li> <li>6. hafta ve 1, 2, 3, 4, 5. yıllarda LK endoskopi skoru</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>5. yılda FPNS grubunda "Genel olarak nasıl hissediyorsunuz" GAÖ'sü anlamlı olarak daha iyiye toplam GAÖ farklı değildir</li> <li>1. yılda polip skoru FPNS grubunda anlamlı olarak daha iyiye, 5. yılda fark gözlenmemiştir</li> <li>1 ve 5. yıllarda endoskopik ödem ve akıntı skorları bakımından fark bulunmamıştır</li> </ul>
Small 2005 <sup>103</sup>	ÇKPKRKÇ	354 NP'li KRS'li hasta, sinüs cerrahisi durumları belirtilmemiş	<ul style="list-style-type: none"> <li>MFNS 200 µg günde bir kez - 16 hafta boyunca (n=115)</li> <li>MFNS 200 µg günde iki kez - 16 hafta boyunca (n=122)</li> <li>Plasebo - 16 hafta boyunca (n=117)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>8. gün ve 1, 2, 3, 4. aylarda semptom skorunda (0-3, 4) iyileşme</li> <li>8. gün ve 1, 2, 3, 4. aylarda polip skorunda (0-3) azalma</li> <li>Yan etkiler</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1, 2, 3, 4. aylarda MF, burun tıkanıklığı, koku kaybı, anterior rinore ve postnazal akıntıyı anlamlı olarak iyileştirmiştir</li> <li>4. ayda polip derecesindeki iyileşme MF grubunda daha iyidir</li> <li>Çoğu yan etki üç grup arasında fark gözetmeksizin hafif veya orta şiddetli olup, 24-saatlik idrardaki serbest kortizol bakımından gruplar arasında fark gözlenmemiştir</li> </ul>

Tablo 6.1.5.1. KRS'li hastaların tedavisinde kullanılan plaseboya karşı nazal kortikosteroidler (Devamı).

Çalışma	Yöntemler	Katılımcılar	Girişimler	Sonuçlar	Bulgular
Dijkstra 2004 <sup>111</sup>	ÇKPKRKÇ	162 KRS'li hasta (%42'sinde NP'li KRS), postoperatif değerlendirme	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Postoperatif FPNS 400 µg günde iki kez - 1 yıl boyunca (n=53)</li> <li>• Postoperatif FPNS 800 µg günde iki kez - 1 yıl boyunca (n=53)</li> <li>• Postoperatif plasebo günde iki kez - 1 yıl boyunca (n=56)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1. yılda rekürrens gösteren hastaların sayısı</li> <li>• Yan etkiler</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gruplar arasında hastalık rekürrensi bakımından fark görülmemiştir</li> <li>• FP, ANS ve plasebo grupları arasında epistaksis insidansı benzerdir</li> </ul>
Lund 2004 <sup>112</sup>	ÇKPKRKÇ	167 NP'siz KRS, sinüs cerrahisi geçirmemiş	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Budesonid nazal sprey 128 µg günde iki kez - 20 hafta boyunca (n=81)</li> <li>• Plasebo - 20 hafta boyunca (n=86)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 20. haftada yanıt verenlerin oranı</li> <li>• 20. haftada hastalığa özgü yaşam kalitesi (KSA)</li> <li>• 20. haftada semptom skorunda (0-3, 4 semptom) iyileşme</li> <li>• Yan etkiler</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 20. haftada, yanıt verenlerin çoğunluğu plasebo ile karşılaştırıldığında budesonid lehinedir</li> <li>• 20. haftada, KSA gruplar arasında farklı değildir</li> <li>• 20. haftada BUD, kombine semptom skorunu plasebo ile karşılaştırıldığında daha çok iyileştirmiştir</li> <li>• Bildirilen ciddi bir yan etki olmamakla beraber, küçük yan etkiler gruplar arasında farklı değildir</li> </ul>
Gulati 2001 <sup>859</sup>	ÇKPKRKÇ	63 NP'li KRS'li hasta, postoperatif değerlendirme	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Postoperatif budesonid nazal sprey 400 µg/gün - 12 hafta boyunca (n=38)</li> <li>• Postoperatif tuzlu su nazal sprey - 12 hafta boyunca (n=25)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 12. haftada yanıt verenlerin oranı</li> <li>• 12. haftada semptom iyileşmesi (4 semptom)</li> <li>• 12. haftada polip rekürrensi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 12. haftada, budesonid grubunda semptom iyileşmesi bakımından tedaviye yanıt veren daha çok hasta bulunmakla beraber, bu durum rinore ve hapşırma için daha anlamlıdır</li> <li>• 12. haftada, budesonid ile tedavi edilmiş hastalarda daha düşük polip rekürrensi gözlenmiştir</li> </ul>
Jankowski 2001 <sup>98</sup>	ÇKPKRKÇ	183 NP'li KRS'li hasta, hepsi sinüs cerrahisi geçirmiş	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Budesonid nazal sprey 128 µg/gün - 8 hafta boyunca (n=48)</li> <li>• Budesonid nazal sprey 128 µg günde iki kez - 8 hafta boyunca (n=48)</li> <li>• Budesonid nazal sprey 256 µg/gün - 8 hafta boyunca (n=42)</li> <li>• Plasebo sprey - 8 hafta boyunca (n=45)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 4, 8. haftalarda semptom iyileşme skorundaki (0-4, 4 semptom) iyileşmeler</li> <li>• 4, 8. haftada polip skorunda (0-3) azalma</li> <li>• Yan etkiler</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 4, 8. haftalarda, budesonid ile tedavi edilen hastaların kombine semptom skorlarında daha anlamlı iyileşme gözlenmiştir</li> <li>• 4, 8. haftalarda, budesonid nazal spreyinin (her uygulama şeklinde) polip boyutunu anlamlı olarak azalttığı gözlenmiştir</li> <li>• Budesonid nazal sprey iyi tolere edilmiştir. Bununla birlikte, kan ile lekelenmiş nazal sekresyonlar yan etki olarak sıklıkla bildirilmiştir</li> </ul>
Parikh 2001 <sup>91</sup>	ÇKPKRKÇ	22 KRS'li hasta (%18'inde NP'li KRS), >%50'de geçirilmiş sinüs cerrahisi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FPNS 200 µg günde iki kez - 8 hafta boyunca (n=9)</li> <li>• Plasebo - 8 hafta boyunca (n=13)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 8. haftada semptom skorundaki (0-3,4 semptom) iyileşme</li> <li>• 8. haftada LK endoskopi skoru</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FP ve plasebo arasında semptomlar ve endoskopi skorları açısından fark bulunamamıştır</li> </ul>
Filiaci 2000 <sup>96</sup>	ÇKPKRKÇ	157 NP'li KRS'li hasta, %41 sinüs cerrahisi geçirmiş	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Budesonid turbuhaler 140 µg günde iki kez - 8 hafta boyunca (n=39)</li> <li>• Budesonid turbuhaler 280 µg günde bir kez - 8 hafta boyunca (n=40)</li> <li>• Budesonid turbuhaler 140 µg günde bir kez - 8 hafta boyunca (n=41)</li> <li>• Plasebo - 8 hafta boyunca (n=37)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 8. haftada yanıt verenlerin oranı</li> <li>• 8. haftada semptom skorundaki (GAÖ, 9 semptom) iyileşme</li> <li>• 8. haftada polip skorunda (0-40) azalma</li> <li>• Yan etkiler</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 8. haftada, budesonid alan hastalarda (%70) semptomların büyük çaplı kontrolü plasebo (%45) ile karşılaştırıldığında anlamlı bir şekilde üstün bulunmuştur.</li> <li>• 8. haftada, total polip skorundaki ortalama azalma ilk sırada günde iki kez 140 µg budesonid alan grupta ve ikinci olarak plasebo grubunda daha fazla bulunmuştur</li> <li>• Budesonid iyi tolere edilmiş ve yan etki bildiren hastaların oranı dört tedavi grubunda da benzer bulunmuştur</li> </ul>

Tablo 6.1.5.1. KRS'li hastaların tedavisinde kullanılan plaseboya karşı nazal kortikosteroidler (Devamı).

Çalışma	Yöntemler	Katılımcılar	Girişimler	Sonuçlar	Bulgular
Keith 2000 <sup>100</sup>	ÇKPKRKÇ	104 NP'li KRS'li hasta, %69 sinüs cerrahisi geçirmiş	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FPNS 400 µg/gün - 12 hafta boyunca (n=52)</li> <li>• Plasebo - 12 hafta boyunca (n=52)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 12. haftada yanıt verenlerin oranı</li> <li>• 4, 8, 12. haftalarda semptom skorundaki (0-3; burun tıkanıklığı, genel rinit, koku alma) iyileşme</li> <li>• 12. haftada polip skorunda (0-3) azalma</li> <li>• Yan etkiler</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 12. haftada yanıt verenlerin sayısı FP nazal sprey kullanan hastalarda burun tıkanıklığı semptomu için plasebo ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur</li> <li>• 12. haftada semptom skorundaki azalma, burun tıkanıklığı ve genel rinit semptomları için FP nazal sprey grubunda daha anlamlı olmakla beraber, koku alma skoru için anlamlı değildir</li> <li>• 12. haftada polip boyutundaki azalma bakımından tedaviye yanıt verenlerin sayısı istatistik olarak anlamlı değildir</li> <li>• Ciddi bir yan etki gözlenmemiştir. FPNS grubunda daha fazla epistaksis bildirilmiş (%19'a karşılık %4). Hiçbir katılımcının serum kortizol seviyesi eşik değerinin altına düşmemiştir</li> </ul>
Pentilla 2000 <sup>102</sup>	ÇKPKRKÇ	142 NP'li KRS'li hasta, %71 sinüs cerrahisi geçirmiş	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FPNS 400 µg günde bir kez - 12 hafta boyunca (n=48)</li> <li>• FPNS 400 µg günde iki kez - 12 hafta boyunca (n=47)</li> <li>• Plasebo - 12 hafta boyunca (n=47)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 12. haftada yanıt verenlerin oranı</li> <li>• 4, 8, 12. haftalarda semptom skorundaki (0-3; burun tıkanıklığı ve genel rinit) iyileşme</li> <li>• 4, 8, 12. haftada polip skorunda (0-3) azalma</li> <li>• Yan etkiler</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 12. haftada yanıt verenlerin büyük çoğunluğu anlamlı olarak FPNS lehinedir</li> <li>• 12. haftada burun tıkanıklığı bakımından FP nazal spreyin iki dozunda da plaseboyla karşılaştırıldığında anlamlı iyileşmeler gözlenmiş, ancak genel rinit bakımından sadece FPNS 400 µg günde bir kez grubunda anlamlı iyileşme gözlenmiştir</li> <li>• 4, 8, 12. haftalarda polip boyutu 400 µg günde iki kez FP nazal sprey ile anlamlı olarak azalmıştır</li> <li>• Ciddi bir yan etki veya gruplar arasında yan etki bakımından bir fark gözlenmemiştir</li> </ul>
Holmstrom 1999 <sup>97</sup>	ÇKPKRKÇ	100 NP'li KRS'li hasta, sinüs cerrahisi geçirmemiş	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FPNS 400 µg/gün - 12 hafta boyunca (n=49)</li> <li>• Plasebo sprey - 12 hafta boyunca (n=51)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 12. haftada yanıt verenlerin oranı</li> <li>• 26. haftada polip skorunda (0-3) azalma</li> <li>• Yan etkiler</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 26. haftada FP'de polip skorunda azalma bakımından plasebo ile karşılaştırıldığında daha yüksek sayıda tedaviye yanıt veren bulunmuştur</li> <li>• Ciddi bir yan etki bildirilmemiştir</li> </ul>
Lund 1998 <sup>79</sup>	ÇKPKRKÇ	29 NP'li KRS'li hasta, %66 sinüs cerrahisi geçirmiş	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FPNS 200 µg günde iki kez - 12 hafta boyunca (n=10)</li> <li>• Beklometazon dipropionat 200 µg günde iki kez - 12 hafta boyunca (n=10)</li> <li>• Plasebo - 12 hafta boyunca (n=9)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 12. haftada semptom skorundaki (0-4,4 semptom) iyileşme</li> <li>• 12. haftada polip skorunda (0-3) azalma</li> <li>• Yan etkiler</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 12. haftada genel semptom skoru iki tedavi grubu için de düşük olmakla beraber plasebo ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılığa ulaşamamıştır</li> <li>• 12. haftada polip skorunda azalma FP ANS grubunda daha anlamlı iken beklometazon grubu için anlamlı değildir</li> <li>• Ciddi yan etki veya ilaçla ilişkili yan etki bulunmamıştır</li> </ul>
Tos 1998 <sup>69</sup>	ÇKPKRKÇ	138 NP'li KRS'li hasta, hepsi sinüs cerrahisi geçirmiş	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Budesonid aqua sprey 128 µg günde iki kez - 6 hafta boyunca (n=46)</li> <li>• Budesonid turbuhaler 200 µg günde iki kez - 6 hafta boyunca (n=23)</li> <li>• Plasebo aqua sprey - 6 hafta boyunca (n=24)</li> <li>• Plasebo turbuhaler - 6 hafta boyunca (n=23)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 6. haftada yanıt verenlerin oranı</li> <li>• 6. haftada semptom skorundaki (0-3,3 semptom) iyileşme</li> <li>• 6. haftada polip skorunda (0-3) azalma</li> <li>• Yan etkiler</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 6 hafta tedaviden sonra yanıt verenlerin oranı aqua ve turbuhaler ile tedavi edilen gruplar arasında anlamlı olarak farklı değildir</li> <li>• 6. haftada budesonid aqua spreyi turbuhaler ile karşılaştırıldığında, burun tıkanıklığı, burun akıntısı ve hapşırma semptomları açısından anlamlı olarak daha üstün bir etkinlik göstermiştir</li> <li>• 6. haftada aqua ve turbuhaler arasında polip boyutundan azalma bakımından istatistiksel bir fark gözlenmemiştir</li> <li>• Ciddi bir yan etki bildirilmemiştir</li> </ul>

Tablo 6.1.5.1. KRS'li hastaların tedavisinde kullanılan plaseboya karşı nazal kortikosteroidler (Devamı).

Çalışma	Yöntemler	Katılımcılar	Girişimler	Sonuçlar	Bulgular
Holmberg 1997 <sup>109</sup>	ÇKPKRKÇ	55 NP'li KRS'li hasta, hepsi sinüs cerrahisi geçirmiş	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FPNS 400 µg/gün - 26 hafta boyunca (n=15)</li> <li>• Beklometazon dipropionat sulu nazal spreyi - 26 hafta boyunca (n=16)</li> <li>• Plasebo nazal sprey (n=11)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 26. haftada yanıt verenlerin oranı</li> <li>• 4, 8, 26, 38. haftalarda semptom iyileşmesi (0-3,5 semptom) iyileşme</li> <li>• 4, 8, 26, 28. haftalarda polip skorunda (0-4) azalma</li> <li>• Yan etkiler</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 26. haftada kortikosteroid grubunda semptom iyileşmesi bakımından daha yüksek sayıda yanıt veren bulunmuş olmakla beraber, bu durum sadece beklometazon için anlamlıdır</li> <li>• 26. haftada semptom skorundaki iyileşme sadece beklometazon için anlamlı olarak fazla bulunmuştur</li> <li>• 26. haftada polip boyutundaki azalma sadece beklometazon için istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur</li> <li>• İlaçla ilişkili bir yan etki olarak epistaksis bildirilmiş olup ciddi bir yan etki yaşanmamıştır</li> </ul>
Lildholdt 1995 <sup>101</sup>	ÇKPKRKÇ	126 NP'li KRS'li hasta, sinüs cerrahisi durumları belirtilmemiş	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Budesonid turbuhaler 200 µg günde iki kez - 4 hafta boyunca</li> <li>• Budesonid turbuhaler 400 µg günde iki kez - 4 hafta boyunca</li> <li>• Plasebo - 4 hafta boyunca</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 4. haftada yanıt verenlerin oranı</li> <li>• 4. haftada semptom skorundaki (0-3,3 semptom) iyileşme</li> <li>• 4. haftada polip skorunda (0-3) azalma</li> <li>• Yan etkiler</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 4. haftada yanıt verenlerin büyük çoğunluğu anlamlı olarak budesonid lehinedir</li> <li>• 4. haftada semptom ve polip skorlarında budesonid grubunda anlamlı iyileşme gözlenmiştir</li> <li>• Ciddi bir yan etki bildirilmemiştir</li> </ul>
Johansen 1993 <sup>70</sup>	ÇKPKRKÇ	86 NP'li KRS'li hasta, sinüs cerrahisi durumları belirtilmemiş	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Budesonid nazal sprey 100 µg günde iki kez - 3 ay boyunca</li> <li>• Budesonid aerosol 100 µg günde iki kez - 3 ay boyunca</li> <li>• Plasebo - 3 ay boyunca</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 12. haftaya kadar haftalık semptom skorundaki (0-3,4 semptom) iyileşme</li> <li>• 4, 8, 12. haftalarda polip skorunda (0-3) azalma</li> <li>• Yan etkiler</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 4. haftada BUD spreyive aerosol küçük ve orta boyuttaki polip semptomları üzerinde anlamlı olarak etkili bulunmuştur</li> <li>• 4, 8, 12. haftalarda BUD polip boyutunu anlamlı derecede küçültmüştür</li> <li>• Gruplar arasında fark olmaksızın az miktarda yan etki bildirilmiştir</li> </ul>
Qvarnberg 1992 <sup>968</sup>	ÇKPKRKÇ	40 NP'siz KRS'li hasta, hepsi sinüs cerrahisi geçirmiş	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Budesonid aerosol 200 µg günde iki kez - 12 hafta boyunca (n=20)</li> <li>• Plasebo - 12 hafta boyunca (n=20)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 12. haftada yanıt verenlerin oranı</li> <li>• 1, 2, 12. haftalarda semptom skorundaki (0-3,4 semptom) iyileşme</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 12. haftada yanıt verenlerin sayısında fark gözlenmemiştir</li> <li>• 12. haftada fasiyal ağrı ve hassasiyet budesonid tarafından anlamlı olarak iyileştirilirken; burun tıkanıklığı, burun akıntısı ve postnazal akıntıda anlamlı değişiklik gözlenmemiştir</li> </ul>
Ruhno 1990 <sup>113</sup>	ÇKPKRKÇ	36 NP'li KRS'li hasta, geçirilmiş sinüs cerrahisi durumları net değil	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Budesonid sprey 400 µg günde iki kez - 4 hafta boyunca (n=18)</li> <li>• Plasebo sprey - 4 hafta boyunca (n=18)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 4. haftada semptom skorundaki (0-4, 6 semptom) iyileşme</li> <li>• Yan etkiler</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 4. haftada tedavinin ortalama semptom skoru üzerindeki etkisi, anlamlı bulunmamıştır, sadece tıkanıklıkta iyileşme budesonid lehine anlamlı bulunmuştur</li> <li>• Ciddi bir yan etki bildirilmemiştir</li> </ul>

**ACTH**, Adrenokortikotropik Hormon; **BUD**, Budesonid; **KSA**, Kronik Sinüzit Anketi; **NP'siz KRS**, nazal polipsiz rinosinüzit **NP'li KRS**, nazal polipli rinosinüzit; **ÇKPKRKÇ**, çift kör plasebo kontrollü randomize kontrollü çalışma; **FPND**, Flutikazon Propionat Burun Damlası; **FPNS**, Flutikazon Propionat Nazal Sprey; **HPA**, Hipotalamik-pitüiter adrenal; **GİB**, göz içi basınç; **LK**, Lund-Kennedy; **LKES**, Lund-Kennedy endoskopi skorlama; **LM**, Lund Mackay; **MFNS**, Mometazon furoat nazal sprey; **N-ERD**, NSAİİ ile alevlenen havayolu hastalığı; **RSSÖ-31**, Rinosinüzit Sonuç Ölçütü-31; **RSEE**, Rinosinüzit Engellilik Endeksi; **SNOT**, Sinonazal Sonuç Testi.

### 6.1.5.2. Nazal kortikosteroidlerin KRS'li hastalarda yaşam kalitesi (YK) üzerindeki etkisi

Yaşam kalitesini (YK) değerlendiren on iki çalışma vardır.<sup>73-80,67,81,82,83</sup> 12 çalışmanın 10'u hastalığa özgü yaşam kalitesini<sup>73-75,78-80,67,81,82,83</sup> ve iki çalışma sağlıklıla ilişkili genel yaşam kalitesini değerlendirmiştir.<sup>76,77</sup> Kullanılan hastalığa özgü yaşam kalitesi anketleri; Sinonazal Sonuç Testi-22 (SNOT-22),<sup>73-75,67,81,82,83</sup> Rinosinüzit Sonuç Ölçütü (RSSO-31),<sup>78,82</sup> Kronik Sinüzit Anketi (KSA),<sup>79</sup> Rinosinüzit Engellilik Endeksi<sup>82</sup> ve araştırmacılar tarafından tasarlanan bir ankettir.<sup>80</sup>

### Nazal kortikosteroidlerin KRS'li hastalarda, hastalığa özgü ve genel YK üzerinde olumlu bir etkisi vardır.

Sinonazal Sonuç Testi-22'yi değerlendiren çalışmalar, değerlendirilen tedavi süresi oldukça farklı olmasına rağmen (dört hafta<sup>74</sup> ile 24 hafta<sup>73</sup> arasında) bir meta analizde birleştirilmiştir. Meta analiz, hastalığa özgü yaşam kalitesinin geliştirilmesinde plaseboya göre nazal kortikosteroidleri tercih etmiştir (OF-5.46, %95 GA-8,08 ile -2,84 arası, p<0,001; 6 RKÇ, n=715; Şekil 6.1.5.1). İstatistiksel olarak anlamlı olmasına rağmen, %95 GA

-8,08 ile -2,84 arası olan 5,46 etki büyüklüğü 8,9 MCID'den (minimal klinik olarak önemli değişim) daha küçüktür ve klinik olarak önemli olmayabilir.<sup>84</sup> Genel YK SF-36 ile ölçüldüğünde, nazal kortikosteroidler zihinsel alt ölçeği beş haftada anlamlı ölçüde iyileştirmiş, ancak fiziksel alt ölçeği önemli ölçüde iyileştirmemiştir.<sup>77</sup> Ancak, Genel İyi Durum Planı ile psikolojik sağlık ölçüldüğünde, nazal kortikosteroidler ile plasebo arasında genel YK'deki gelişme farklı değildi.<sup>76</sup>

### 6.1.5.3. Nazal kortikosteroidlerin KRS'li hastalarda semptomlar üzerindeki etkisi

Semptomları değerlendiren 18 çalışma, bir meta-analizde birleştirilebilirdi (Şekil 6.1.5.2-6.1.5.3). Meta-analiz, hem semptom skoru [SOF-0,63, %95 güven aralığı (GA) -0,89 ile -0,37 arası,  $p < 0,01$ ; 12 randomize kontrollü çalışma (RKÇ),  $n=1690$ ; Şekil 6.1.5.2] hem de yanıt verenlerin oranı için semptomlardaki iyileşmede, nazal kortikosteroidlerin plaseboya göre üstünlüğünü onaylamıştır (RR 0,66, %95 GA 0,59 ile 0,73 arası,  $p < 0,01$ ; 12 RKÇ,  $n=1.646$ ; Şekil 6.1.5.3).

KRS alt tipi ile alt grup analizi yapıldığında, nazal kortikosteroidlerin semptom skoru iyileşmesindeki yararlı etkilerinin büyüklüğü polipli hastalarda (SOF-0,93, %95 GA -1,43 ile -0,44 arası,  $p < 0,01$ ; 6 RKÇ,  $n=1096$ ), nazal polip olmayan hastalara (SOF-0,30, %95 GA -0,46 ile -0,14 arası,  $p < 0,01$ ; 6 RKÇ,  $n=594$ ; Şekil 6.1.5.4) göre anlamlı şekilde daha yüksekti ( $p < 0,01$ ), fakat yanıt verenlerin oranı benzerdi (Şekil 6.1.5.5). Daha önce sinüs cerrahisi uygulanan hastalar, sinüs cerrahisi uygulanmayan hastalarla semptom skorlarında ve yanıt verenlerin oranı açısından benzer değişiklik gösterdi (RR 0,63, %95 GA 0,47 ile 0,84,  $p < 0,01$ ; 5 RKÇ,  $n=298$ 'e karşı RR 0,67, %95 GA 0,59 ile 0,77 arası,  $p < 0,01$ ; 6 RKÇ,  $n=1.264$ ; Şekil 6.1.5.6).

### 6.1.5.4. Rejimler çalışmaları arasında çeşitlilik göstermiştir

Kortikosteroid tipinin semptomlar üzerindeki etkisi değerlendirildiğinde, semptomların iyileşmesindeki yararlılıklar, fark olmadan tüm tiplerde bulundu. Semptom skorlarının azaltılmasındaki yararlı etkiler, kortikosteroid tipleri arasında fark olmaksızın plaseboya göre flutikazon propionat (SOF-0,50; %95 GA [-0,76, -0,23]), budesonid (SOF-1,35; %95 GA [-2,60, -0,11]) ve mometazon furoatı (SOF-0,37; %95 GA [-0,53, -0,22]) anlamlı ölçüde desteklemiştir ( $p=0,24$ ) (Şekil 6.1.5.7).

Çalışmalar arasında kortikosteroid dozları değişiklik göstermiştir. Genel olarak, nazal kortikosteroidler, iki kat artırılan rinit dozlarından daha yüksek olmayan dozlarda uygulanmıştır. Bununla birlikte, daha yüksek dozlar veren çalışmalar vardı (örn. flutikazon propionat günlük  $> 400 \mu\text{g}$ ; budesonid günlük  $> 512 \mu\text{g}$ ; mometazon furoat günlük  $> 400 \mu\text{g}$ ).<sup>72,73,78,85</sup> KRS hastalarında farklı nazal steroid dozlarının plaseboya kıyasla semptomlar üzerindeki etkisi değerlendirildiğinde, daha yüksek dozlar veren çalışmaların alt grubunda normal dozlardan (SOF-0,35; % 95 GA [-0,50, -0,20]) daha büyük etkilere yönelik bir eğilim vardı (SOF-1,20; %95 GA [-2,06, -0,33]). Ancak bu fark, istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0,06$ ) (Şekil 6.1.5.8).

*Nazal kortikosteroidlerle uzun süreli tedavi, KRS'li hastalarda etkili ve güvenlidir.*

Tedavi süresi çalışmalarda dört haftadan 52 haftaya kadar değişiklik göstermiştir. Bu incelemeye dahil edilen 42 çalışma arasında, 12 haftadan daha kısa bir süre nazal kortikosteroid verilen 13 çalışma ve 52 hafta boyunca nazal kortikosteroid verilen üç çalışma vardı. Nazal kortikosteroidler, KRS'nin kronik inflamatuvar sürecini kontrol etmeyi amaçladığından, genel olarak 12 hafta veya daha uzun bir süre uygulanır. Bununla birlikte, nazal steroid tedavi süresinin plaseboya kıyasla KRS hastalarında semptomlar üzerindeki etkisi değerlendirildiğinde, semptomlarda (SOF-1,42; %95 GA [-2,70, -0,14]'e karşı SOF-0,39; %95 GA [-0,52, -0,26]),  $p=0,12$ ) ve yanıt verenlerin oranında (RR 0,63; %95 GA [0,51, 0,77]'e karşı RR 0,64; %95 GA [0,55, 0,75]),  $p=0,84$ ),  $< 12$  hafta ile  $\geq 12$  haftalık tedavi süresi arasında fark yoktu.

### 6.1.5.5. Uygulama yöntemleri

Cihazlar, semptom skorundaki iyileşmede nazal kortikosteroidlerin plasebodan daha fazla yararlı etkilerini etkiler.

Bir çalışma turbuhaler (SOF-1,06, %95 GA -1,58 ile -0,55 arası,  $p < 0,01$ ; 1 RKÇ,  $n=47$ ), çift yönlü ekshalasyon cihazı (SOF-0,68, %95 GA -0,92 ile -0,44 arası,  $p < 0,01$ ; 3 RKÇ,  $n=285$ ) ve burun spreyi (SOF-0,30, %95 GA -0,41 ile -0,19 arası,  $p < 0,01$ ; 7 RKÇ,  $n=1281$ ) ile rapor bildirmiş, diğer bir çalışma, bir nebulizör yoluyla uygulamayı raporlamış ve en büyük etkiyi (SOF-2,79, %95 GA -3,53 ile -2,05 arası,  $p < 0,001$ ; 1 RKÇ,  $n=57$ ) göstermiştir (Şekil 6.1.5.9). Burun damlası kullanılan çalışmalardan elde edilen veriler havuzlanamamıştır. Farklılıklar hem üç alt grup karşılaştırması hem de çift karşılaştırması için istatistiksel olarak anlamlıdır (tüm karşılaştırmalar için  $p < 0,01$ ). Ancak, yanıt verenlerin oranında alt gruplar arasında fark yoktu. Dört çalışma, nazal kortikosteroidlerin direkt olarak farklı uygulama yöntemlerini karşılaştırmıştır (Tablo 6.1.5.2.). Kortikosteroid burun spreyi; kortikosteroid burun damlaları,<sup>68</sup> kortikosteroid irrigasyonu,<sup>67</sup> kortikosteroid aerosol<sup>70</sup> ve kortikosteroid turbuhaler<sup>69</sup> ile karşılaştırılmıştır. Veriler kortikosteroid spreyden daha fazla kortikosteroid damlalarını ve kortikosteroid burun irrigasyonunu desteklemiştir. Demirel ve ark.,<sup>68</sup> günde iki kez  $100 \mu\text{g}$  sulu burun spreyi şeklinde flutikazon propionat veya 12 hafta boyunca günde bir veya iki kez  $400 \mu\text{g}$  burun damlası kullanmak üzere NP'li KRS'li 34 hastayı randomize ettiler ve kortikosteroid verilmesinin nazal polip boyutu azalmasında ve semptomları iyileştirmede en büyük etkiyi sağladığını buldular. Harvey ve ark., ameliyat sonrası 44 KRS hastasına sprey ya da irrigasyon ile uygulanan 2 mg mometazon vererek çift kör, plasebo kontrollü, randomize bir çalışma yaptılar.<sup>67</sup> Nazal blokaj, drenaj, toplam görsel analog ölçek, endoskopi skoru ve radyolojik skorda kortikosteroid nazal irrigasyon grubu 12 ayda kortikosteroid sprey grubundan daha fazla iyileşme gösterdi.

Nazal kortikosteroid irrigasyon, sinüs mukozası üzerinde kortikosteroid maruziyetini arttırmayı amaçlayan alternatif bir uygulama yöntemidir. Harvey ve ark., nazal irrigasyon ve suda çözünür iyotlu radyo-opak kontrast maddesi ile burun spreyi sonrası 10 kadavra başındaki toplam paranasal sinüs dağılımını araştırdı. Kör tarama değerlendirmesi, netipot ve sıkma şişesi ile burun irrigasyonu tarafından toplam sinüs dağılımının, basınçlı spreye göre önemli ölçüde daha fazla olduğunu göstermiştir.<sup>86</sup> Nazal irrigasyon sırasında sıvı dinamiklerini tanımlamak için yapılan bir insan çalışması aynı grup tarafından yürütüldüğünde,

veriler 240 mL irrigasyonlar için sinüs mukozasının sıvının yaklaşık %2,5 veya 5,8 mL tutulumuna maruz kaldığını ortaya koymuştur.<sup>87</sup> Ek olarak, bu iki çalışma endoskopik sinüs ameliyatının sıvı dağılışı üzerindeki etkisini de değerlendirmiş ve sinüs ameliyatının nazal solüsyonların uygulanmasını büyük ölçüde arttırdığını göstermiştir. Nazal irrigasyon ile kortikosteroid verilmesi, farmasötik uygulama sağlayan genel terapötik hedeflere ulaşmasının yanı sıra, eş zamanlı olarak mekanik lavaj sağlar ve mukus, inflamatuvar ürünler ve bakteri/biyofilmlerin mekanik olarak uzaklaştırılmasını artırır.<sup>87</sup>

Nazal kortikosteroid irrigasyonunun kontrolle kıyaslandığında etkilerini değerlendirmek için dört RKÇ tanımlanmıştır (Tablo 6.1.5.3): Üç çift kör<sup>67,81,83</sup> ve bir tek kör randomize kontrollü çalışma.<sup>82</sup> Toplam dört RKÇ'nin birinde NP'li KRS'li hastalar üzerinde çalışılmış,<sup>82</sup> bir çalışmada çoğunluğu NP'siz KRS'li karışık bir KRS popülasyonu ile çalışılmış,<sup>81</sup> bir çalışmada çoğunluğu NP'li KRS'li karışık bir KRS popülasyonu ile çalışılmış<sup>67</sup> ve bir çalışmada aspirinle alevlenen hava yolu hastalığı olan hastalarla çalışılmıştır.<sup>83</sup> Tüm çalışmalarda nazal kortikosteroid irrigasyonu için cihaz olarak sinüs rinse şişesi kiti kullanılmış; ancak kortikosteroid irrigasyon hacimleri değişmiştir. İki çalışmada günde iki kez her burun deliğinde 60 ml hacim uygulanırken,<sup>82,83</sup> diğer iki çalışmada günde bir kez daha yüksek hacimde, 240 ml şeklinde uygulanmıştır.<sup>67,81</sup> Üç çalışmada, ESC sonrası nazal kortikosteroid irrigasyonu uygulanmış<sup>67,82,83</sup> ve bir çalışmada sinüs ameliyatı uygulamadan kullanılmıştır.<sup>81</sup> Ameliyatın kapsamıyla ilgili olarak, bir çalışmada açık bir şekilde tam kapsamlı ESC<sup>67</sup> yapıldığı belirtilirken, bir çalışmada temel fonksiyonel endoskopik sinüs ameliyatı (FESC) yapıldığı belirtilmiştir<sup>83</sup> ve bir çalışmada bilgi sağlanmamıştır.<sup>82</sup> Sinüs ameliyatı olmadan nazal kortikosteroid irrigasyon uygulanan çalışmada, hastaların çoğunluğunun (%77) ameliyat edilmemiş hastalar olduğu belirtilmiştir.<sup>81</sup> Üç çalışmada hastalar üç aydan fazla takip edilmiştir (iki çalışma için 12 ay<sup>67,83</sup> ve bir çalışma için altı ay<sup>82</sup>). Bir çalışmada sonuç dördüncü haftada değerlendirilmiştir.<sup>81</sup>

Üç RKÇ'de, nazal kortikosteroid irrigasyonu plasebo irrigasyonu ile karşılaştırılmıştır. Çalışmalarda hasta popülasyonu, cerrahi durum ve kortikosteroid irrigasyon hacimleri açısından heterojenlikler vardı. Tait ve ark. çoğunluğu NP'siz KRS'li KRS hastalarına, sinüs ameliyatı olmadan nazal kortikosteroid irrigasyon vererek çift kör RKÇ gerçekleştirmiştir. Dört haftalık irrigasyonun kısa döneminde, hastalığa özgü yaşam kalitesi ve endoskopi skoru, plasebo eklenmiş tuzlu irrigasyonu ile karşılaştırıldığında, fark bulunmamıştır.<sup>81</sup>

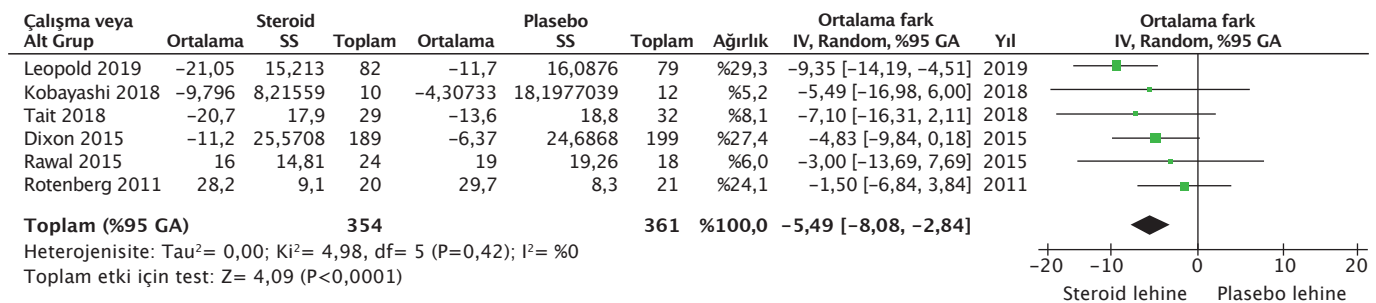
Rawal ve ark. NP'li KRS hastalarını inceleyen bir tek kör RKÇ

gerçekleştirmiştir. ESC sonrası nazal kortikosteroid irrigasyon uygulanmıştır. Her irrigasyon için burun deliği başına 60 ml hacim kullanılarak, burun her gün toplam 240 ml hacimle yıkanmıştır. 24 haftada hastalığa özgü yaşam kalitesi, kontrolle karşılaştırıldığında farklı bulunmamıştır. Rotenberg ve ark. aspirinle alevlenen hava yolu hastalığı olan postoperatif hastalarda çift kör bir RKÇ yapmıştır. Benzer şekilde, her bir irrigasyon için burun deliği başına 60 ml'lik bir hacim kullanılmış ve hastalığa özgü yaşam kalitesi ve endoskopik skor bir yıllık zaman noktasında kontrol ile karşılaştırıldığında farklı bulunmamıştır.<sup>82</sup>

Bir çalışmada nazal kortikosteroid irrigasyonu, nazal kortikosteroid sprey ile karşılaştırılmıştır. Harvey ve ark. KRS hastaları (%77 NP'li KRS) ile çift kör, çift plasebo kontrollü RKÇ gerçekleştirmiştir. Tam bir sfenoetmoidektomi, tam bir Draf IIa veya Draf III ile geniş antrostomi oluşturarak, topikal ilaçla tedavi edilebilen bir yeni sinüs boşluğu oluşturmuşlardır. Nazal kortikosteroid irrigasyonu, toplam 240 ml hacmi vermek için bir sıkma şişesi kullanılarak uygulanmıştır. Birinci yılda kortikosteroid spreyle karşılaştırıldığında, mometazon irrigasyon grubunda, semptomların iyileşmesinde ve endoskopik skor azalmasında anlamlı olarak spreyden daha fazla düzelleme görülmüştür.

Altıncı ayda kortikosteroid irrigasyonunun SNOT iyileşmesi üzerindeki etkisini değerlendirmek için meta-analiz yapıldığında, veriler iki RKÇ'den toplanmıştır.<sup>82,83</sup> Tait ve ark.<sup>81</sup> tarafından yapılan bir çalışma dahil edilmemiştir çünkü SNOT dördüncü haftada değerlendirilmiştir. Harvey ve ark.<sup>67</sup> tarafından yapılan bir çalışma da dahil edilmemiştir çünkü kontrol grubuna mometazon nazal sprey verilmiştir. Meta analiz, altıncı ayda SNOT iyileşmesinde nazal kortikosteroid irrigasyonu ile plasebo arasında bir fark göstermemiştir (SOF-0,17, %95 GA -0,61 ile 0,26 arası, p=0,44; 2 RKÇ, n=83) (Şekil 6.1.5.10.). Kortikosteroid irrigasyonunun, tuzlu su irrigasyonuna göre yararlarının neden henüz meta-analizle gösterilmediği açık değildir. Yüksek doku eozinofilisi olan hastalar, kortikosteroidde en duyarlı olanlardır ve uygun vakalar olmalıdır.<sup>88</sup> Çeşitli faktörler, kortikosteroid penetrasyonunu ve kortikosteroidlerin etkinliğini etkiler. Bu faktörler, topikal tıbbi tedavi alan hastaların sinüs kavitesine yaygın bir ulaşım için cerrahi durumunu, ve yüksek basınç ve büyük hacim kullanılan uygulama yöntemlerini kapsar.<sup>89</sup> Fayda bildiren bir çalışmada, bir tam FESC sonrası 240 ml'lik şişede 240 ml'lik bir hacim ile günde 2000 µg mometazon irrigasyonu kullanılırken,<sup>67</sup> fayda bildirmeyen çalışmalarda, temel FESC sonrası 240 ml'lik şişede 60 ml'lik hacim ile günde 1000 µg budesonid irrigasyonu kullanılması dikkat çekicidir.<sup>82,83</sup>

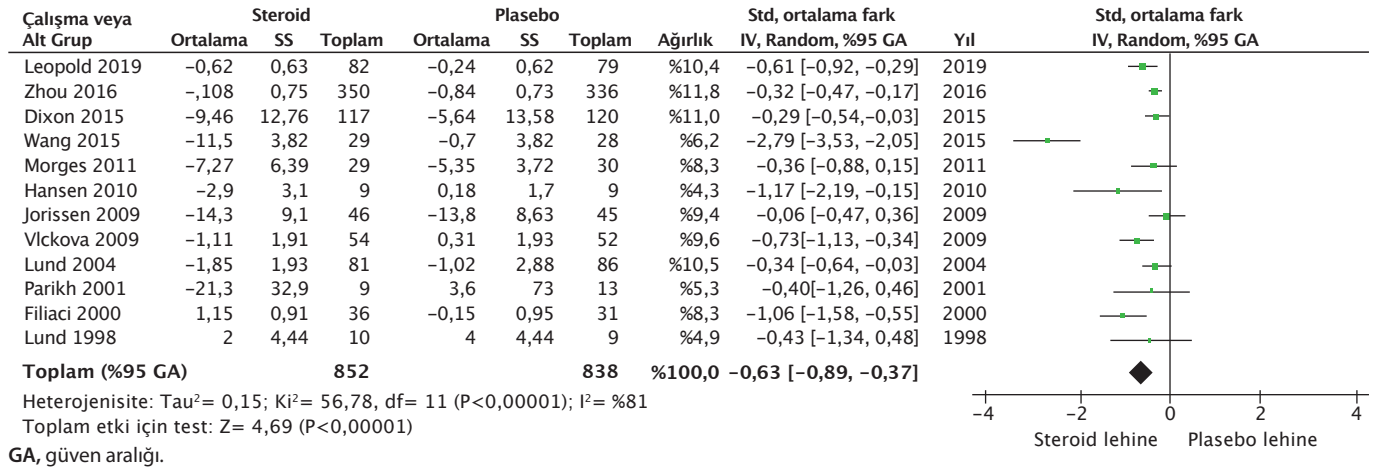
Şekil 6.1.5.1. KRS'li hastalarda plaseboya karşı nazal kortikosteroidlerin, hastalığa özgü yaşam kalitesi (SNOT-22) üzerindeki etkisinin Forest Grafliği.



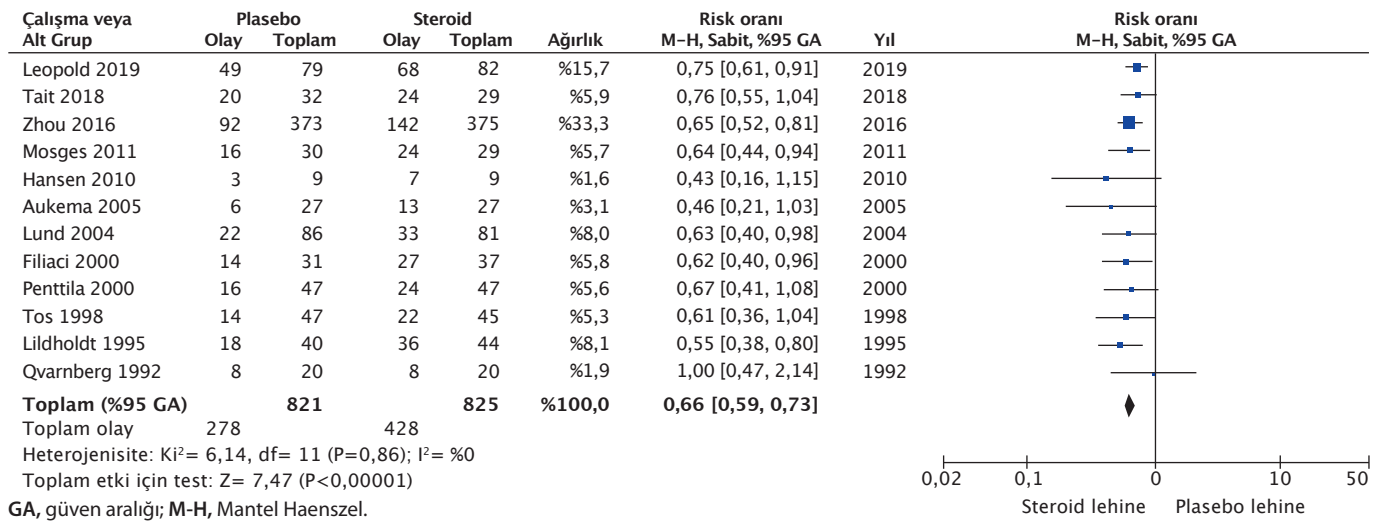
GA, güven aralığı.



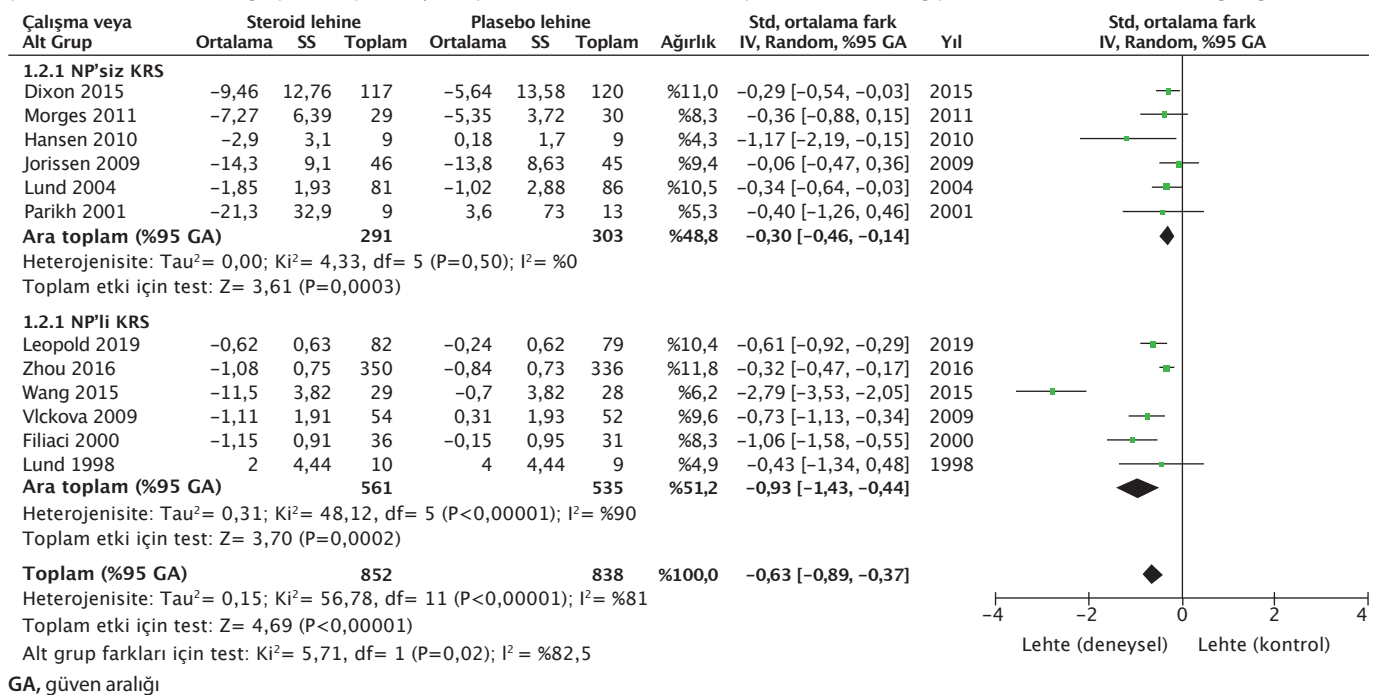
Şekil 6.1.5.2. KRS'li hastalarda plaseboya karşı nazal kortikosteroidlerin semptom skorundaki değişim üzerindeki etkisinin Forest grafiği.



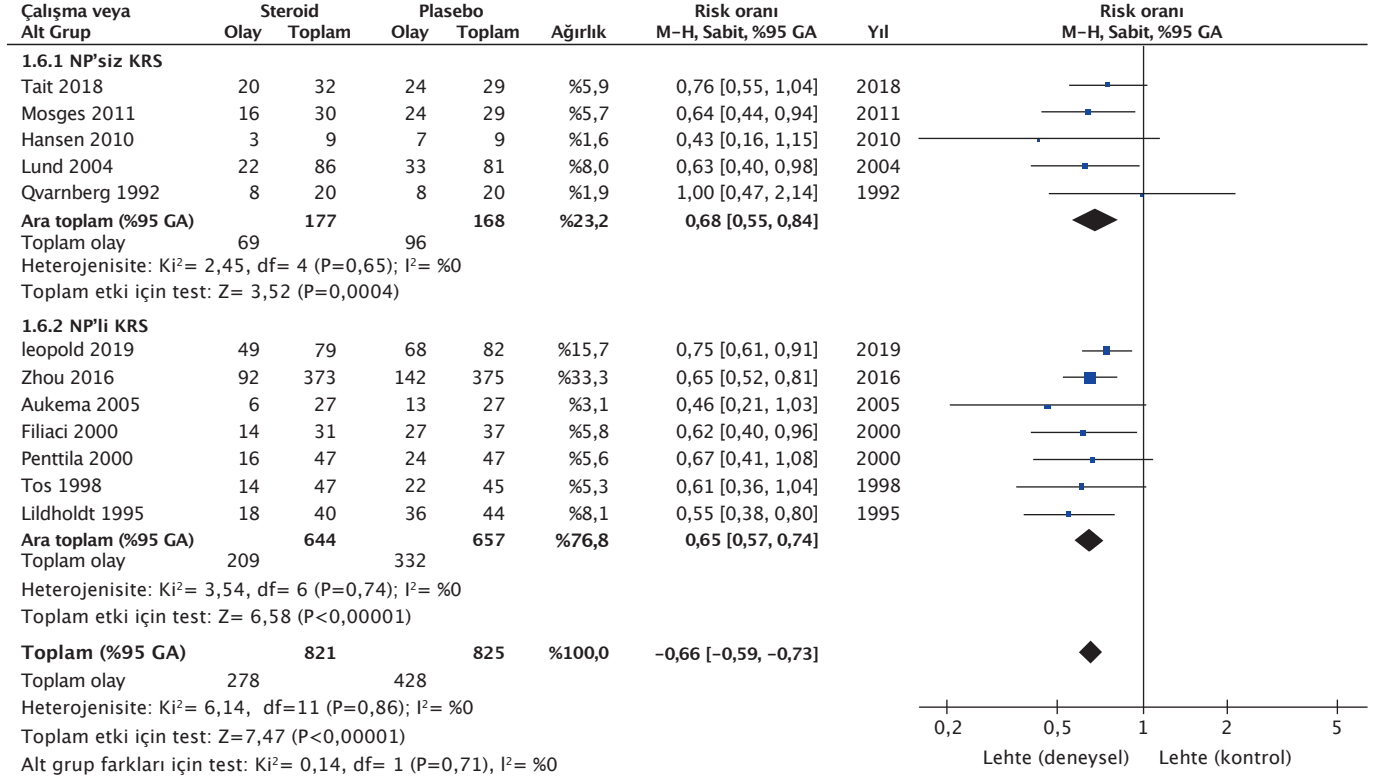
Şekil 6.1.5.3. KRS'li hastalarda plaseboya karşı nazal kortikosteroidlerle tedaviye yanıt verenlerin oranı üzerindeki etkinin Forest grafiği.



Şekil 6.1.5.4. KRS'li hasta alt gruplarında plaseboya karşı nazal kortikosteroidlerin semptom skorundaki değişiklik üzerindeki etkisinin Forest grafiği.

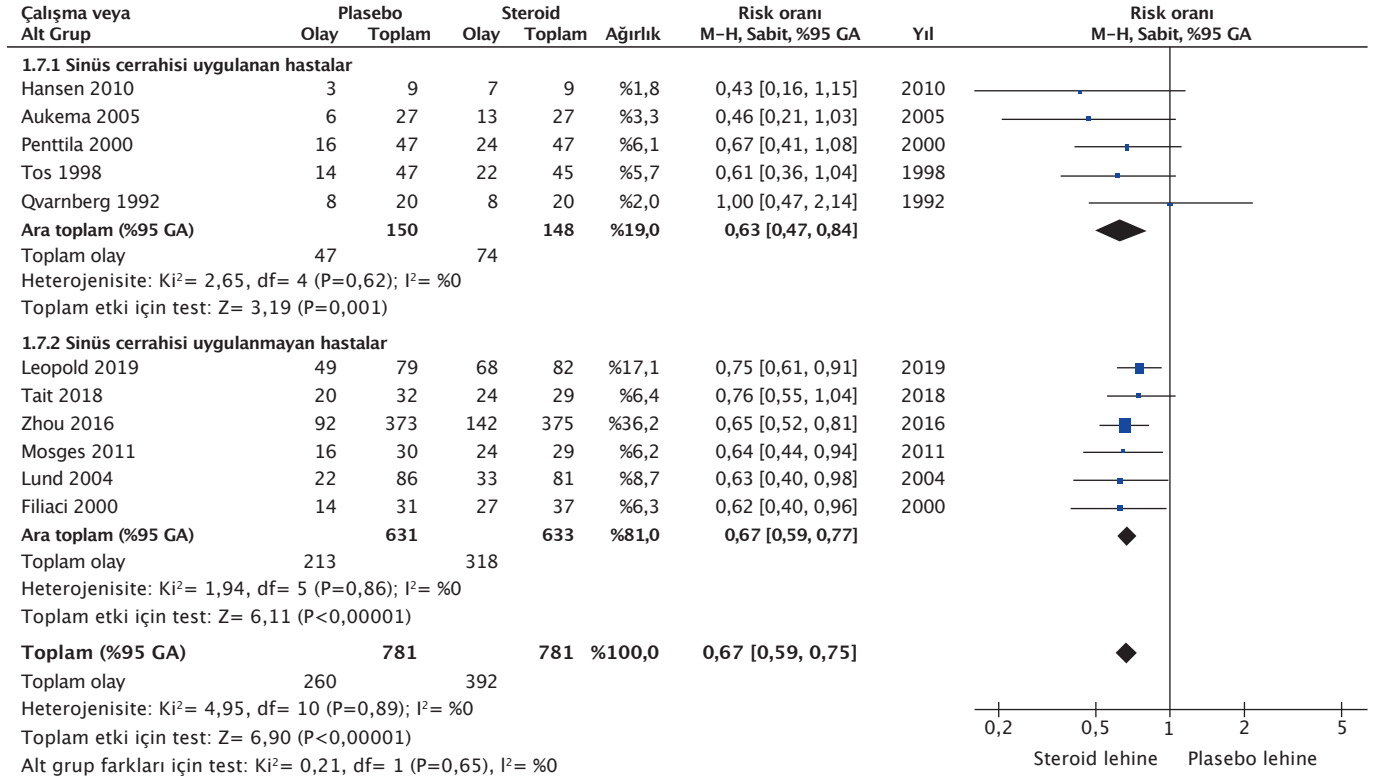


Şekil 6.1.5.5. Plaseboya karşı nazal kortikosteroidlerin nazal polibi olan (NP'li KRS) veya olmayan (NP'siz KRS) KRS alt gruplarındaki hastalarda yanıt verenlerin oranı üzerindeki etkisinin Forest grafiği.



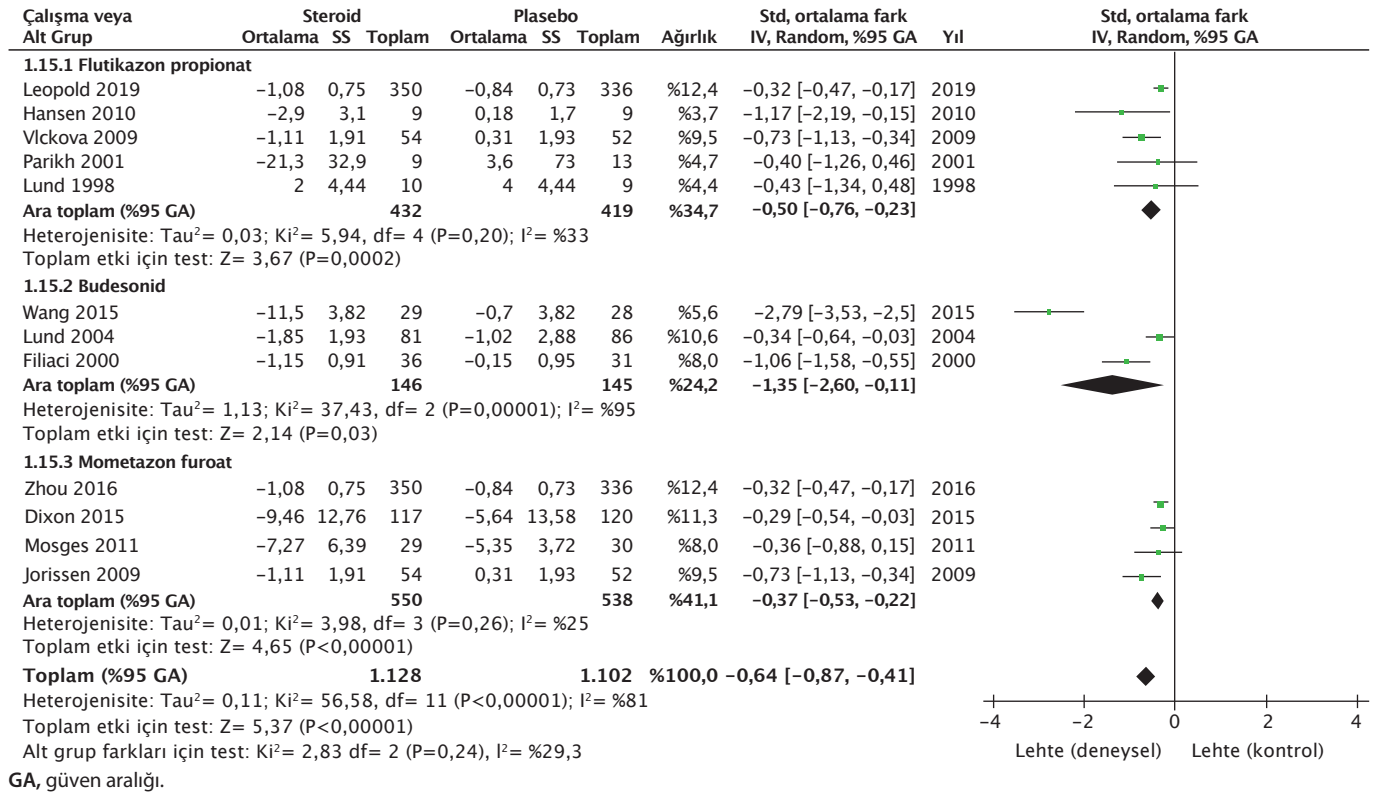
GA, güven aralığı; M-H, Mantel Haenszel.

Şekil 6.1.5.6. Plaseboya karşı nazal kortikosteroidlerin sinüs cerrahisi uygulanan ve uygulanmayan KRS alt gruplarında yanıt verenlerin oranı üzerindeki etkisinin Forest grafiği.

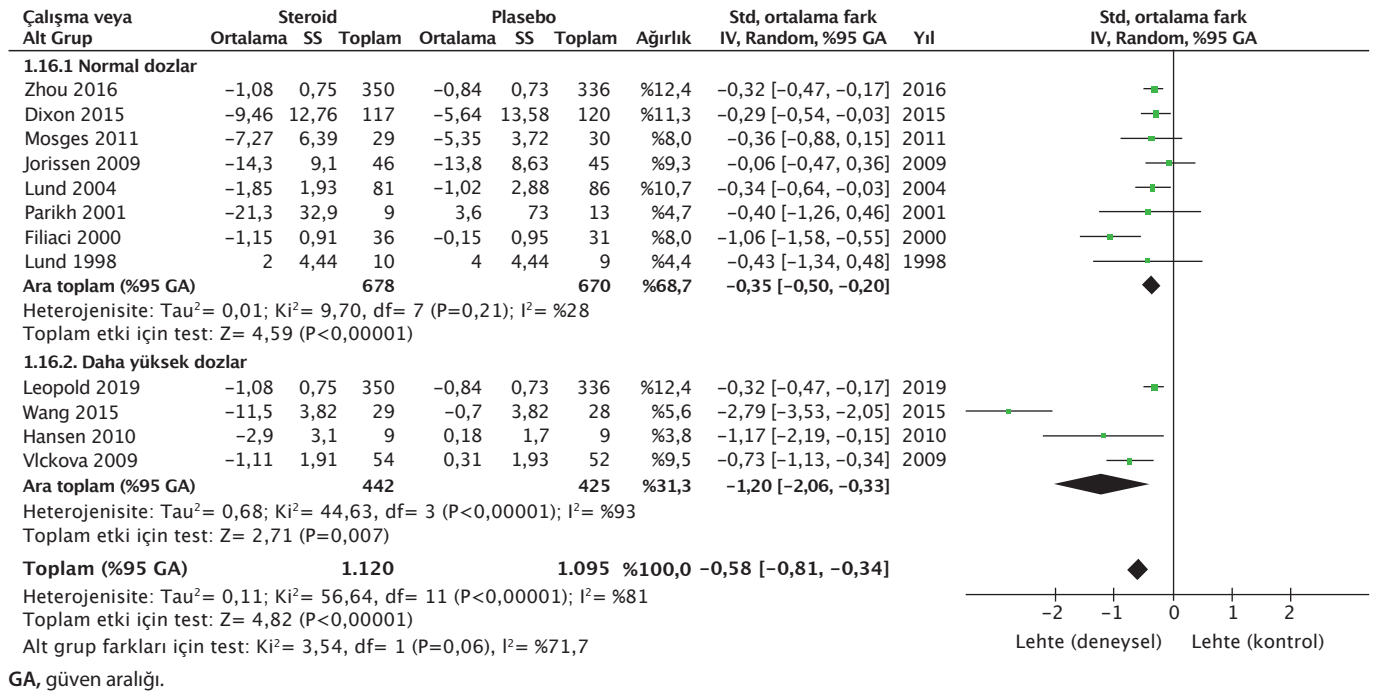


GA, güven aralığı; M-H, Mantel Haenszel.

Şekil 6.1.5.7. KRS'de nazal kortikosteroidler ile plasebo karşılaştırılmasının semptom skorundaki değişiklik üzerine etkisinin Forest Grafiği.



Şekil 6.1.5.8. Plaseboya karşı nazal kortikosteroidlerin farklı dozlarının KRS hastalarının semptomları üzerindeki etkisinin Forest grafiği.



### 6.1.5.6. Nazal kortikosteroidlerin nazal endoskopi üzerindeki etkisi

Altı çalışmada endoskopi skoru değerlendirilmiştir. Lund-Kennedy endoskopi skoru; akıntı, ödem, kabuklanma, polip ve skar veya adezyonları değerlendiren altı çalışmada değerlendirilmiştir.<sup>78,90-92,81,83</sup> Jorissen ve ark., sinüs ostium stenozu,

polipoid değişiklikler, sineşi, tekrar mukoza ile kaplanan alanlar, inflamasyon, ödem, ve kabuklamayı içeren kendi puanlama sistemlerini kullanmıştır.<sup>93</sup> Veri analizi için standart ortalama fark kullanılmıştır. Endoskopi skoru değerlendirmesi için veriler toplandığında, nazal kortikosteroidler, plaseboya göre endoskopi skorlarının azaltılmasında etkili olmuştur (SOF-0,49, %95 GA -0,73 ile -0,25 arası, p<0,01; 6 RKC, n=286; Şekil 6.1.5.11).

Nazal polip boyutunun küçültülmesi 25 çalışmada değerlendirilmiştir. Bir çalışmada (Rowe-Jones 2005),<sup>92</sup> Lund ve Mackay tarafından tanımlanan endoskopik skordan alınan, her bir taraf için 3 puan ölçekli (0-2) (her iki taraf için 0-4) NPS kullanmıştır. Johansen ve ark.<sup>70</sup> tarafından tanımlanan, her bir taraf için 4 puan ölçekli (0-3) (her iki taraf için 0-6) NPS (0 = polip yok; 1 = orta meatustaki polipler, fakat orta konkanın alt sınırı altına ulaşmayan; 2 = orta konka alt sınırının altına ulaşan, ancak alt konkanın aşağı sınırına ulaşmayan burun polipleri; 3 = alt konkanın alt sınırından daha aşağıda ve/veya orta konkaya medial burun polipleri) 18 çalışmada<sup>69-73,80,95-106</sup> kullanılmıştır. Lund ve ark.<sup>79</sup> tarafından tanımlanan 4 puan ölçekli (0-3) NPS (0 = nazal polip yok; 1 = orta meatus içindeki nazal polipler; 2 = orta meatus dışındaki nazal polipler; 3 = tamamen tıkayan nazal polip) 3 çalışmada kullanılmıştır.<sup>79,85,107</sup> Meltzer ve ark. tarafından tanımlanan 5 puan

ölçekli (0-4) NPS108 (0 = görünür nazal polip yok; 1 = orta meatus içinde sınırlı az miktarda polipoid hastalık; 2 = orta meatusu işgal eden çoklu nazal polipler; 3 = orta meatusun ötesine uzanan, sfenoid boşlukta yayılan, ancak tamamen tıkamayan veya her ikisi de; 4 = burun boşluğunu tamamen tıkayan burun polipleri) bir çalışmada kullanılmıştır (Kobayashi 2018<sup>74</sup>). 5 puan ölçekli (0-4) NPS (0 = Nazal polip yok; 1 = polipektomi gerektirmeyen küçük nazal polipler; 2 = polipektomi gerektirmeyen orta nazal polipler; 3 = polipektomi gerektiren büyük nazal polipler; 4 = tamamen tıkayıcı nazal polipektomi gerektiren polipler) bir çalışmada kullanılmıştır (Holmberg 1997<sup>109</sup>). Bir çalışmada görsel analog skala değerlendirilmiştir.<sup>110</sup>

Nazal kortikosteroidler, polip skorunu azaltmıştır (SOF-0,87, %95 GA -1,17 ile -0,57 arası, p<0,01; 2 RKÇ, n=184; Şekil 6.1.5.12) ve polip boyutunu küçültmede plaseboya göre yanıt veren oranı

Tablo 6.1.5.2. KRS'li hastaların tedavisinde nazal kortikosteroidlerin farklı uygulama yollarının karşılaştırılması.

Çalışma	Yöntemler	Katılımcılar	Girişimler	Sonuçlar	Bulgular
Harvey 2018 <sup>67</sup>	ÇKPKRKÇ	44 KRS'li hasta (%77'sinde NP'li KRS), postoperatif değerlendirme	• Mometazon sprey ile plasebo irrigasyonu – 1 yıl boyunca (n=23) • Mometazon irrigasyonu ile plasebo sprey – 1 yıl boyunca (n=21)	• 1. yılda yaşam kalitesi (SNOT-22) • 1. yılda semptom skoru (toplam GAÖ ve 10 semptom) • 1. yılda endoskopi skoru (MLKS; inflamasyon için 0-6, mukus için 0-2, pü için 0-2, 10 kavitenin değerlendirilmesi) • Yan etkiler	• 1. yılda SNOT-22'de mometazon irrigasyonu ve sprey grupları arasında fark bulunamamıştır • 1. yılda mometazon irrigasyonu ile total GAÖ'de, burun tıkanıklığı ve burun akıntısında, sprey ile karşılaştırıldığında, daha fazla iyileşme gözlenmiştir • 1. yılda mometazon irrigasyonu grubu endoskopi skorlarında anlamlı derecede yüksek iyileşmeler gözlenmiştir • İki grupta da ilaçla ilişkili reaksiyon gözlenmemiştir
Demirel 2008 <sup>68</sup>	ÇKPKRKÇ	34 NP'li KRS'li hasta, postoperatif değerlendirme (13/34 hastaya polipektomi uygulanmış)	• FPNS 100 µg nazal sprey günde iki kere – 12 hafta boyunca (n=11) • FPNS 400 µg burun damlası günde bir kere – 12 hafta boyunca • FPNS 400 µg burun damlası günde iki kere – 12 hafta boyunca (n=13)	• 12. haftada semptom skorunda iyileşme (0-3, 4 semptom) • 12. haftada polip skorunda (0-3) azalma	• 12. haftada FPNS rinit semptomları, koku alma ve burun tıkanıklığını iyileştirmede FPNS ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede daha yüksek etkinlik göstermiştir • 12. haftada FPNS nazal polip boyutunu azaltmada ve total nazal hacmi arttırmada FPNS ile karşılaştırıldığında, anlamlı derecede daha yüksek etkinlik göstermiştir
Tos1998 <sup>69</sup>	ÇKPKRKÇ	138 NP'li KRS'li hasta, hepsi sinüs cerrahisi geçirmiş	• Budesonid aqua sprey 128 µg günde iki kez – 6 hafta boyunca (n=46) • Budesonid turbuhaler 200 µg günde iki kez – 6 hafta boyunca (n=45) • Plasebo aqua sprey – 6 hafta boyunca (n=24) • Plasebo turbuhaler – 6 hafta boyunca (n=23)	• 6. haftada yanıt verenlerin oranı • 6. haftada semptom skorundaki (0-3,3 semptom) iyileşme • 6. haftada polip skorunda (0-3) azalma • Yan etkiler	• 6 hafta tedaviden sonra yanıt verenlerin oranı aqua ve turbuhaler ile tedavi edilen gruplar arasında anlamlı olarak farklı değildi • 6. haftada budesonid aqua sprey turbuhaler ile karşılaştırıldığında, burun tıkanıklığı, burun akıntısı ve hapşırma semptomları açısından anlamlı olarak daha üstün bir etkinlik göstermiştir • 6. haftada aqua ve turbuhaler arasında polip boyutundan azalma bakımından istatistiksel bir fark gözlenmemiştir • Ciddi bir yan etki bildirilmemiştir
Johansen 1993 <sup>70</sup>	ÇKPKRKÇ	86 NP'li KRS'li hasta, sinüs cerrahisi durumları belirtilmemiş	• Budesonid nazal sprey 100 µg günde iki kez - 3 ay boyunca • Budesonid aerosol 100 µg günde iki kez – 3 ay boyunca • Plasebo – 3 ay boyunca	• 12.haftaya kadar haftalık semptom skorundaki (0-3,4 semptom) iyileşme • 4,8,12.haftalarda polip skorunda (0-3) azalma • Yan etkiler	• Budesonid sprey ve aerosol semptom düzelmesinde ve polip boyutunu küçültmede farklı değildi • Gruplar arasında fark olmaksızın az miktarda yan etki bildirilmiştir

KRS, nazal rinosinüzit; NP'li KRS, nazal polipli rinosinüzit; ÇKPKRKÇ, çift kör, plasebo kontrollü, randomize kontrollü çalışma; ÇKPKRKÇ, çift kör, randomize kontrollü çalışma; FPNS, Flutikazon Propionat Nazal Sprey; MLKS, Modifiye Lund-Kennedy skorlaması; SNOT, Sino-nazal Sonuç Testi; GAÖ, görsel analog ölçeği.

Tablo 6.1.5.3. KRS'li hastalarda nazal kortikosteroid irrigasyonu.

Çalışma	Yöntemler	Katılımcılar	Girişimler	Sonuçlar	Bulgular
Harvey 2018 <sup>67</sup>	ÇKPKRKÇ	44 KRS'li hasta (%77'sinde NP'li KRS), postoperatif değerlendirme (35'i analiz edilmiş)	• Mometazon irrigasyonu -240 ml tuzlu su içine 2000 µg ve plasebo - 52 hafta boyunca (n=15) • Mometazon sprey 2000 µg ve plasebo irrigasyon 240 ml - 52 hafta boyunca (n=20)	• 52. haftada yaşam kalitesi (SNOT-22 [0-110]) • Semptomlar (52. haftada GAÖ [0-100]) • Endoskopi skoru (52. haftada MLKS [0-100]) • BT skoru (52.haftada [0-24]) • Yan etkiler	• 12. ayda mometazon irrigasyon ve sprey grupları arasındaki SNOT-22 değişimleri farklı bulunmamıştır • 12. aydaki GAÖ skorları mometazon irrigasyonu lehinedir • 12. aydaki endoskopi skorları mometazon irrigasyonu lehinedir • 12. aydaki BT skorları mometazon irrigasyonu lehinedir • Tedaviyle ilişkili yan etki gözlenmemiştir
Tait 2018 <sup>81</sup>	ÇKPKRKÇ	74 KRS'li hasta (%25'inde NP'li KRS), %28'inde geçirilmiş ESC (61'i analiz edildi)	• Budesonid irrigasyonu - 240 ml'lik şişe içerisinde 1000 µg günde bir kez - 4 hafta boyunca (n=29) • Plasebo (laktoz) ile tuzlu su irrigasyonu - 4 hafta boyunca (n=32)	• Yaşam kalitesi (4. haftada SNOT-22[0-110]) • Semptomlar (Likert iyileşme ölçeği 1-7 ölçek-4. haftada) • Endoskopi skoru (LKES [0-20] - 4. haftada) • Yan etkiler	• 4. haftadaki SNOT-22 skorları açısından iki grup arasında fark yoktur • 4. haftada semptomlar arasında fark bulunmamıştır • 4. haftadaki LKES değişimi gruplar arasında farklı bulunmamıştır • İlişkili yan etki gözlenmemiştir
Rawal 2015 <sup>82</sup>	TKPKRKÇ	50 NP'li KRS'li hasta, %100'ü postoperatif (sonunda 42'si analiz edilmiş)	• 240 ml'lik şişe içerisinde 500 µg/lık Budesonid irrigasyonu- her burun deliği için 60 ml. - 24 hafta boyunca (n=24) • Salin ile irrigasyon - 24 hafta boyunca (n=18)	• Yaşam kalitesi (2. hafta, 3. ay ve 6. ayda SNOT-22[0-110], RSSÖ-31[0-155] RSEE [0-120])	• SNOT-22, RSSÖ-31 ve RSEE skorları iki kol arasında 3 zamanda da farklı bulunmamıştır
Rotenberg 2011 <sup>83</sup>	ÇKPKRKÇ	64 NP'li KRS'li hasta (Samter triadı), %100'ü postoperatif (basit FESC) (sonunda 60'i analiz edilmiş)	• Her burun deliği için 60 ml dozda 500 µg Budesonid irrigasyonu (toplam 1000 µg) - 52 hafta boyunca (n=20) • Her burun deliği için günlük 60 ml tuzlu su irrigasyonu ve Budesonid 64 µg sprey, günde iki kez (toplam 256 µg) - 52 hafta boyunca (n=19) • Tuzlu su ile irrigasyon - 52 hafta boyunca (n=21)	• Yaşam kalitesi (6, 12. aylarda SNOT-21[0-105]) • Endoskopi skoru (6, 12. aylarda LKES [0-12]) • BT skoru (6, 12. aylarda LM skoru [0-24]) • Gözle ilgili olaylar (6, 12. aylarda GİB) • HPA aksı (6, 12. aylarda ACTH [normal/anormal])	• Her iki girişim grubu için de SNOT-21, LKES ve LM skor sonuçlarında 6 ve 12. aylarda farklı bulunmamıştır (anlamlılık için p<0,0167 değeri tanımlanmıştır) • Hem 6. hem de 12. aylarda GİB ve ACTH seviyelerinde farklılık bulunmamıştır

**ACTH**, Adrenokortikotropik Hormon; **KRS**, kronik rinosinüzit; **NP'li KRS**, nazal polipli rinosinüzit; **ÇKPKRKÇ**, çift kör, plasebo kontrollü, randomize kontrollü çalışma; **FESC**, fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi; **HPA**, Hipotalamik-pitüiter-adrenal; **GİB**, göz içi basınç; **LKES**, Lund-Kennedy endoskopik skorlaması; **LM**, Lund-Mackay; **MLKS**, Modifiye Lund-Kennedy Skorlaması; **TKPKRKÇ**, tek kör, plasebo kontrollü, randomize kontrollü çalışma; **SNOT**, Sinonazal Sonuç Testi; **GAÖ**, görsel analog ölçek; **RSEE**, Rinosinüzit Engellilik Endeksi; **RSSÖ-31**, Rinosinüzit Sonuç Ölçeği-31.

daha fazladır (RR 0,45, %95 GA 0,36 ile 0,57 arası, p<0,01; 7 RKÇ, n=889; Bkz. Şekil 6.1.5.13).

Ek olarak, endoskopik sinüs ameliyatı sonrası nazal kortikosteroidler uygulandığında, polip nüskünü plaseboya göre önemli ölçüde daha iyi önlediler (RR 0,73, %95 GA 0,56 ile 0,94 arası, p<0,01; 3 RKÇ, n=256; Şekil 6.1.5.14).

Daha önce sinüs cerrahisi uygulanan hastalarda polip boyutu azalması plaseboya göre anlamlı olarak daha fazla değişti (RR 0,31, %95 GA 0,20 ile 0,49 arası, p<0,01; 3 RKÇ, n=307'ye karşı RR 0,54, %95 GA 0,41 ile 0,70 arası, p=0,04; 4 RKÇ, n=582; Şekil 6.1.5.15).

### 6.1.5.7 Nazal kortikosteroidlerin yan etkileri

Bu derlemede yer alan 42 çift kör, randomize kontrollü çalışmadan (43 makale), 26'sında plaseboya kıyasla nazal kortikosteroidlerin yan etkileri değerlendirilmiştir.<sup>67,69,70,72,73,79-81,83,85,90,93,95,96,98,100-105,109,111-114</sup> Tüm bu çalışmalar, nazal kortikosteroidlerin iyi tolere edildiğini ve güvenli olduğunu bulmuştur. İlaçla ilişkili önemli yan etkiler bildirilmemiştir. Küçük yan etkiler (varsa) hafif ile orta şiddettedir. 26 çalışmanın 18'i nazal kortikosteroidlerin neden olduğu yan

etkilerin (burun kanaması dahil) plasebodan farklı olmadığını bulmuştur.<sup>69,70,79,80,85,90,93,95,96,101-105,111-114</sup> Beş çalışmada, plasebo grubundakine göre nazal kortikosteroid grubunda daha fazla sayıda hastada burun kanaması olduğu bildirilmiştir.<sup>72,73,98,100,109</sup> Veriler meta-analiz için toplandığında, nazal kortikosteroidler plaseboya kıyasla burun kanaması riskinde artışa neden olmuştur (RR 3,49, %95 GA 2,42 ila 5,05; 16 RKÇ, n=2,021; Şekil 6.1.5.16). Bir çalışmada nazal septal ülser, nazal kortikosteroid grubunda daha sık bildirilmiştir.<sup>72,73</sup> Dört çalışmada değerlendirilen hipotalamik-pitüiter-adrenal aks supresyonu, serum kortizolünün<sup>72,85,100</sup> ve 24 saatlik üriner serbest kortizolün<sup>103</sup> plasebo grubundan hiçbir farkı olmadan değişmediği bulunmuştur. Her iki grupta hiçbir hastada klinik adrenal yetmezlik yoktur. Nazal steroidler, göz içi basıncını arttırmamıştır ve katarakta neden olmamıştır.<sup>73</sup> Bu, nazal kortikosteroidlerin göz içi basıncını veya lens opaklığını etkilemediği sonucuna varılan sistematik bir derlemeyle de uyumludur: Kontrollü çalışmaların sistematik bir derlemesi.<sup>115</sup> Bir çalışmada daha fazla enfeksiyon tanımlanmasına rağmen, astım şiddetlenmesinde<sup>95</sup> ve akut bakteriyel rinosinüzitte<sup>95,116</sup> nazal steroidler ve plasebo arasında fark bulunmamıştır.<sup>117</sup>

### 6.1.5.7. Sonuç

Nazal kortikosteroidlerin uzun süreli kullanımının KRS'li hastaların tedavisinde etkili ve güvenli olduğuna dair yüksek kaliteli kanıtlar vardır. SNOT-22 üzerindeki etki klinik olarak önemli minimal farktan daha küçük olmasına rağmen, nazal semptomlar ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesi üzerinde etkisi vardır. Semptomatoloji üzerindeki etki büyüklüğü NP'li KRS'de (SOF-0,93, %95 GA -1,43 ile -0,44 arası) NP'siz KRS'den (SOF-0,30, %95 GA-0,46) daha büyüktür. Meta-analiz, nazal kortikosteroidlerin farklı türleri arasında farklılık göstermemiştir. Meta-analizdeki yüksek dozlar ve bazı farklı uygulama yöntemleri semptomatoloji üzerinde daha büyük bir etki büyüklüğüne sahip gibi görünse de, doğrudan karşılaştırmalar çoğunlukla eksiktir. Nazal polipli kronik rinosinüzit için nazal kortikosteroidler nazal polip boyutunu azaltır. Endoskopik sinüs cerrahisi sonrası uygulandığında, nazal kortikosteroidler polip nüksünü önler. Nazal kortikosteroidler iyi tolere edilebilir. Bildirilen yan etkilerin çoğu hafif ila orta şiddettedir. Nazal kortikosteroidler, göz içi basıncını veya lens opaklığını etkilemez. EPOS2020 yönlendirme grubu, KRS'li hastalarda nazal kortikosteroidlerin kullanımını tavsiye etmektedir. Yüksek dozlar veya farklı uygulama yöntemleri için kanıtların düşük veya çok düşük kalitesine ve doğrudan karşılaştırmaların yetersizliğine dayanarak, yönlendirme

grubu daha yüksek dozlar veya belirli uygulama yöntemleri lehine tavsiyede bulunamaz.

### 6.1.6. Kortikosteroid salan implantlar

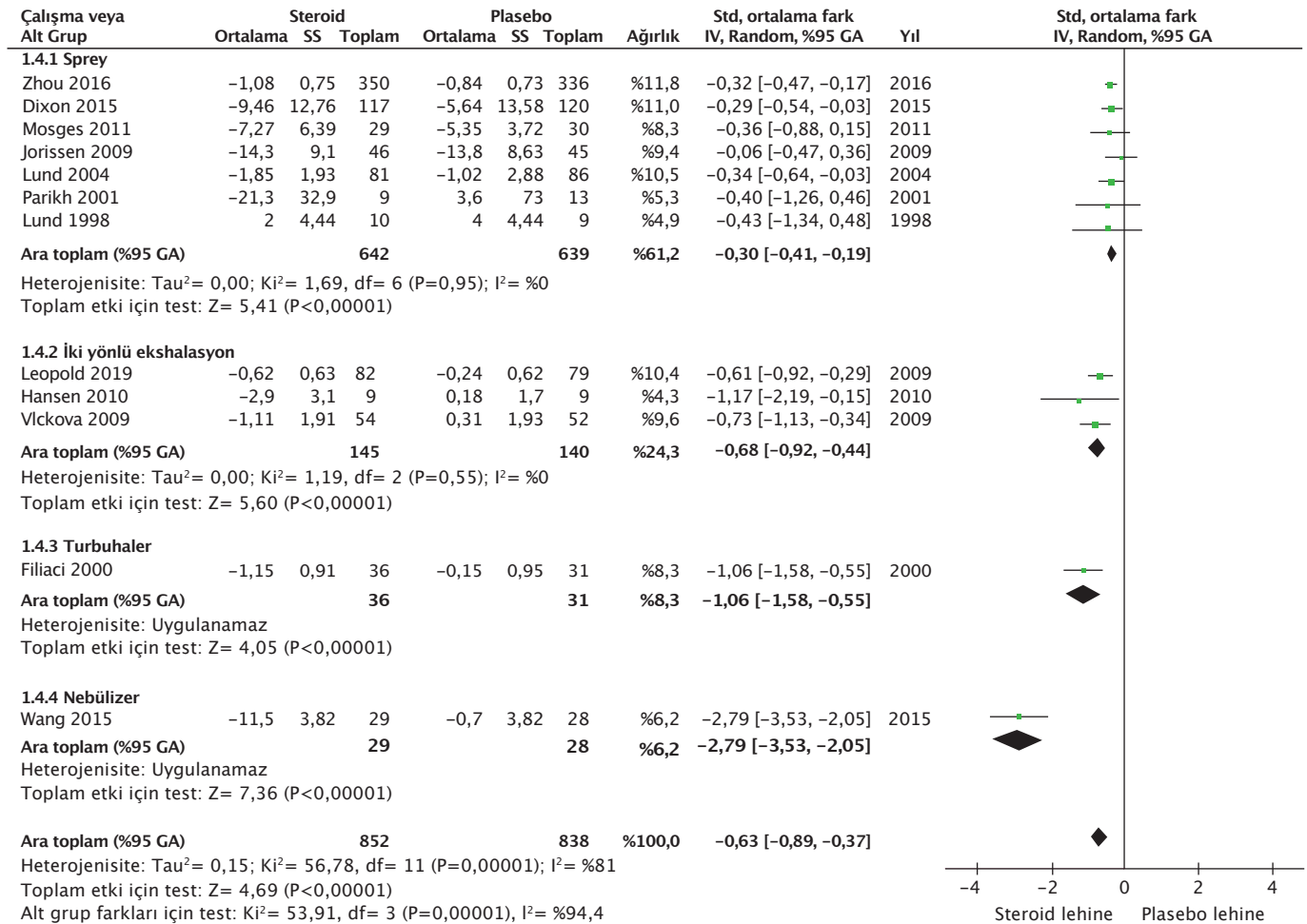
#### 6.1.6.1. Endoskopik sinüs cerrahisini takiben kortikosteroid salan implantlar, kanıtların özeti

Steroid salan stentler, ayırıcılar ve tamponlar endoskopik sinüs cerrahisinden hemen sonra ya da postoperatif hastalarda muayenehane şartlarında uygulandığında lokal ilaç uygulanmasını kolaylaştırabilir. Cerrahiden hemen sonra yerleştirme bölüm 6.2.7.4'te tartışılacaktır.

#### 6.1.6.2. Poliklinik şartlarında kortikosteroid salan implantlar, kanıtların özeti

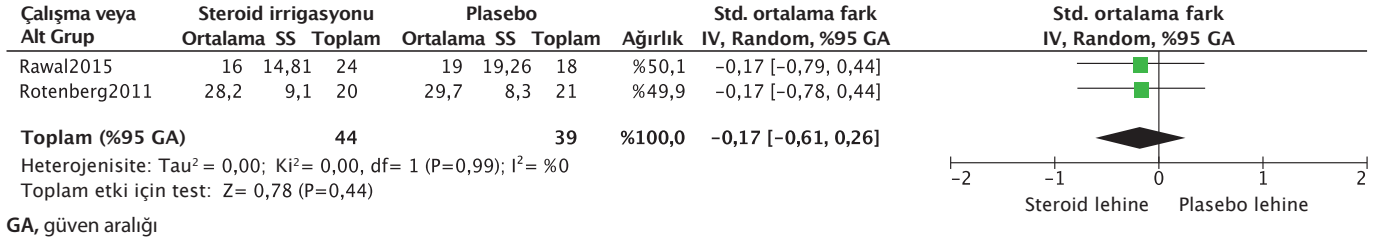
Postoperatif çalışmalara ek olarak, iki ayrı çalışmada sinüs cerrahisinden sonra tekrarlayan polipozisli hastalarda etmoid sinüs içerisine yaklaşık 90 gün boyunca 1350 µg mometazon furoat (MF) veren kortikosteroid salan sinüs implantının yerleştirilmesinin etkisi ayrıca Han'ın 120 takip sürecinde de değerlendirilmiştir.<sup>118,119</sup> Hem tedavi grubu hem plasebo grubu ayrıca günde bir kez 200 µg mometazon furoat burun spreyi kullanmıştır (Tablo 6.1.6.1.).

Şekil 6.1.5.9. KRS hastalarında plaseboya karşı farklı nazal kortikosteroid uygulama yöntemlerinin semptom skorları üzerindeki etkisinin Forest grafiği.



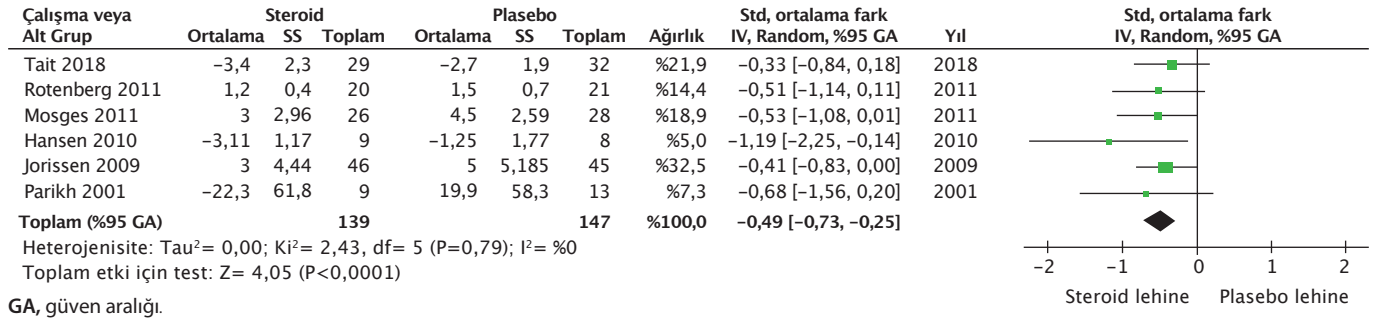
GA, güven aralığı.

Şekil 6.1.5.10. KRS hastalarında steroid ve tuzlu su irrigasyonun 6. ayındaki SNOT skorlarının plasebo ile karşılaştırılması.



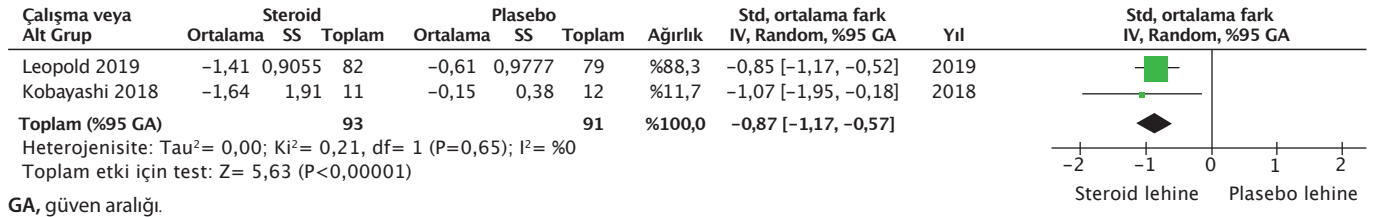
GA, güven aralığı.

Şekil 6.1.5.11. KRS hastalarında plaseboya karşı nazal kortikosteroidin nazal endoskopi skoru üzerindeki etkisinin Forest grafiği.



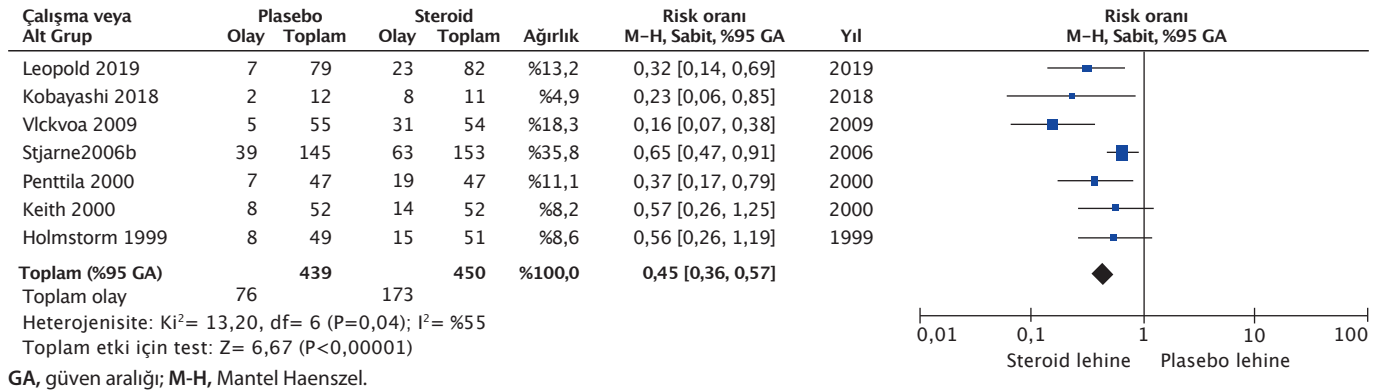
GA, güven aralığı.

Şekil 6.1.5.12. NP'li KRS hastalarında plaseboya karşı nazal kortikosteroidin nazal polip skoru üzerindeki etkisinin Forest grafiği.



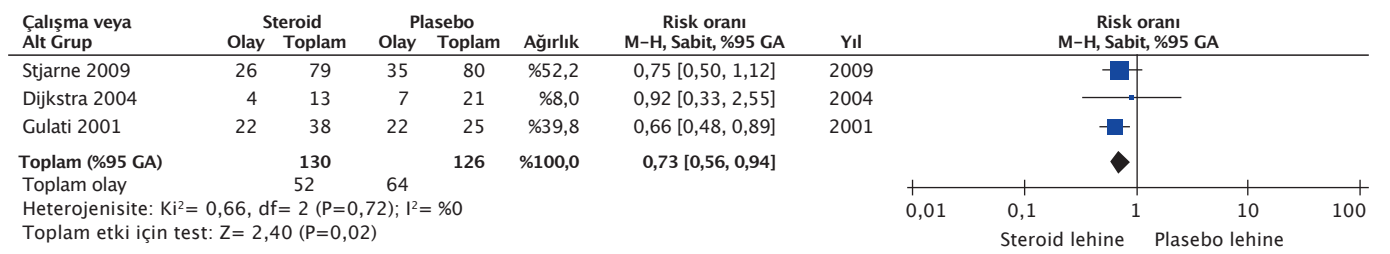
GA, güven aralığı.

Şekil 6.1.5.13. Plaseboya karşı nazal kortikosteroidin nazal polip skoru azalmasında yanıt verenlerin oranı üzerindeki etkisinin Forest grafiği.



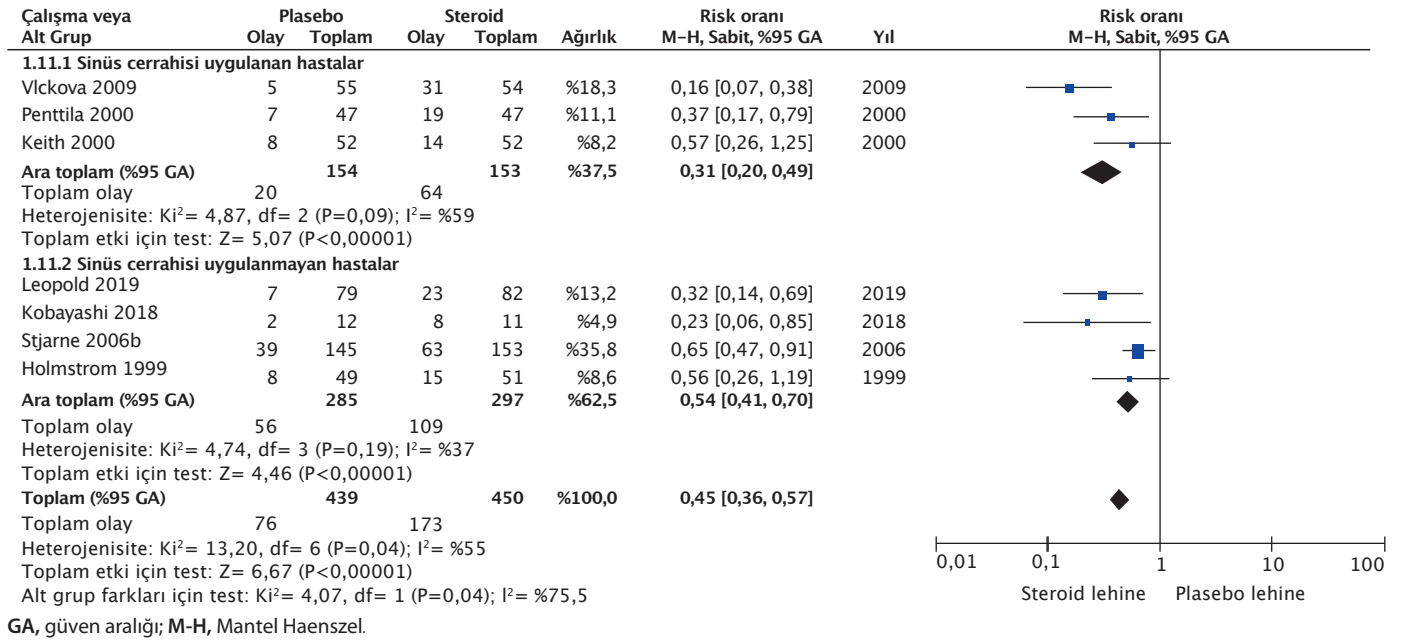
GA, güven aralığı; M-H, Mantel Haenszel.

Şekil 6.1.5.14. NP'li KRS hastalarında sinüs cerrahisi sonrasında nazal polip nüksünün önlenmesinde plaseboya karşı nazal kortikosteroidin etkisinin Forest grafiği.

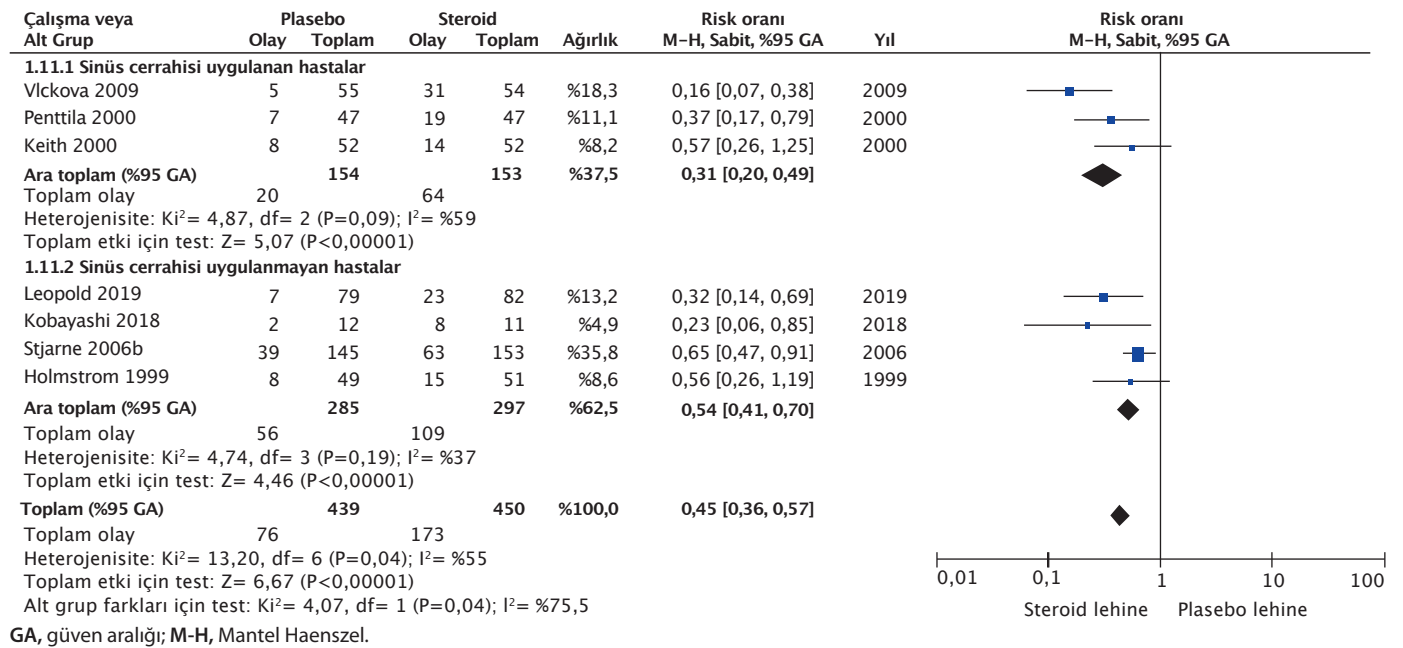


GA, güven aralığı; M-H, Mantel Haenszel.

Şekil 6.1.5.15. Plaseboya karşı nazal kortikosteroidin sinüs cerrahisi uygulanan ve uygulanmayan hastaların oluşturduğu KRS alt gruplarında nazal polip skoru oranına etkisinin Forest grafiği.



Şekil 6.1.5.16. Plaseboya karşı nazal kortikosteroidin burun kanaması olan KRS'li hasta oranı üzerindeki etkisinin Forest grafiği.



Bazı parametreler iki çalışma için birleştirilebilir: Klinik ziyaretlerden yedi gün önce değerlendirilen nazal obstrüksiyon/konjesyon skorunda (0-3) başlangıçtan 90. güne kadar değişim, kortikosteroid salan sinüs implantıyla tedavi edilen hastalarda plasebodan daha az nazal obstrüksiyon/konjesyon belirtisi olduğunu göstermektedir (OF 0,28 (%95 GA 0,09, 0,48); 366 katılımcı; iki çalışma ( $I^2= %43$ ), düşük = daha iyi) (Şekil 6.1.6.1.).

Bilateral polip derecesinde (0-8 / 0-4) başlangıçtan 90. güne kadar değişim, kortikosteroid salan sinüs implantı ile tedavi edilen hastalarda plaseboya göre daha az hastalık olduğunu göstermiştir (SOF 0,40 (%95 GA 0,19, 0,61); 392 katılımcı; iki çalışma;  $I^2= %0$ ), düşük=daha iyi) (Şekil 6.1.6.2.).

Kortikosteroid salan sinüs implantı ile tedavi edilen hastalarda 90. günde sinüs cerrahisi ihtiyacının (%) plaseboya göre daha az olduğu gösterilmiştir (0,37 OR, (%95 GA 0,23, 0,61); 398 katılımcı; iki çalışma ( $I^2= %0$ )) (Şekil 6.1.6.3.).

Bir çalışmada<sup>118</sup> koku alma duyusu ölçeği (0-5) ve yüz ağrısı ölçeği de (0-5) ayrıca değerlendirilmiştir. Plasebo ile karşılaştırıldığında kortikosteroid salan sinüs implantı ile tedavi edilen hastalarda koku bozukluğu önemli ölçüde iyileşmiştir. Yüz ağrısı skorlarında farklılık bulunmamıştır. (OF - 0,46 (%95 GA -0,85; -0,06). Yüz ağrısı skorlarında anlamlı fark bulunmamıştır.



### 6.1.6.3. Kortikosteroid salan implantların güvenliliği

Güvenlilik çalışmalarının çoğu cerrahiden hemen sonra yapılmıştır ve tüm güvenlilik verileri bölüm 6.2.7.3'te tartışılmıştır. Çalışmaların hiçbirinde oküler güvenlilik üzerinde etki gösterilmemiştir.<sup>119,121,122</sup> Lokal yan etkiler (ilaçla ilişkili) sınırlıdır ve lokal kortikosteroid grubunda plasebo grubuna göre daha fazla yan etki rapor edilmemiştir.

### 6.1.6.4 Sonuç

Sinüs cerrahisi sonrası tekrarlayan polipozisli hastaların etmoid sinüs içerisine kortikosteroid salan sinüs implantı yerleştirilmesinin, burun tıkanıklığı üzerinde önemli fakat küçük (0-3 ölçeğinde 0.3) etkisi vardır, ancak cerrahi gerekliliği önemli ölçüde azaltmakta [olasılık oranı (OR) 0,34] ve nazal polip skorunu düşürmektedir. Orta ve yüksek kalitedeki kanıtlara dayanarak, yönlendirme grubu etmoid sinüse kortikosteroid salan sinüs implantı kullanımını bir seçenek olarak değerlendirmiştir. Uzun vadeli güvenlilik verilerini içeren daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

### 6.1.7. Kısa süreli sistemik kortikosteroid kullanımı

*Lokal kortikosteroid tedavisi eklenmesinden bağımsız olarak kısa süreli sistemik kortikosteroid tedavisi NP'li KRS hastalarında toplam semptom skoru ve nazal polip skorunda anlamlı bir azalmaya neden olur.*

#### 6.1.7.1. Kanıtların özeti

Nazal polipli kronik rinosinüzitte kısa süreli sistemik kortikosteroidler (7-21 gün), genellikle lokal kortikosteroidlerle kombine edilerek yaygın olarak kullanılan bir tedavidir. Sistemik kortikosteroidler inflamatuvar yanıtı azaltır ve nazal poliplerin boyutunu küçültür. İlginç olarak, polip hacminde görsel değişiklik olmaksızın, özellikle olfaktör mukozada inflamasyon azalır ve sıklıkla koku almada (günler içinde) hızlı bir iyileşmeyle sonuçlanır.

Tablo 6.1.6.1 KRS hastalarının kortikosteroid salan implantlar ile poliklinik şartlarında tedavisi.

Çalışma	Yöntemler	Katılımcılar	Girişimler	Sonuçlar	Bulgular
Kern 2018 <sup>118</sup>	ÇKRPKÇ	301 NP'li KRS hastası	<ul style="list-style-type: none"> <li>Yaklaşık 90 gün boyunca 1350 µg mometazon furoat salan biyolojik olarak emilebilir ilaç salan stent 60 gün ayrıca günde bir kez 200 µg mometazon furoat burun spreyi (n=201)</li> <li>Biyolojik olarak emilebilen ilaç salan plasebo stent ve 1350 µg mometazon furoat burun spreyi günde bir kez (n=100)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nazal obstrüksiyon/konjesyon skorunda (0-3) başlangıçtan 30. ve 90. güne kadar değişim</li> <li>Bağımsız, kör çalışma paneli ile belirlendiği üzere, bilateral polip derecesinde (0-8) başlangıçtan 90. güne kadar değişim</li> <li>90. günde sinüs cerrahisi gerekliliği olan hastalar (%)</li> <li>Bağımsız, kör çalışma paneli ile etmoid sinüs obstrüksiyonunun (0-100) başlangıçtan 90. güne kadar değişimi.</li> <li>Kokunun (0-5) ve yüz ağrısının (0-5) başlangıçtan 90. güne kadar değişimi</li> <li>Yan etkiler</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Yüz ağrısı hariç tüm bulgular mometazon furoat stent grubunda plasebo stent grubundan daha iyi</li> <li>Yan etkilerde fark yok</li> </ul>
Forwith 2016 <sup>120</sup>	ÇKRPKÇ (Han'ın takibi 2014 <sup>119</sup> )	100 NP'li KRS hastası	<ul style="list-style-type: none"> <li>Yaklaşık 30 gün boyunca 370 µg mometazon furoat salan biyolojik olarak emilebilir ilaç salan stentler (n=53)</li> <li>Plasebo stentler (n=47)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>6. ayda günlük obstrüksiyon/konjesyon skorunda (0-3) (hasta alt grubu) başlangıçtan itibaren olan değişim</li> <li>6. ayda başlangıçtan itibaren bilateral polip derecesindeki (0-4) değişim</li> <li>6. ayda sinüs cerrahisi gerekliliği olan hastalar (%)</li> <li>6. ayda etmoid sinüs obstrüksiyonunun (0-100) başlangıçtan itibaren olan değişimi</li> <li>Yan etkiler</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>6. ayda, plasebo hastalarına kıyasla tedavi edilen hastalarda şunlar vardı:</li> <li>Etmoid snüs obstrüksiyonunda (p&lt;0,001) ve bilateral polip derecesinde (p=0,018) anlamlı azalma</li> <li>Sinüs cerrahisinde anlamlı derecede daha az değişim</li> </ul>
Han 2014 <sup>119</sup>	ÇKRPKÇ	100 NP'li KRS hastası	<ul style="list-style-type: none"> <li>Yaklaşık 90 gün boyunca 1350 µg mometazon furoat salan biyolojik olarak emilebilir ilaç-salan stent 60 gün, ayrıca günde bir kez 200µg mometazon furoat burun spreyi (n=53)</li> <li>Biyolojik olarak emilebilen ilaç salan plasebo stent ve 1350 µg mometazon furoat burun spreyi günde bir kez (n=47)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Başlangıçtan itibaren 7. 14. 30. 45. 60. ve 90. günlerdeki nazal obstrüksiyon/konjesyon skorundaki (0-3) (hasta alt grubu) değişim</li> <li>Bilateral polip derecesinde (0-4) 7. 14. 30. 45. 60. ve 90. günlerde başlangıçtan itibaren değişim</li> <li>90. günde hastalardaki sinüs cerrahisi ihtiyacı (%)</li> <li>Etmoid sinüs obstrüksiyonunun (0-100) başlangıçtan itibaren 7. 14. 30. 45. 60. ve 90. günlerdeki değişimi</li> <li>Yan etkiler</li> <li>Oküler güvenlik</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Obstrüksiyon/ konjesyonda (30. ve 90. gün), polip derecesinde etmoid sinüs obstrüksiyonunda anlamlı azalma</li> <li>Yan etkilerde veya oküler güvenlikte anlamlı fark yok</li> </ul>

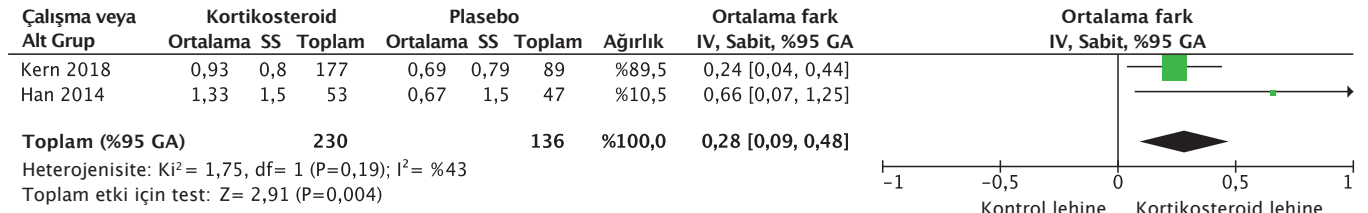
NP'li KRS, nazal polipli kronik rinosinüzit; ÇKRPKÇ, çift kör, randomize plasebo kontrollü çalışma

Bu analize sadece kısa süreli sistemik kortikosteroid tedavilerini karşılaştıran ÇKPKRÇ yöntemi çalışmaları dahil edilmiştir. Çalışmaların çoğunda predniz(ol)on kullanılmış olmasına rağmen, bazı çalışmalarda farklı sistemik kortikosteroid formları da kullanılmıştır (Tablo 6.1.7.1. Kortikosteroidlerin karşılaştırılması). Yedi ÇKPKRÇ'de, bazen lokal kortikosteroidlerle kombine edilen kısa bir sistemik kortikosteroid tedavisi plasebo ile karşılaştırılmıştır<sup>4,123-128</sup> (Tablo 6.1.7.2.). Tüm çalışmalar NP'li KRS hastalarında yapıldı. Bilgimiz dahilinde NP'siz KRS'de sistemik kortikosteroidlerle yapılmış herhangi bir RKÇ bulunmamaktadır. Beş çalışma, 7-20 gün 25-60 mg arasında değişen dozlarda oral (metil)predniz(ol)onun etkisini değerlendirmiştir.<sup>4,124,126-128</sup> Üç çalışmada sadece sistemik kortikosteroidler,<sup>4,124,128</sup> iki çalışmada da sistemik tedaviden sonra lokal kortikosteroid kullanılmıştır.<sup>126,127</sup> Beş çalışmanın tümünde, tedavinin başlamasından 2-4 hafta sonra bir tür semptom skoru ölçülmüştür (Hissaria için Rinosinüzit Semptom Ölçeği-31'in burun ile ilgili kısmı alınmış (RSOM-31)) ve meta-analiz toplam semptom skoru üzerinde anlamlı bir etki göstermiştir (SOF -1,51 (%95 GA -1,08, -1,57); 266 katılımcı; dört çalışma; I<sup>2</sup> = %) (p<0,00001) (Şekil 6.1.7.1). Fakat tedavinin başlamasından 10-12 hafta sonra fark artık anlamlı bulunmamıştır (SOF -0,13 (%95 GA -0,41, 0,15) 200 katılımcı; üç çalışma; I<sup>2</sup> = %0), (P=0,38) (Şekil 6.1.7.2). Kortikosteroid tedavisinin başlamasından 2-3 hafta sonra nazal polip skoru üzerine yapılmış dört çalışma bir

meta-analize dahil edilebilmiştir. Meta-analiz oral kortikosteroid tedavisinin plaseboyla karşılaştırıldığında anlamlı bir etki olduğunu göstermiştir: SOF -1,51 (%95 GA -2,12, -0,90); 237 katılımcı; dört çalışma; I<sup>2</sup> =%70; p<0,00001) (Şekil 6.1.7.3).

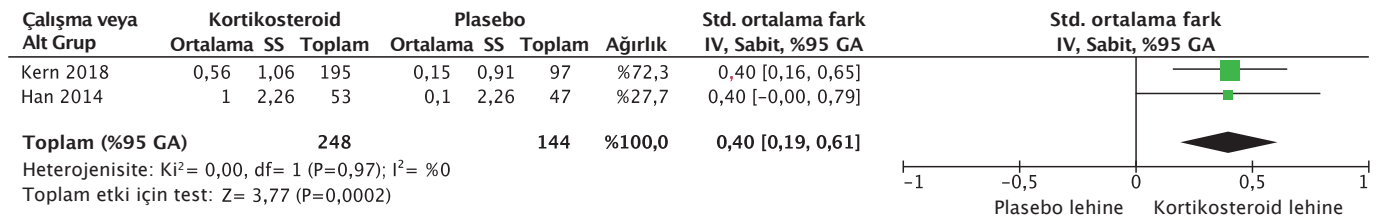
Tedavinin başlamasından 10-12 hafta sonra fark hala anlamlı bulunmuştur SOF -0,51 (%95 GA -0,80, -0,21); 203 katılımcı; üç çalışma; I<sup>2</sup> =%4), (p=0,0007) (Şekil 6.1.7.4). İki çalışmada (118 postoperatif NP'li KRS hastası) postoperatif sistemik kortikosteroid kullanımını değerlendirilmiştir.<sup>123,125</sup> Her iki çalışmada da, ameliyattan sonraki ilk 2-3 ayda SNOT-22'de anlamlı bir farklılık bildirilmemiştir (Şekil 6.1.7.5) Shen ve ark.'nın çalışmasında ameliyattan altı ay sonra bile anlamlı fark görülmemiştir. Shen ve ark.<sup>123</sup> yüksek eozinofil prednizon grubunda üçüncü ayda anlamlı düzeyde daha düşük Lund-Kennedy endoskopi skoru ve altıncı ayda azalma eğilimi bulmuşlardır (çoklu test için düzeltme yoktur). Kısa süreli sistemik kortikosteroid tedavilerinin olumsuz etkileri arasında uykusuzluk, duygudurum değişiklikleri ve gastrointestinal yan etkiler yer alabilir. Kısa süreli sistemik kortikosteroid kürleri genellikle güvenlidir, ancak steroid kullanımına bağlı olarak avasküler nekroz olguları ve nadir de olsa immün yetmezliği olan hastalarda birkaç ölümcül varisella zoster vakası rapor edilmiştir.<sup>129</sup> Literatürde sistemik kortikosteroidlerin dozunun veya süresinin önemli olup olmadığı net değildir. Alt solunum yolları için kanıtlar, astımda daha kısa veya daha düşük doz tedavilerin, daha uzun

Şekil 6.1.6.1. KRS hastalarında nazal obstrüksiyon/konjesyon skorunda başlangıçtan 90. güne kadar kortikosteroid salan implantların plaseboya karşı etkisinin Forest grafiği.



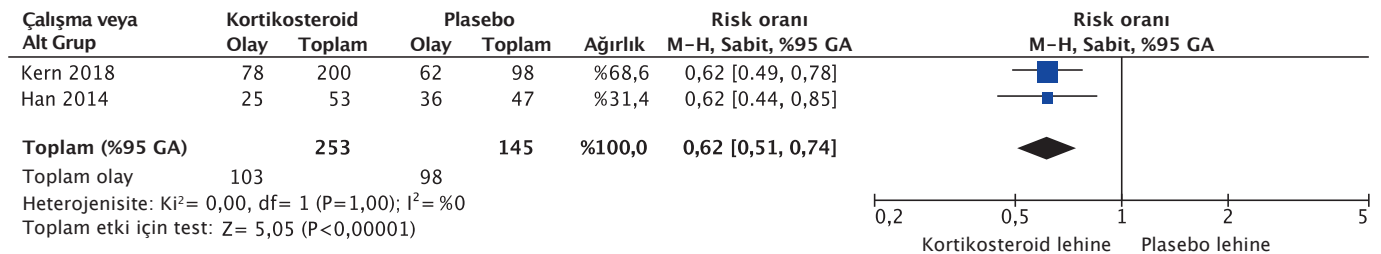
GA, güven aralığı

Şekil 6.1.6.2. KRS hastalarında Nazal Polip Skorunda (NPS) başlangıçtan 90. güne kadar kortikosteroid salan implantların plaseboya karşı etkisinin Forest grafiği.



GA, güven aralığı

Şekil 6.1.6.3. Kortikosteroid salan implantların plaseboya karşı 90. gündeki sinüs cerrahisi gerekliliğini azaltmaya olan etkisinin Forest grafiği.



GA, güven aralığı

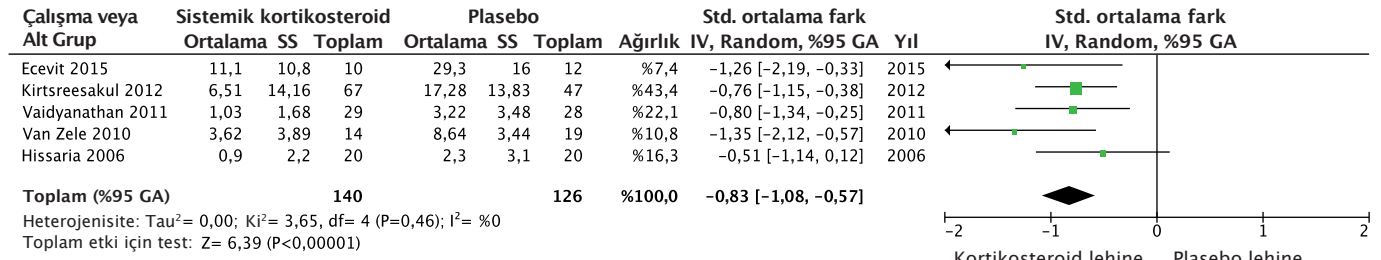
veya daha yüksek doz tedavilerden daha az etkili olup olmadığını veya aslında ikincisinin daha fazla yan etkiyle ilişkili olduğunu ortaya koyacak kadar güçlü değildir;<sup>130</sup> ancak kronik obstrüktif akciğer hastalığında (KOAH) kısa süreli tedavilerin eşit derecede etkili olduğuna dair veri vardır.<sup>131</sup> Uzun süreli veya tekrarlayan kısa süreli tedavilerde osteoporoz gelişmesi de olasıdır.<sup>132</sup>

### 6.1.7.2. Sonuç

Beraberinde lokal kortikosteroid tedavisi olsun veya olmasın kısa süreli sistemik kortikosteroid tedavisi, toplam semptom

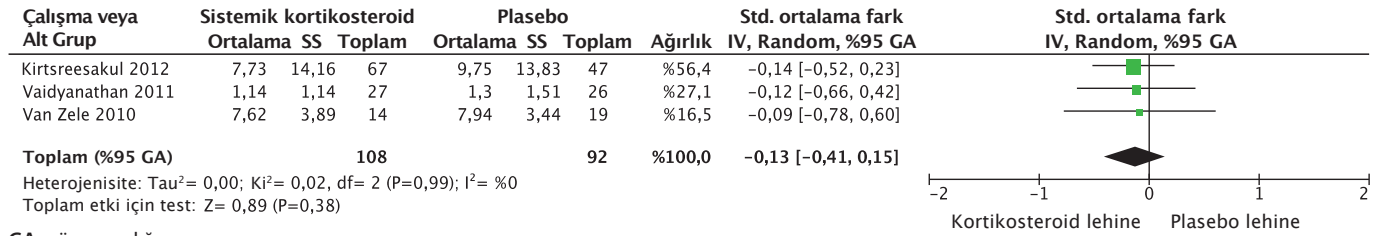
skorunda ve nazal polip skorunda önemli bir azalmaya neden olur. Nazal polip skoru üzerindeki etki, tedavinin başlamasından üç ay sonrasına kadar anlamlı kalmaktadır; ancak ondan sonra semptom skoru üzerinde etki yoktur. EPOS 2020 yönlendirme grubu, yılda 1-2 kez sistemik kortikosteroid tedavisinin, kısmen kontrol altında veya kontrol altında olmayan hastalığı olan hastalarda nazal kortikosteroid tedavisine olumlu bir katkısı olabileceğini belirtmektedir. Postoperatif kısa süreli sistemik kortikosteroid tedavisinin yaşam kalitesi üzerinde bir etkisi yok gibi görünmektedir.

Şekil 6.1.7.1. KRS hastalarında tedavinin başlamasından 2-3 hafta sonra, plaseboya karşı kısa süreli sistemik kortikosteroid tedavisinin 90. günde (%) toplam semptom skoru üzerindeki etkisinin Forest grafiği.



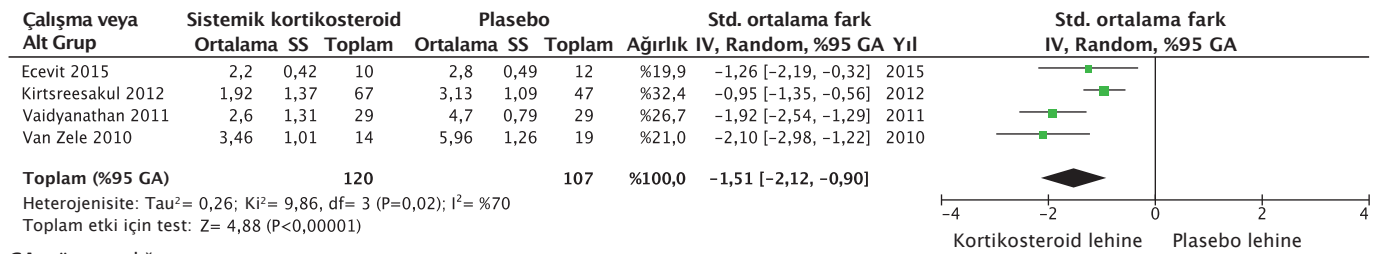
GA, güven aralığı

Şekil 6.1.7.2. KRS hastalarında tedavinin başlamasından 10-12 hafta sonra plaseboya karşı kısa süreli sistemik kortikosteroid tedavisinin toplam semptom skoru üzerindeki etkisinin Forest grafiği.



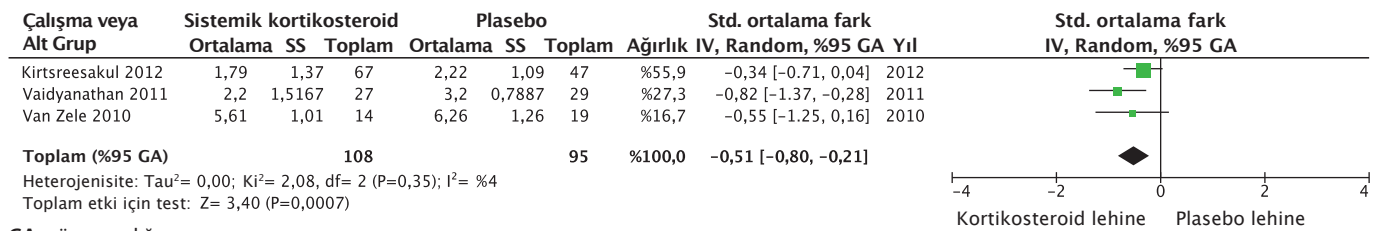
GA, güven aralığı

Şekil 6.1.7.3. KRS hastalarında tedavinin başlamasından 2-3 hafta sonra plaseboya karşı kısa süreli sistemik kortikosteroid tedavisinin polip skoru üzerindeki etkisinin Forest grafiği.



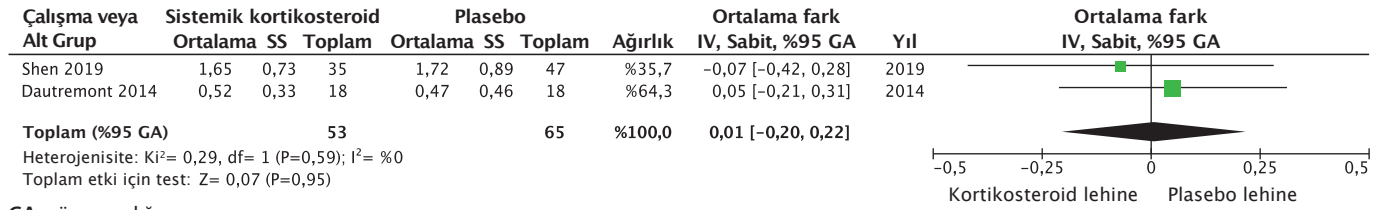
GA, güven aralığı

Şekil 6.1.7.4. KRS hastalarında tedavinin başlamasından 10-12 hafta sonra plaseboya karşı kısa süreli sistemik kortikosteroid tedavisinin polip skoru üzerindeki etkisinin Forest grafiği.



GA, güven aralığı

Şekil 6.1.7.5. KRS hastalarında ameliyattan 2-3 ay sonra plaseboya karşı postoperatif kısa süreli sistemik kortikosteroid tedavisinin SNOT-22 üzerindeki etkisinin Forest grafiği.



GA, güven aralığı

Tablo 6.1.7.1. NP'li KRS hastalarının tedavisinde kısa süreli sistemik kortikosteroid kullanımı.

Çalışma	Yöntemler	Katılımcılar	Girişimler	Sonuçlar	Bulgular
Shen 2019 <sup>123</sup>	ÇKPKÇ, postoperatif	Postoperatif bilateral NP'li KRS'li 100 hasta (82'si dahil edildi) doku eozinofilleri açısından gruplandırıldı (>10 doku eozinofili / YBA)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Günde iki kez oral prednizolon 15 mg iki hafta, günde bir kez 100 µg mometazon furoat nazal sprey (n=35)</li> <li>2 hafta boyunca günde iki kez plasebo ile günde bir kez 100 µg mometazon furoat nazal sprey (n=47)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Semptomlar; başta dolgunluk, koku bozukluğu, öksürük, burun tıkanıklığı, baş ağrısı, kötü koku, yüzde basınç, burun ve geniz akıntısı (GAÖ)</li> <li>Postoperatif 1., 3. ve 6. ayda SNOT-22</li> <li>Postoperatif 2. hafta, 2., 3., ve 6. ay LKES</li> <li>Güvenlilik ve yan etkilerinin değerlendirilmesi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1, 3 ve 6. ayda semptomlarda ve SNOT 22'de fark yok</li> <li>LKES: Tüm grup için 6. ayda düzelme eğilimi (0,05), 3. ayda yüksek eozinofil grubunda prednizolon alanlarda anlamlı düşme ve 6. ayda düşme eğilimi (Çoklu testler için düzeltme yok)</li> </ul>
Ecevit 2015 <sup>124</sup>	ÇKPKÇ	Bilateral NP'li KRS'li 23 hasta	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prednizolon 60 mg (60 tablet) 7 gün, takiben günlük gün aşırı 10 mg'a düşürüldü, 17. günde kesildi (n=11).</li> <li>Plasebo (6 tablet) 7 gün, takiben gün aşırı 1 tablete düşürüldü, 17. günde kesildi (n=12)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>15-17. günlerdeki semptomlar (GAÖ)</li> <li>15-17. günlerdeki koku alma duyusu ((CCRC) butanol koku eşığı testi)</li> <li>Nazal polip skoru (0-6),</li> <li>15-17. günlerdeki PNIF</li> <li>Yan etkiler</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kortikosteroid grubunda plaseboya göre hastalığın şiddetinde, koku duyusunda ve PNIF'de anlamlı derecede fazla iyileşme</li> <li>Yan etkilerde fark yok</li> </ul>
Dautremont 2014 <sup>125</sup>	ÇKPKÇ	Postoperatif 36 NP'li KRS'li hasta	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prednizon günde 30 mg 7 gün, ve bir kez 2 ml triamsinolon (40 mg/ml) emdirilmiş çözünebilir tampon, ve günde bir kez yüksek hacimli budesonid ile irrigasyon (240 ml tuzlu su içinde 1 mg) (n=18)</li> <li>Her gün plasebo 7 gün, bir kez 2 ml triamsinolon (40 mg/ml) emdirilmiş çözünebilir tampon, ve yüksek hacimli budesonid ile irrigasyon (240 ml tuzlu su içinde 1 mg) (n=18)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Postoperatif 1. hafta 3. hafta ve 2. ayda endoskopi (LK skoru)</li> <li>Postoperatif 1. hafta 3. hafta ve 2. ayda SNOT-22</li> </ul>	Herhangi bir zamanda ortalama endoskopi skorları veya SNOT-22'de anlamlı fark yok
Kirtsreesakul 2012 <sup>126</sup>	ÇKPKÇ 3:2 Randomizasyon	117 NP'li KRS (Dahil edilen 114)	<ul style="list-style-type: none"> <li>14 gün boyunca günde 50 mg oral prednizolon, ardından 10 hafta boyunca günde iki kez 200 mikrogram mometazon furoat nazal sprey (MFNS) (n=67)</li> <li>14 gün boyunca plasebo ve ardından 10 hafta boyunca günde iki kez 200 mikrogram MFNS (n=47)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>2, 7 ve 12. haftalarda burun tıkanıklığı, burun akıntısı, hapşırma, burun kaşınması, hiposmi, geniz akıntısı, öksürük ve sinonazal ağrı için hastalık şiddeti (toplam semptom skoru (0-7))</li> <li>Nazal polip skoru (0-6)</li> <li>PEFR</li> <li>Yan etkiler</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prednizolon ile tedavi edilen grubun plasebo ile karşılaştırılmasında:</li> <li>2. haftada tüm nazal semptomlarda, nazal hava akımında ve polip boyutunda anlamlı ölçüde daha fazla iyileşme</li> <li>7. haftada çoğu semptomda, nazal hava akımında ve polip boyutunda anlamlı ölçüde daha fazla iyileşme</li> <li>12. haftada koku duyusunda, nazal hava akımı ve polip boyutunda anlamlı ölçüde daha fazla iyileşme</li> </ul>

Tablo 6.1.7.1. NP'li KRS hastalarının tedavisinde kısa süreli sistemik kortikosteroid kullanımı (Devamı).

Çalışma	Yöntemler	Katılımcılar	Girişimler	Sonuçlar	Bulgular
Vaidyanathan 2011 <sup>127</sup>	ÇKPKÇ	60 NP'li KRS hastası (dahil edilen 51)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prednizolon tablet 2 hafta 25 mg/gün, ardından 8 hafta flutikazon propiyonat nazal damla günde 2 defa 400 µg, ardından 18 hafta flutikazon propiyonat nazal sprey günde 2 defa 200 µg (n=27)</li> <li>Plasebo tablet 2 hafta, ardından 8 hafta flutikazon propiyonat nazal damla günde 2 defa 400 µg, ardından 18 hafta flutikazon propiyonat nazal sprey günde 2 defa 200 µg (n=24)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RQLQ 2. hafta ve 3. ay</li> <li>Total nazal semptom skoru 2. hafta ve 3. ay</li> <li>Nazal polip skoru (0-6)</li> <li>PNIF</li> <li>28. haftadaki cevaplar (MÖF'den daha fazla iyileşme)</li> <li>Serum eozinofil türevi nörotoksin</li> <li>Yüksek duyarlılık C-reaktif protein seviyeleri</li> <li>Gece boyu idrar serbest kortizol ve düzeltilmiş kreatinin düzeyi</li> <li>Sabah 08:00 serum kortizolu</li> <li>Düşük doz 1 µg adrenokortikotropik hormon stimülasyon testi</li> <li>Kemik yapım-yıkım markırları</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Oral kortikosteroid tedavisi ve ardından topikal steroid tedavisi, tek başına nazal kortikosteroid ile karşılaştırıldığında, aşağıdaki alanlarda anlamlı derecede daha fazla bir azalmayla sonuçlandı:</li> <li>28. haftadaki yanıt verenlerin yüzdesi</li> <li>2. haftadaki RQLQ</li> <li>2. haftadaki toplam nazal semptom skoru</li> <li>2. ve 10. haftadaki nazal polip skoru</li> <li>2. haftadaki PNIF</li> </ul>
Van Zele 2010 <sup>4</sup>	ÇKPKÇ	33 NP'li KRS hastası	<ul style="list-style-type: none"> <li>Oral metilprednizolon (1-5. gün 32 mg/gün; 6-10. Gün 16 mg /gün; 11-20. gün 8 mg /gün) (n=14)</li> <li>Plasebo 20 gün (n=19)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>20. gün ve 12. haftada hasta tarafından belirtilen semptomlara (burun akıntısı, burun tıkanıklığı, geniz akıntısı ve koku kaybı) göre değerlendirilen hastalık şiddeti</li> <li>Nazal polip skoru (0-8)</li> <li>PNIF</li> <li>Kan eozinofil düzeyi</li> <li>Serum ECP, çözünebilir IL-5ra</li> <li>Nazal sekresyonda ECP, IL-5, IgE, MMP9 ve MPO</li> <li>Kurtarma cerrahisi/nazal steroid ihtiyacı</li> <li>Yan etkiler</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>20 günlük oral kortikosteroid tedavisinin plasebo ile karşılaştırılmasında;</li> <li>Semptomların 4 hafta boyunca azaldığı</li> <li>PNIF ve polip skorunun 55 gün boyunca azaldığı görüldü</li> </ul>
Hissaria 2006 <sup>128</sup>	ÇKPKÇ	40 NP'li KRS hastası	<ul style="list-style-type: none"> <li>14 gün boyunca günde bir kez 50 mg prednizolon (n=20)</li> <li>14 gün boyunca günde bir kez plasebo (n=20)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nazal semptomlar</li> <li>2. haftada RSOM-31 ve RSOM-31'in nazal alanı</li> <li>Polip skoru</li> <li>MRG</li> <li>2. haftada tedaviye yanıt verenler</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Plasebo ile karşılaştırıldığında sistemik kortikosteroidde şunlar için anlamlı şekilde daha iyi sonuç elde edilmiştir:</li> <li>Plaseboya karşı kortikosteroid ile tedavi burun tıkanıklığı, burun akıntısı, hapşırma, azalmış koku hissi ve geniz akıntısı semptomlarında anlamlı düzelmeye neden oldu (p&lt;.05)</li> <li>RSOM-31 ve RSOM-31'in nazal alanı</li> </ul>

CCCRC, The Connecticut Kemoduyusal Klinik Araştırma Merkezi; **NP'li KRS**, nazal polipli kronik rinosinüzit; **ÇKPKÇ**, çift kör, plasebo kontrollü çalışma; **ECP**, eozinofil katyonik protein; **IgE**, immünoglobülin E; **IL-5**, interlökin-5; **LK**, Lund-Kennedy; **LKES**, Lund-Kennedy Endoskopik Skorları; **MFNS**, Mometazon furoat nazal sprey; **MÖF**, minimal önemli fark; **MMP9**, matriks metalloproteinaz 9; **MPO**, Miyeloperoksidaz; **MRG**, manyetik rezonans görüntüleme; **PEFR**, pik ekspiratuar akım hızı; **PNIF**, nazal inspiratuar tepe akımı; **RSOM-31**, Rinosinüzit sonuç ölçütü-31; **RQLQ**, rinokonjunktivit yaşam kalitesi ölçeği; **SNOT**, Sinonazal sonuç testi; **GAÖ**, görsel analog ölçek.

Tablo 6.1.7.2. Kortikosteroidlerin eşdeğer dozları.<sup>869-872</sup>

Eşdeğer Doz	Steroid
1,2 mg	Betametazon (uzun etkili)
1,5 mg	Deksametazon (uzun etkili)
8 mg	Metilprednizolon (orta etkili)
8 mg	Triamsinolon (orta etkili)
10 mg	Prednizon (orta etkili)
10 mg	Prednizolon (orta etkili) <sup>4,5</sup>
40 mg	Hidrokortizon (kısa etkili)
50 mg	Kortizon (kısa etkili)

## 6.1.8. Antihistaminikler (oral ve topikal)

### 6.1.8.1. Kanıtların özeti

NP'siz KRS'de duyarlanmanın rolü belirsizdir (bkz. 5.1.2). Burundaki alerjik inflamasyonun atopik bir bireyi KRS gelişimine yatkın hale getirdiği düşünülmektedir. Ancak atopiyi KRS için bir risk faktörü olarak değerlendiren yayınlar çelişkilidir.

Alerji ve KRS arasında açık bir nedensel ilişki olduğuna dair güçlü epidemiyolojik kanıtlar olmamasına rağmen, alerjiyi KRS'ye katkıda bulunan bir faktör olarak ele almamanın cerrahi müdahalenin başarı olasılığını azalttığına dair de bazı göstergeler vardır.<sup>133</sup> İmmünoterapi uygulanan alerji hastaları arasında yapılan retrospektif bir gerçek yaşam çalışmasında, immünoterapiden en fazla fayda görenlerin tekrarlayan rinosinüzit öyküsü olan kişiler olduğu, ayrıca daha önce sinüs cerrahisi geçiren hastaların yaklaşık yarısının, ameliyatın tek başına tekrarlayan enfeksiyon ataklarını tamamen çözmek için yeterli olmadığına inandığı görülmüştür.<sup>133</sup>

Kapsamlı bir Alman retrospektif veri tabanında hem KBB uzmanları (%3,5) hem de pratisyen hekimler (%2,2) NP'siz KRS hastalarında düşük oranlarda, NP'li KRS'de ise biraz daha yüksek oranlarda (sırasıyla %5,4 ve %3,1) antihistaminik önermiştir.<sup>134</sup>

NP'siz KRS hastalarında antihistaminiklerin etkisini değerlendiren bir çalışma yoktur.<sup>135</sup>

NP'li KRS hastalarında antihistaminiklerin etkisini değerlendiren bir çalışma vardır.<sup>135,136</sup>

Haye ve ark. bir ÇKPKÇ'de, NP'li KRS'li (16'sı alerjik) 45 hastayı üç ay boyunca 20 mg setirizin veya plasebo verilerek üzere randomize etmiştir (Tablo 6.1.8.1). Yazarlar; plasebonun rinore ve hapşırma skorunun 1'in altında olduğu gün sayısını rinorede %70-80 hapşırmada ise %80-90 olarak bulmuş, bu oranın setirizin grubunda (tüm zamanlar için) %90-100 olduğunu bildirmişlerdir. Bununla birlikte, alerjisi olan ve olmayan hastalar için veriler ayrı olarak rapor edilmemiştir. Setirizinin nazal polip boyutu üzerine etkisi bulunmamıştır.<sup>136</sup>

### 6.1.8.1. Sonuç

Antihistaminikler ile plasebonun GRADE karşılaştırmasında kanıt kalitesi çok düşüktü. Az sayıda çalışma olduğundan ve en önemli etkinlik ölçütleri bildirilmediğinden kanıt düzeyi düşürülmüştür. KRS hastalarının tedavisinde düzenli antihistaminik kullanımının etkisine karar vermek için yeterli kanıt yoktur.

## 6.1.9. Antilökotrienler

### 6.1.9.1. Kanıtların özeti

Sisteinil lökotrienler (CysLT), araşidonik asidin parçalanması yoluyla eozinofiller ve mast hücreleri tarafından sentezlenen bir inflamatuvar medyatör sınıfıdır. CysLT'nin rinit, astım ve muhtemelen NP'li KRS'nin patofizyolojisinde rol aldığı, bronkokonstriksiyon, mukus üretimi, ödem ve eozinofil ile nötrofillerin kemotaksisine neden olduğu bilinmektedir. Alerjik rinit, astım ve Nazal polipli kronik rinosinüzitte (NP'li KRS) CysLT'lerin aşırı üretimi ve reseptör upregülasyonu gösterilmiştir (5.1.2.).

NP'siz KRS'de CysLT'nin etkinliği hakkında veri yoktur.

CysLT'nin NP'li KRS'de etkinliği hakkında sınırlı veri bulunmaktadır, veriler başlıca montelukast ile ilgilidir. Zafirlukast, zileuton (-lipoksijenaz inhibitörü) ve pranlukast gibi diğer CysLT inhibitörleri ile NP'li KRS hastalarında RKÇ yapılmamıştır.

Wentzel ve ark.<sup>137</sup> 2013 yılında, sadece biri çift kör olan iki plasebo kontrollü RKÇ'yi<sup>138,139</sup> ve plasebo kontrolsüz üç RKÇ'yi<sup>140-142</sup> ve toplam 179 NP'li KRS hastasını içeren bir sistematik derleme yayınlamıştır. Mostafa'nın çalışmasının çift kör olduğu, ancak körlemenin nasıl yapıldığına dair bir açıklama yapılmadığını görülmektedir, diğer iki çalışma kör değildir. Plasebo kontrollü olmayan RKÇ'ler postoperatif olarak montelukast ile intranasal kortikosteroidleri<sup>140,142</sup> ve oral steroidlerden sonra tek başına nazal kortikosteroidlere karşı montelukast ve nazal kortikosteroid kombinasyonunu karşılaştırmıştır.<sup>141</sup> Her iki plasebo kontrollü RKÇ'de, dört ila altı haftalık tedavi süreci boyunca plaseboya kıyasla semptomlarda ve lokal inflamatuvar medyatörlerde önemli iyileşmeler görüldüğü sonucuna varılmıştır. İki çalışmayı bir meta-analizde birleştirmek mümkün olmamıştır. Montelukast ile nazal kortikosteroidleri karşılaştıran iki küçük çalışma, her iki tedavi için başlangıca kıyasla benzer bir iyileşme göstermiştir (Tablo 6.1.9.1.).

Wentzel'in derlemesinin<sup>137</sup> yayınlanmasından sonra, her ikisi de prospektif RKÇ olan, düzenli tedaviye oral montelukast eklenen iki çalışma yapılmıştır. Suri ve ark.<sup>143</sup> 40 ardıışık yetişkin NP'li KRS hastasını iki gruba randomize etmiştir. Denekler 14 gün boyunca oral prednizolon ve 8 hafta boyunca oral montelukast eklenen veya eklenmeyen budesonid nazal sprey ile tedavi edilmiştir. Ek oral montelukast ile tedavi edilen denekler, sekizinci haftada ve tedaviyi durdurduktan sonraki dört hafta boyunca genel semptom skoru, koku alma hissi ve hapşırmada istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme bildirmiştir (Tablo 6.1.9.2).

Van Gerven ve ark.<sup>144</sup> bir yıl süreyle 72 postoperatif NP'li KRS hastasında intranasal kortikosteroid sprey (İKS) tedavisine ek olarak montelukastın etkinliğini değerlendirmiştir. Toplam tedavi skoru, nazal polip skoru ve LMK skoru açısından iki tedavi kolu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Postoperatif NP'li KRS hastalarının tedavisinde İKS'ye montelukast eklenmesinin önerilmemesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

*EPOS yönlendirme grubu nazal kortikosteroidlere montelukast eklenmesini önermez, ancak nazal kortikosteroidlerin başarısız olduğu hastalarda montelukastın etkisini değerlendiren çalışma henüz yoktur.*

Postoperatif veya sekiz hafta boyunca sistemik kortikosteroid tedavisinden sonra İKS'ye montelukast eklenmesini değerlendiren üç çalışmanın meta-analizini gerçekleştirdik. Ameliyattan<sup>144</sup> veya sistemik kortikosteroidlerden sonra intranasal kortikosteroidlere iki hafta boyunca montelukast eklenmesinin önemli bir ilave etkisi yoktu (Şekil 6.1.9.1.).<sup>141,143</sup>

Antilökotrienlerin yan etkileri olarak bazı nöropsikiyatrik olaylar bildirilmiştir; ancak ilişkiye dair kanıtlar çelişkilidir.<sup>145-148</sup>

Tablo 6.1.8.1. KRS hastalarının tedavisinde antihistaminikler.

Çalışma	Yöntemler	Katılımcılar	Girişimler	Sonuçlar	Bulgular
Haye 1998 <sup>136</sup>	ÇKPKÇ	NP'li KRS'li 45 hasta	• 3 ay boyunca 20 mg setirizin (n=23) • 3 ay plasebo (n=22)	• 4, 8 ve 12. haftalarda toplam septom skoru • 4, 8 ve 12 haftada burun tıkanıklığı, rinore, hapşırma için septom skoru $\leq 1$ olan günler • 4, 8 ve 12. haftalarda polip skoru	• Toplam semptom skorunda fark yok • Setirizin; semptom skorunun $\leq 1$ olmasıyla tüm zamanlarda hapşırma ve burun akıntısı olan gün sayısını, 8. haftada ise burun tıkanıklığı olan gün sayısını anlamlı olarak azaltmıştır • Polip skorunda değişiklik yok

NP'li KRS, nazal polipli kronik rinosinüzit; ÇKPKÇ, çift kör, plasebo kontrollü çalışma.

Şekil 6.1.9.1. NP'li KRS hastalarında 12. haftada intranasal kortikosteroid tedavisine montelukast eklenmesinin etkisinin Forest grafiği.

Çalışma veya Alt Grup	İKS ve Montelukast			İKS			Ağırlık	Std. ortalama fark IV, Random, %95 GA	Std. ortalama fark IV, Random, %95 GA
	Ortalama	SS	Toplam	Ortalama	SS	Toplam			
Stewart 2008	5,2	2,8	19	4,9	3	16	%31,9	0,10 [-0,56, 0,77]	
Suri 2015	4,1	0,93	20	5,2	0,93	20	%31,7	-1,16 [-1,83, -0,48]	
van Gerven 2018	12,3	3,7	36	12	3,7	36	%36,4	0,08 [-0,38, 0,54]	
<b>Toplam (%95 GA)</b>			<b>75</b>			<b>72</b>	<b>%100,0</b>	<b>-0,31 [-1,07, 0,46]</b>	
Heterojenite: Tau <sup>2</sup> = 0,37; Ki <sup>2</sup> = 9,95, df= 2 (P=0,007); I <sup>2</sup> = %80 Toplam etki için test: Z= 0,78 (P=0,44)									

GA, güven aralığı

Tablo 6.1.9.1. KRS hastalarının tedavisinde montelukast.

Çalışma	Yöntemler	Katılımcılar	Girişimler	Sonuçlar	Bulgular
Schaper 2011 <sup>139</sup>	TKPKÇ Çapraz	24 NP'li KRS hastası ve 12 astım hastası (N-ERD'li)	• Montelukast 10 mg/gün, 6 hafta (n=24) • Plasebo 1/gün, 4 hafta (n=24)	• Nazal semptomlar (0-12) • Nazal endoskopi • Anterior rinomanometri • Olfaktometri • Nazal sekresyonda ve kanda mediyatörler • Akciğer fonksiyonu	• Toplam semptom skoru montelukast grubunda (plasebo grubunda değil) 5,9'dan 1,75'e geriledi. Doğrudan karşılaştırma yok. Plasebo için veri yok • Nazal endoskopide ödem, hipersekresyon ve tıkanıklıkta plaseboya göre anlamlı azalma • Nazal hava akımında anlamlı iyileşme • Nazal sekresyondaki eozinofillerde ve inflamatuvar medyatörlerde anlamlı azalma • Akciğer fonksiyonlarında anlamlı iyileşme
Pauli 2007 <sup>138</sup>	ÇKPKÇ	30 NP'li KRS hastası	• Montelukast 10 mg/gün, 4 hafta (n=20) • Plasebo 1/gün, 4 hafta (n=10)	• HRQOL (sağlıkla ilgili yaşam kalitesi ölçeği) 4. haftada • Nazal endoskopi 4. haftada • Nazal sekresyonda 4. haftadaki ECP	• HRQL alanlarının çoğunda belirgin düşme • Nazal endoskopi skorunda ve nazal sekresyondaki ECP'de anlamlı fark yok

NP'li KRS, nazal polipli kronik rinosinüzit; ÇKPKÇ, çift kör, plasebo kontrollü çalışma; ECP, eozinofil katyonik protein; HRQOL, sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi; N-ERD, NSAl ile alevlenen hava yolu hastalığı; TKPKÇ, tek kör, plasebo kontrollü çalışma.

### 6.1.9.2 Sonuç

Montelukast ile plasebonun GRADE kullanılarak yapılan karşılaştırmasında kanıt kalitesi çok düşüktü. Çalışma sayısı ve çalışmalardaki hasta sayısı az olduğundan, ayrıca sadece bir çalışma çift kör olduğundan, kanıt düzeyi düşürülmüştür.

Mevcut kanıtlara dayanarak, EPOS2020 yönlendirme grubu, KRS'de montelukastin potansiyel kullanımından emin değildir ve hastaların nazal kortikosteroidleri tolere edemediği durumlar dışında kullanılmasını önermez. Ayrıca, montelukast ile nazal kortikosteroid karşılaştırmasına ilişkin kanıtların kalitesi düşüktür. Kanıtlara dayanarak, yönlendirme grubu nazal kortikosteroidlere montelukast eklenmesini önermez. Bununla birlikte, nazal kortikosteroidlerin başarısız olduğu hastalarda montelukastin etkisini değerlendiren çalışma yoktur.

### 6.1.10. Dekonjestanlar

#### 6.1.10.1. Kanıtların özeti

Topikal dekonjestanların kullanımının, teorik olarak vazokonstriksiyona neden olup mukozal ödemi azaltıcı bir potansiyeli vardır.<sup>149</sup> Bununla birlikte, uzun süreli kullanım rinitis medikamentoza ve dekonjestan kesildikten sonra burun tıkanıklığı semptomunun daha da kötüleşmesine yol açabilir.<sup>150</sup>

Nazal dekonjestanın tek başına nazal polip boyutu üzerinde etkisi yoktur.<sup>151</sup>

KRS tedavisinde lokal dekonjestanların etkisini değerlendiren iki RKÇ gerçekleştirilmiştir (Tablo 6.1.10.1).

Kirtsreesakul ve ark. bir ÇKPKÇ'de 68 NP'li KRS hastasında oksimetazolin uygulamasının nazal steroid tedavisi üzerindeki ilave etkisini ve oksimetazolin tedavisinden sonra rebound

Tablo 6.1.9.2. KRS hastalarının tedavisinde intranasal kortikosteroidlere montelukast eklenmesi.

Çalışma	Yöntemler	Katılımcılar	Girişimler	Sonuçlar	Bulgular
Van Gerven 2018 <sup>144</sup>	RKÇ	Postoperatif 72 NP'li KRS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Montelukast 10 mg/gün ve günde 2 defa mometazon furoat 200 µg, 1 yıl (n=36)</li> <li>• Mometazon furoat 200 µg, günde 2 defa, 1 yıl (n=36)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3. 6. ve 12. ayda T5SS</li> <li>• 3. 6. ve 12. ayda nazal polip skoru (NPS)</li> <li>• 3. 6. ve 12. ayda LMS</li> <li>• 3. 6. ve 12. ayda BAST 24</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ölçülen herhangi bir sonuç için tedaviler arasında anlamlı bir fark yok</li> </ul>
Suri 2015 <sup>143</sup>	RKÇ	40 NP'li KRS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 8 hafta boyunca 10 mg montelukast + 14 gün 35 mg prednizolon, iki günde bir 5 mg azaltarak + 8 hafta boyunca budesonid nazal sprey her iki burun deliğine iki ölçülü doz (n=20)</li> <li>• 14 gün 35 mg prednizolon, iki günde bir 5 mg azaltarak + 8 hafta boyunca budesonid nazal sprey her iki burun deliğine iki ölçülü doz (n=20)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 8. ve 12. haftada toplam semptomlar ve burun tıkanıklığı, baş ağrısı, yüz ağrısı, koku hissi, burun akıntısı ve hapşırma (0-10)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Montelukast grubunda tüm semptomlara (8. ve 12. hafta), baş ağrısına (12. hafta), koku hissine (8. ve 12. hafta) ve hapşırmaya (8. hafta) anlamlı derecede daha iyi etki</li> </ul>
Stewart 2008 <sup>141</sup>	RKÇ	38 NP'li KRS (35 analiz edildi)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 8 hafta boyunca 10 mg montelukast + 14 gün 35 mg prednizolon, iki günde bir 5 mg azaltarak + 8 hafta boyunca budesonid nazal sprey her iki burun deliğine iki ölçülü doz (n=20)</li> <li>• 14 gün prednizolon 35 mg iki günde bir 5 mg azaltarak + 8 hafta boyunca budesonid nazal sprey her iki burun deliğine iki ölçülü doz (n=20)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 8. ve 12. haftada toplam semptomlar ve burun tıkanıklığı, baş ağrısı, yüz ağrısı, koku hissi, burun akıntısı ve hapşırma</li> <li>• SF36</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Montelukast grubunda yüz ağrısına (8. hafta), baş ağrısına (8. hafta) ve hapşırmaya (8. hafta) anlamlı derecede daha iyi etki</li> <li>• 12. haftada ölçülen herhangi bir sonuç için tedaviler arasında anlamlı bir fark yok</li> <li>• SF 36'da anlamlı bir fark yok</li> </ul>

**BAST-24**, 24 Koku için Barcelona Koku Testi; **NP'li KRS**, nazal polipli kronik rinosinüzit; **LMS**, Lund-McKay skoru; **RKÇ**, randomize klinik çalışma; **SF- 36**, kısa form 36; **T5SS**, toplam 5 semptom skoru.

konjesyonun gelişip gelişmediğini değerlendirmiştir.<sup>152</sup> Hastalar 1: 1 oranında, oksimetazolin ve mometazon furoat burun spreyi (MFNS) veya plasebo ve MFNS gruplarına, her bir burun deliğine günde iki defa iki puf, dört hafta boyunca, ilaçları beş dakikalık bir aryla almak üzere randomize edilmiştir. Daha sonra tüm hastalar, iki hafta boyunca her bir burun deliğine iki kez günde iki puf MFNS ile tedavi edilmiştir. Tedaviye başladıktan dört hafta sonra, oksimetazolin-MFNS grubu burun tıkanıklığı, hipozmi, nazal inspiratuar tepe akımı (PNIF), nazal mukosilyer temizleme zamanı (NMSTZ) ve toplam nazal polip skorunda (NPS) plasebo-MFNS grubuna göre anlamlı derecede daha iyi gelişme göstermiştir. Tüm hastaların sadece MFNS ile tedavi edildiği iki hafta boyunca her iki grup da tüm bulgularda sürekli iyileşme göstermiştir, ancak çalışmanın sonunda oksimetazolin-MFNS grubu plasebo-MFNS grubuna göre PNIF hariç, burun tıkanıklığı, hiposmi, NMSTZ ve toplam NPS'de anlamlı derece daha iyi iyileşme göstermiştir. Dört haftalık oksimetazolin tedavisinden sonra rebound konjesyona dair bir kanıt yoktur. Nazal dekonjestanlar ve nazal kortikosteroidlerin kombinasyonunda rebound konjesyon olmaması alerjik rinit ile ilgili yapılan iki çalışmada daha gösterilmiştir; bu çalışmalarda nazal dekonjestan ve nazal steroid kombinasyonun 2-4 haftalık bir tedavi sonucunda tek başına nazal steroidlere göre daha etkili olduğu ve rebound şişlik olmadığı sonucuna varılmıştır.<sup>153,154</sup>

İkinci çalışmada Humphreys ve ark. FESS yapılan 47 hastada postoperatif erken dönemde topikal dekonjestan, ksilometazolin ile tuzlu su spreyi karşılaştırmıştır.<sup>155</sup> Postoperatif 10. günde burun tıkanıklığı, burun akıntısı, ağrı, koku duyusu kaybı ve kanama için değerlendirilen GAÖ semptom skorları gruplar arasında farklılık göstermemiştir.

### 6.1.10.2. Sonuç

NP'li KRS hastalarında, oksimetazolin ile MFNS kombinasyonunun tek başına MFNS'ye göre rebound şişlik olmadan anlamlı derecede daha iyi etki ettiğini gösteren sadece küçük bir çalışma vardır.<sup>152</sup> Bu, nazal kortikosteroidin dekonjestan ile kombinasyonunun rebound şişliği önlediği görülen alerjik rinit tedavisindeki etkilerle uyumludur.<sup>153,154</sup>

Erken postoperatif dönemde tuzlu su ile karşılaştırılan ksilometazolin etkili değildir.<sup>155</sup> Bu derleme, nazal kortikosteroidlere nazal dekonjestan eklenmenin KRS'de semptomatolojiyi iyileştirdiğine dair düşük düzeyde bir kesinlik bulmuştur. Bu çalışmada rebound şişlik riski gösterilmemesine rağmen, EPOS 2020 yönlendirme grubu genel olarak KRS'de nazal dekonjestanların kullanılmasını önermektedir. Burnun çok tıkalı olduğu durumlarda, nazal kortikosteroid tedavisine bir nazal dekonjestanının geçici olarak eklenmesi ise düşünülebilir.

### 6.1.11. Tuzlu su

#### 6.1.11.1. Özet

Nazal tuzlu su irrigasyonunun KRS tedavisinde önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir. Nazal tuzlu su irrigasyonu, mukus ve kurutları mekanik olarak çıkarmak, mukus kliresini iyileştirmek, siliyer atım aktivitesini arttırmak, antijenleri, biyofilmleri ve inflamatuvar mediyatörleri etkisiz hale getirip uzaklaştırmak ve mukozanın hidrasyonunu sağlamak gibi çeşitli fizyolojik etkiler yoluyla, burun mukozası fonksiyonunu iyileştirebilir. Ayrıca tuzlu su yeterli hacim oluşturarak ilacı sinüs içerisine taşımak için bir araç olabilir. Bununla birlikte, en iyi irrigasyon ve bunun tonisitesi



Tablo 6.1.10.1. KRS hastalarının tedavisinde nazal dekonjestanlar.

Çalışma	Yöntemler	Katılımcılar	Girişimler	Sonuçlar	Bulgular
Kirtsreesakul, 2016 <sup>152</sup>	ÇKPKRKÇ	68 NP'li KRS hastası	<ul style="list-style-type: none"> <li>Oksimetazon sprey ve MFNS her bir burun deliğine günde iki defa 2 puf, 4 hafta boyunca, iki ilaç arasında 5 dakika olacak şekilde, takiben 2 hafta boyunca sadece MFNS (n=34)</li> <li>Plasebo ve MFNS her bir burun deliğine günde iki defa iki puf, 4 hafta boyunca, iki ilaç arasında 5 dakika olacak şekilde, takiben 2 hafta boyunca sadece MFNS (n=34)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Semptomlar</li> <li>Burun açıklığı</li> <li>Nazal polip boyutu</li> <li>4. ve 6. hafta NMSTZ</li> <li>Yan etkiler</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Oksimetazolin ve MFNS kombinasyonu aşağıdakilerde tek başına MFNS'den anlamlı ölçüde daha etkilidir:</li> <li>4. ve 6. haftalarda burun tıkanıklığı ve koku semptomları</li> <li>4. haftadaki nazal açıklık</li> <li>4. ve 6. haftadaki nazal polip boyutu</li> <li>4. ve 6. haftadaki NMSTZ</li> <li>Rebound şişme belirtisi yok</li> </ul>
Humphreys, 2009 <sup>155</sup>	ÇKPKÇ	47 postoperatif KRS hastası	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ksilometazolin hidroklorür %0,1 erişkin burun spreyi (n=24)</li> <li>Serum fizyolojik steril aerosol (n=23)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Postoperatif 10. günde semptom skorları</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gruplar arasında fark yok</li> </ul>

ÇKPKRKÇ, çift kör, plasebo kontrollü, randomize klinik çalışma; MFNS, mometazon furoat nazal sprey; NMSTZ, nazal mukosilyer temizleme zamanı.

(konsantrasyonu), yıkama sırasında kullanılacak hacmi (düşük veya yüksek), basıncı (düşük veya yüksek), sıklığı, cihazın tipi ve baş pozisyonu konusunda çok az fikir birliği vardır.

Bu sistematik derleme, erişkin KRS'de nazal tuzlu su irrigasyonu / spreyin klinik sonuçlar üzerindeki etkisini değerlendiren 33 RKÇ (14'ü FESC sonrası postoperatif dönemde) belirlemiştir (Tablo 6.1.1.1- 6.1.11.10). Çalışmalar tasarım, süre ve verilerin ölçülmesi açısından çok farklıydı. Yirmi çalışmada, tuzlu su irrigasyonunun bazı formlarının olumlu etkisi bildirilmiştir.<sup>156-175</sup> Sekizinde herhangi bir etki bildirilmemiş<sup>158,176-182</sup> ve beş çalışmada başlangıca kıyasla etki olup olmadığı belirtilmemiştir.<sup>183-187</sup> Altı çalışma, tuzlu su irrigasyonunun bir formunun irrigasyon yapılmamasına karşı etkisini değerlendirmiştir (Tablo 6.1.11.1). Çalışmalar bir meta-analizde birleştirilememiştir. Dört çalışma, tuzlu su irrigasyonunun hiç etkisinin olmadığını veya çok az (örneğin sadece bir semptom üzerinde) etkisi olduğunu göstermiştir. En son yapılan iki çalışma<sup>163,165</sup> izotonik tuzlu su irrigasyonunun hiç yapılmamasına göre anlamlı pozitif etki gösterdiğini göstermiştir. Pozitif ve negatif çalışmalar arasındaki farklar çok açık değildir, ancak bunların olası nedenleri tedavi / değerlendirmenin uzunluğu olabilir (pozitif çalışmaların süresi ortalama 7,5 ay (3-12 ay), negatiflerin 6 haftadır (1-13 hafta).

Sonuç olarak, herhangi bir nazal tuzlu su irrigasyonu kullanma ile hiç nazal irrigasyon yapmamayı karşılaştıran çalışmalar aynı sonuçları vermemektedir. Hastalar ve profesyoneller için bu önemli sorunun daha ileri analiz edilebilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

### 6.1.11.2. En iyi yöntem nedir?

İki çalışma, tuzlu su uygulamanın farklı yöntemlerini değerlendirmiştir. Prospektif, çapraz geçişli bir çalışmada, tuzlu suyun burun boşluğu ve paranasal sinüslere dağıtımında üç irrigasyon yönteminin (nazal sprey, RinoFlow ile nebulizasyon ve baş yerde diz çökerken nazal duş) etkinliği değerlendirilmiştir.<sup>188</sup> Yazarlar, nazal duşun solüsyonu maksiller sinüs ve frontal resese ulaştırmada daha etkili olduğunu göstermiştir, ancak tüm teknikler hem FESC sonrası ve hem de sağlıklı kişilerde solüsyonu

anterior ve posterior burun boşluğuna ulaştırabilmiştir. Sprey ve nebulizatör, kontrollerde solüsyonu herhangi bir sinüse veya frontal resese ulaştıramamıştır. Bununla birlikte, semptomlar üzerindeki etki ölçülmemiştir. Bir çalışma, 86 KRS hastasında bir ay boyunca bir burun spreyi ile bir sıkma şişesini karşılaştırmış, ve iki yöntem arasında SNOT-22, Nazal ve Sinüs Semptom Ölçeği (NSS) veya Perioperatif Endoskopik Sinüs Skoru (POSE) arasında fark bulmamıştır.<sup>162</sup> Her iki grupta da çalışma anlamlı bir iyileşme gösterse de, sıkma şişesi ve burun spreyiyle tedavi edilen hastalar arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 6.1.11.2). Salib ve ark. da benzer şekilde fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisini takiben düşük hacimli yüksek basınçlı nazal spreyi ve yüksek hacimli düşük basınçlı tuzlu su uygulama sistemini karşılaştırmış, ve SNOT-22'de hiçbir fark bulmamış, LK skoru için yüksek hacim lehine sadece zamansal bir fark göstermiştir.<sup>189</sup> Veriler yetersiz olduğu için çalışmalar bir meta-analizde birleştirilememiştir.

Sonuç olarak, her ne kadar nazal duşun irrigasyon solüsyonunun sinüslere dağıtılmasında daha etkili olduğu gösterilmiş olsa da, nazal duşun KRS semptomları ve belirtilerini azaltmada daha etkili olduğunu gösteren hiçbir çalışma yoktur.

### *İzotonik tuzlu su veya Ringer laktat ile burun irrigasyonu KRS hastalarında etkili bir tedavidir.*

#### 6.1.11.3. En iyi içerik nedir?

Altı çalışma hipertonic ve normal tuzlu su arasındaki farkları değerlendirmiştir<sup>157,161,163,165,178,184</sup> (Tablo 6.1.11.3). Üç çalışma (325 hasta), genel olarak, hipertonic tuzlu su ile karşılaştırıldığında, izotonik tuzlu suyla daha iyi sonuçlar bulmuştur.<sup>157,165,178</sup> İki çalışma (248 hasta) hiçbir fark bulmamış<sup>161,163</sup> ve bir çalışma (60 hasta) hipertonic burun spreyinin konjesyon ve öksürükte izotonik tuzlu sudan anlamlı olarak daha iyi sonuç verdiğini göstermiştir<sup>184</sup>

İki çalışma<sup>156,159</sup> Lut Gölü tuzu ile tek başına diğer hipertonic tuzlu su irrigasyonu<sup>156</sup> veya flutikazon dipropionat ile kombinasyonunun<sup>159</sup> arasındaki farkları değerlendirmiştir. Çalışmalar, tek başına hipertonic tuzlu suyun diğer iki tedaviden daha az etkili olduğunu göstermiştir. FESC'den hemen sonra 74

Tablo 6.1.11.1. KRS hastalarının tedavisinde nazal tuzlu su irrigasyonu veya irrigasyon yapılmaması.

Çalışma	Yöntemler	Katılımcılar	Girişimler	Sonuçlar	Bulgular
Giotakis 2016 <sup>163</sup>	RKÇ, kör değil	Postoperatif 174 NP'li KRS (dahil edilen 158)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 250 ml %1,175 Emser Salt® solüsyonu (EmsSalt) (n=59) bir yıl boyunca günde iki kez</li> <li>• Bir yıl boyunca günde iki kez 250 ml izosmotik mineral tuz karışımı (IsoMix) (n=58)</li> <li>• Bir yıl boyunca irrigasyon yok (n=57)</li> </ul> Tüm hastalara ilk 6 ayda sınırlı dozlarda budesonid nazal sprey ve ilk 14 günde kortikoid ve antibiyotikli burun merhemi kullanmasına izin verildi.	3, 6, 9 ve 12. aylarda: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nazal semptomlar</li> <li>• RQLQ</li> <li>• İşe gidilemeyen günler</li> <li>• Postoperatif mukozanın durumu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Irrigasyon yapılan grupta nazal semptomlarda ve RQLQ'de anlamlı derece daha iyi sonuçlar</li> <li>• İşe gidilemeyen günlerde ve mukozanın durumunda anlamlı fark yok</li> <li>• Emser Salt ve izosmotik mineral tuz karışımı arasında anlamlı fark yok</li> </ul>
Nikakhlagh 2016 <sup>165</sup>	RKÇ, kör değil	185 KRS hastası	3 haftalık antibiyotik tedavisi sonrası hastalara şunlar verildi: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 ay hipertonic lavaj (hacim ve sıklık belirsiz)</li> <li>• 3 ay izotonik lavaj</li> <li>• 3 ay hipotonik lavaj</li> <li>• 3 ay lavaj yok</li> </ul>	3 ay sonra: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Baş ağrısı, burun ve geniz akıntısı, burun tıkanıklığı, öksürük, koku alma, yüzde dolgunluk hissi semptomları olan hastaların yüzdesi</li> </ul>	İzotonik yıkama diğerlerinden daha etkili bulundu
Jiang 2014 <sup>179</sup>	RKÇ, kör değil, postoperatif	FESC yapılan 185 hasta (dahil edilen 110)	FESC'den 1 ay sonra başlayan ve 2 ay boyunca verilen, günlük nazal irrigasyon amaçlı EAW (n=36) FESC'den 1 ay sonra başlayan ve 2 ay boyunca verilen günlük nötr NS (n=35) Cerrahi sonrası nazal irrigasyon yok (n=39)	FESC'den 2 ay sonra: <ul style="list-style-type: none"> <li>• SNOT-20</li> <li>• Ortalama MCA2</li> <li>• Koku eşiği</li> <li>• UPSIT-TC</li> <li>• Sakarin geçiş süresi</li> <li>• Endoskopik skor</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Üç grup arasında postoperatif SNOT-20 skorları, ortalama MCA2, koku eşiği, UPSIT-TC skorları, sakarin geçiş süresi ve endoskopik skorlar arasında anlamlı fark yok</li> </ul>
Freeman, 2008 <sup>158</sup>	Deneğin kendi içinde, tek kör RKÇ, postoperatif	22 KRS hastası	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 6 hafta boyunca günde üç kez burnun bir tarafına 2 ml mukozal atomizasyon cihazı ile izotonik tuzlu su</li> </ul> Diğer tarafa tuzlu su yok	3. haftada ve 3. ayda: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Endoskopide yapışıklık, akıntı, polipler, kabuklanma, ödem (0-3)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tuzlu su atomizasyonunun akıntı üzerine anlamlı olumlu etkisi, başka fark yok</li> </ul>
Liang 2008 <sup>175</sup>	RKÇ, kör değil, postoperatif	FESC uygulanan 77 hasta	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 ay boyunca pulsatil nazal irrigasyon</li> <li>• Tedavi yok</li> </ul>	Postoperatif 2. hafta 1. 2. ve 3. ayda: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Semptom skoru</li> <li>• Endoskopi skoru</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tüm gruplar için nazal irrigasyonun anlamlı bir etkisi yok</li> <li>• Nazal irrigasyonun anlamlı olumlu etkisi hafif KRS'li hastalarda var, şiddetli KRS'li hastalarda yok (BT'ye göre &gt; LM &gt;12)</li> </ul>
Pinto 2006 <sup>178</sup>	Postoperatif, RKÇ, spreyler için çift kör	FESC sonrası sık sinüzit öyküsü olan 60 hasta	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NS (n=20) günde dört kez, her iki tarafa iki puf, postoperatif ilk 5 gün boyunca</li> <li>• Postoperatif 5 gün boyunca günde 4 kez tamponlanmış HS (n=20), her iki tarafa 2 puf</li> <li>• Veya sprey yok (n=20)</li> </ul>	5 gün boyunca: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Semptomlar (burun tıkanıklığı / konjesyon, burun akıntısı / postnazal akıntı, ağrı / basınç, baş ağrısı ve uyku bozukluğu / insomni) (0-4)</li> <li>• Ağrı kesici</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipertonik tuzlu su grubunda diğer gruplara göre anlamlı derecede daha fazla burun akıntısı</li> <li>• Başka önemli fark yok</li> </ul>
Heatley 2001 <sup>177</sup>	RKÇ, kör değil	150 KRS hastası (128 çalışmayı tamamladı)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 hafta boyunca şırınga ile nazal hipertonic tuzlu su irrigasyonu</li> <li>• 2 hafta boyunca burun irrigasyon kabı ile nazal hipertonic tuzlu su irrigasyonu</li> <li>• 2 hafta refleksoloji masajı</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2. haftada RSOM-31</li> <li>• 2. haftada SF-36</li> <li>• 2. haftada ilaç kullanımı</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gruplar arasında anlamlı fark yok</li> </ul>

KRS, kronik rinosinüzit; NP'li KRS, nazal polipli kronik rinosinüzit; BT, bilgisayarlı tomografi; EAW, elektrize asit su; FESC, fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi; HS, hipertonic tuzlu su; LM, Lund-Mackay; NS, normal tuzlu su; RKÇ, randomize kontrollü çalışma; RSOM-31, Rinosinüzit Sonuç Ölçütü-31; SF-36, Kısa Form 36.

KRS hastasında yapılan bir çalışmada, izotonik tuzlu su irrigasyonu (n=25) ile Ringer laktat irrigasyonu (n=26) ve hipertonic tuzlu su irrigasyonu (n=23) arasındaki farklar altı hafta boyunca değerlendirilmiştir.<sup>161</sup> Ringer laktat solüsyonu, altı hafta boyunca diğer iki irrigasyona göre SNOT ve GAÖ toplam semptom skorunda anlamlı ölçüde daha fazla azalmaya neden olmuştur.

Sonuç olarak, çalışmalar, hipertonic tuzlu su ile irrigasyonun izotonik tuzlu sudan daha etkili olduğunu göstermemektedir. Ringer laktat çözeltisi ile irrigasyonun hem izotonik hem de hipertonic tuzlu su irrigasyonundan daha etkili olduğunu gösteren bir postoperatif çalışma vardır.<sup>161</sup>

#### 6.1.11.4. En iyi sıcaklık nedir?

Bir çalışmada, oda sıcaklığındaki tuzlu su irrigasyonu ile 40°C tuzlu su mukosilyer geçiş zamanı ve burun tıkanıklığı yönünden karşılaştırılmış ve fark bulunamamıştır<sup>164</sup> (Tablo 6.1.11.4).

#### 6.1.11.5. Eklemler yardımcı olacak mı?

##### 6.1.11.5.1. Antiseptik / mukolitik / bebek şampuanı

Üç çalışma, antiseptik / mukolitik / bebek şampuanı çözeltilisinin eklenmesini değerlendirmiş, gruplar arasında çok az fark görülmüş veya hiç fark görülmemiştir; ancak bebek şampuanı grubunun anlamlı ölçüde daha fazla yan etkisi olduğu bildirilmiştir ve daha fazla hasta irrigasyonu durdurmuştur<sup>160,174,183</sup> (Tablo 6.1.11.5). Ayrıca sağlıklı kişilerde konjesyon ve geri dönüşlü koku kaybı yarattığı gösterilmiştir.<sup>190</sup>

##### 6.1.11.5.2. KRS hastalarında sodyum hyaluronat (hem NP'siz KRS hem de NP'li KRS)

Altı İtalyan ÇKPKÇ veya tek kör (genellikle körleme açık bir şekilde tanımlanmamış) çalışmada, tuzlu suya 9 mg sodyum hyaluronat ilavesi değerlendirilmiştir.<sup>166-168,185,186,191</sup> Beş çalışma<sup>167,168,185,186,191</sup> küçük hacimli nebulizasyon, ve bir çalışma ise 250 ml ile yıkamayı değerlendirmiştir. Nebulizasyonu değerlendiren beş çalışma genel olarak olumlu sonuçlar bildirmiştir; tuzlu suya sodyum hyaluronat eklenmesi ile yıkamayı değerlendiren çalışma ise genel olarak anlamlı bir etki bulmamıştır (Tablo 6.1.11.6).

Sonuç olarak, tuzlu su spreyi ile karşılaştırıldığında sodyum hyaluronatın postoperatif semptomlar üzerinde olumlu bir etkisi olabilir. Bir çalışmada, postoperatif dönemde tuzlu su yıkamasına sodyum hyaluronat eklenmesi herhangi bir etki göstermemiştir.

##### 6.1.11.5.3. Nazal tuzlu su irrigasyonunda bal

Bal, bal arısı *Apis mellifera* tarafından toplanan ve modifiye nektardan elde edilen visköz, aşırı doymuş bir şeker çözeltilisidir. Bal antik dönemden beri yara bakımında kullanılmaktadır. Bal kısmi kalınlıkta yanıkları geleneksel tedaviden (poliüretan film, parafin

gazlı bez, soframisin emdirilmiş gazlı bez, steril keten ve yanığın açık bırakılması) ve enfekte postoperatif yaraları antiseptik ve gazlı bezden daha hızlı iyileştiriyor gibi görünmektedir.<sup>192</sup> Kulak Burun Boğaz alanında yapılan çalışmalar, bal, propolis ve arı sütü gibi diğer arı ürünlerinin oral enfeksiyonlarda, solunum yolu enfeksiyonlarında, rinosinüzitte, tonsillektomide ve baş-boyun cerrahisinde etkisini araştırmıştır.<sup>193</sup>

Üç çalışma<sup>169,170,176</sup> tuzlu su irrigasyonuna<sup>169,176</sup> veya spreye<sup>170</sup> bal ilavesini değerlendirmiştir. Çalışmaların hiçbiri balla tedavi edilen grup ile plasebo grubu arasında anlamlı bir fark bulamamıştır (Tablo 6.1.11.7). Bununla birlikte, tüm çalışmalarda hastalar, önemli farklılıklar bulma olasılığını azaltan oral antibiyotik ve / veya nazal kortikosteroid de almıştır.

*Nazal tuzlu su irrigasyonuna ksilitol, sodyum hyaluronat ve ksiloglukan eklenmesinin olumlu bir etkisi olabilir.*

##### 6.1.11.5.4. Ksilitol nazal irrigasyonu

Ksilitol, birçok meyve ve sebze doğal olarak bulunan ve gıda sektöründe tatlandırıcı olarak sıklıkla kullanılan beş karbonlu bir şeker alkoldür. Son on yılda doğal bir antibakteriyel ajan olarak ve daha yakın zamanda özellikle periodonti alanında antibiyofil ajanı olarak yoğun ilgi görmüştür. Pek çok antimikrobiyal madde içeren insan solunum yolu yüzey sıvısının tuz konsantrasyonunu azaltır, bu da doğal bağışıklık sisteminin gelişmesine katkıda bulunabilir ve böylece solunum yolu enfeksiyonlarını önleyebilir. Ayrıca ksilitol, glikoz hücre duvarı transportunun bozulması ve hücre içi glikoliz yoluyla bakteri üremesini engelleyebilir.

İki küçük çalışma, KRS'li hastaların tedavisinde ksilitol ile yıkamanın etkinliğini analiz etmiştir.<sup>180,181</sup> Her iki çalışma da SNOT ve toplam semptomların görsel analog ölçeğinin (GAÖ) azalmasında tuzlu suya kıyasla ksilitolün önemli ölçüde daha iyi bir etkisi olduğunu bildirmiştir. Veriler eksik olduğu için çalışmalar meta-analizle birleştirilememiştir (Tablo 6.1.11.8).

Tablo 6.1.11.2. KRS hastalarının tedavisinde nazal irrigasyon yöntemleri.

Çalışma	Yöntemler	Katılımcılar	Girişimler	Sonuçlar	Bulgular
Macdonald 2015 <sup>162</sup>	Postoperatif tek kör RKÇ	Postoperatif 86 KRS hastası (55 NP'li KRS)	• 1 ay boyunca tuzlu su sıkma şişesi (n=43) • 1 ay boyunca nazal tuzlu su sprey (n=43)	• SNOT-22 • POSE • Nazal ve sinüs semptom ölçeği (0-15)	• Her iki grupta da SNOT-22, POSE, NSS için anlamlı iyileşme • Tedavi grupları arasında fark yok
Salib 2013 <sup>189</sup>	Postoperatif tek kör RKÇ	Postoperatif 31 KRS hastası (24'ü değerlendirilmiş) (17 NP'li KRS)	• İzotonik SterimarTM, ameliyattan sonra 12 hafta boyunca bir burun deliğine günde üç kez iki sprey (n=24). • Sinüs RinseTM ameliyattan sonra 12 hafta boyunca bir burun deliğine günde üç kez 120 ml Tüm hastalara 1 hafta antibiyotik, topikal nazal steroid ve nazal polipli hastalara da 10 gün oral steroid tedavisi verildi.	Ameliyattan 2, 4 ve 12 hafta sonra: • SNOT-22 • LK skoru	2, 4 ve 12. haftalarda: • Hiçbir zaman noktasında SNOT-22'de fark yok • 4. haftada LK skoru için istatistiksel fark, ve 2. hafta anlamlı fark eğilimi

KRS, kronik rinosinüzit; Tek kör RKÇ, Tek kör randomize kontrollü çalışma; NP'li KRS, nazal polipli kronik rinosinüzit; SNOT-22, sinonazal sonuç testi-22; POSE, perioperatif endoskopik sinüs skoru; NSS, nazal ve sinüs semptom ölçeği; LK skoru, Lund-Kennedy skoru.

Tablo 6.1.11.3. KRS hastalarının tedavisinde hipertonic ve izotonik nazal tuzlu su irrigasyonunun karşılaştırılması.

Çalışma	Yöntemler	Katılımcılar	Girişimler	Sonuçlar	Bulgular
Giotakis 2016 <sup>163</sup>	RKÇ, kör değil	174 NP'li KRS hastası (158'i değerlendirilmiş), postoperatif	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bir yıl boyunca günde iki kez 250 ml %1,175 Emser Salt® çözeltisi (EmsSalt) (n=59)</li> <li>Bir yıl boyunca günde iki kez 250 ml izosmotik mineral tuz karışımı (IsoMix) (n=58)</li> <li>İrrigasyon yok (n=57)</li> <li>İlk 6 ayda tüm hastaların sınırlı dozda budesonid nazal sprey, ve ilk 14 günde kortikoid ve antibiyotik burun merhemi kullanmasına izin verildi.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>3, 6, 9 ve 12 ayda:</li> <li>Burun semptomları</li> <li>RQLQ</li> <li>Kaçırılan iş günleri</li> <li>Postoperatif mukoza durumu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>İrrigasyon yapılan ve yapılmayan gruplar arasında nazal semptomlarda ve RQLQ'de anlamlı derecede daha iyi sonuçlar</li> <li>Kaçırılan iş günleri ve mukozada anlamlı bir fark yok</li> <li>Emser Salt ve izosmotik mineral tuz karışımı arasında anlamlı bir fark yok</li> </ul>
Nikakhlagh 2016 <sup>165</sup>	RKÇ, kör değil	185 KRS hastası	<ul style="list-style-type: none"> <li>3 haftalık antibiyotikten sonra hastalara:</li> <li>3 ay boyunca hipertonic lavaj (hacim ve sıklık belirsiz)</li> <li>3 ay izotonik yıkama</li> <li>3 ay hipotonik yıkama</li> <li>3 ay boyunca yıkama yok</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>3 ay sonra:</li> <li>Baş ağrısı, burun ve geniz akıntısı, burun tıkanıklığı, öksürük, koku alma, yüzde dolgunluk hissi olan hastaların yüzdesi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>İzotonik; hipertonic, hipotonik ve yıkama yapılmamasından daha etkili</li> </ul>
Low 2014 <sup>161</sup>	ÇKRKÇ, postoperatif	74 KRS hastası, hemen postoperatif	<ul style="list-style-type: none"> <li>6 hafta normal tuzlu su irrigasyonu (n=25)</li> <li>6 hafta Ringer laktat irrigasyonu (n=26)</li> <li>6 hafta hipertonic tuzlu su nazal irrigasyonu (n=23)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>6 hafta sonra:</li> <li>SNOT-20</li> <li>Semptom skorları (GAÖ)</li> <li>Mukosiliyer temizleme (MST)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tüm gruplar SNOT ve GAÖ için 6. haftadan sonra anlamlı derecede iyileşme gösterdi</li> <li>Ringer laktatın 6 hafta boyunca diğer iki solüsyondan anlamlı ölçüde daha iyi olduğu görülmüştür</li> <li>MST'de fark yok</li> </ul>
Friedman 2012 <sup>159</sup>	Çift kör RKÇ	145 KRS hastası (114 değerlendirme)	<ul style="list-style-type: none"> <li>4 hafta boyunca günde 2 defa 20 ml hipertonic LGTÇ, ve LGTÇ burun spreyi (n=59)</li> <li>4 hafta boyunca günde 2 defa 20 ml hipertonic tuzlu su irrigasyonu ve burun spreyi + günde bir defa flutikazon 50 µg (n=57)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>4. haftada</li> <li>SNOT-20</li> <li>UPSIT</li> <li>Nazal endoskopi</li> <li>Akustik rinometri</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Her iki grupta da SNOT-20'de anlamlı iyileşme</li> <li>Gruplar arasında anlamlı fark yok</li> <li>Gruplar arasında başlangıca kıyasla veya gruplar arasında UPSIT, nazal endoskopi ve akustik rinometri için anlamlı fark yok</li> </ul>
Culig 2010 <sup>184</sup>	RKÇ	60 KRS hastası	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hipertonic nazal sprey (%2,12) (Sterimar), 2 hafta boyunca, günde 3-6 kez</li> <li>Normal tuzlu su nazal sprey (Sterimar), 2 hafta boyunca, günde 3-6 kez</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1 ve 2 hafta sonra:</li> <li>1 ve 2 hafta sonra rinore, tıkanıklık, öksürük, baş ağrısı ve palpasyonda sinüs bölgesi duyarlılığı</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hipertonic nazal sprey tıkanıklık (1. ve 2. haftada) ve öksürük (2. haftada) normal tuzlu sudan anlamlı olarak daha iyi sonuçlar verdi</li> </ul>
Hauptman 2007 <sup>157</sup>	Çift kör RKÇ	80 KRS hastası	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bir kez en tıkalı burun deliğine tamponlanmış hipertonic tuzlu su (%3) 1ml (100 mikrolitrelik 10 puf)</li> <li>Bir kez en tıkalı burun deliğine normal tuzlu su (%3) 1 ml (100 mikrolitrelik 10 puf)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aşağıdakiler üzerinde akut etki:</li> <li>Nazal dolgunluk, burun tıkanıklığı ve burun yanması / irritasyon (0-10)</li> <li>Akustik rinometri</li> <li>MSTZ'de değişiklik</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Normal tuzlu su hipertonic tuzlu suya kıyasla anlamlı derecede daha az dolgunluk, burun tıkanıklığı ve yanma / irritasyon ile sonuçlanmıştır</li> <li>MSTZ, normal tuzlu sudan sonra anlamlı olarak daha iyiydi, ancak MSTZ'de değişiklik hipertonicten sonra daha iyi</li> <li>MCA2 normal tuzlu sudan sonra anlamlı ölçüde daha iyi</li> </ul>
Friedman 2006 <sup>156</sup>	ÇKPKÇ	KRS'li 57 hasta (42 değerlendirme)	<ul style="list-style-type: none"> <li>1 ay boyunca hipertonic Lut gölü tuzu (LGT) çözeltisi, günde 2 defa (n=22)</li> <li>1 ay boyunca hipertonic tuzlu su irrigasyonu, günde 2 defa (n=20)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RQLQ</li> <li>Toplam semptom skoru (0-48)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RQLQ ve toplam semptom skorunda LGT hipertonic tuzlu suya göre anlamlı derecede daha iyi</li> </ul>

Tablo 6.1.11.3. KRS hastalarının tedavisinde hipertonic ve izotonik nazal tuzlu su irrigasyonunun karşılaştırılması (Devamı).

Çalışma	Yöntemler	Katılımcılar	Girişimler	Sonuçlar	Bulgular
Pinto 2006 <sup>178</sup>	Postoperatif, RKÇ, spreyler için çift kör	FESC sonrası sık sinüzit öyküsü olan 60 hasta	<ul style="list-style-type: none"> <li>Normal tuzlu su (NS; n=20) postoperatif ilk 5 gün boyunca günde 4 kez, her iki tarafa iki puf</li> <li>Günde 4 kez tamponlanmış hipertonic tuzlu su (HS; n=20), her iki tarafa iki puf</li> <li>Veya sprey yok (n=20)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Semptomlar (burun tıkanıklığı / konjesyon, burun akıntısı / postnazal akıntı, ağrı / basınç, baş ağrısı ve uyku problemi / insomni) (0-4) 5 gün için</li> <li>5 gün boyunca ağrı kesici ilaç</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hipertonic tuzlu su grubunda diğer gruplara göre anlamlı derecede daha fazla burun akıntısı</li> <li>Başka önemli fark yok</li> </ul>

KRS, kronik rinosinüzit; NP'li KRS, nazal polipli kronik rinosinüzit; ÇKPKÇ, çift kör, plasebo kontrollü çalışma; ÇKRKÇ, çift kör, randomize kontrollü çalışma; LGTÇ, Lut gölü tuzu çözeltisi; FESC, fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi; HLG, hipertonic Lut gölü tuzu; HS, hipertonic tuzlu su; MCA2, Minimal kesit alanı 2; MSTZ, mukosilyer temizleme zamanı; NS, normal tuzlu su; RKÇ, randomize kontrollü çalışma; RQLQ, rinokonjunktivit yaşam kalitesi ölçeği.

Tablo 6.1.11.4. KRS hastalarının tedavisinde irrigasyon için nazal tuzlu su sıcaklığı.

Çalışma	Yöntemler	Katılımcılar	Girişimler	Sonuçlar	Bulgular
Nimsakul 2018 <sup>164</sup>	RKÇ, kör değil	23 KRS hastası	<ul style="list-style-type: none"> <li>Oda sıcaklığında 250 ml tuzlu su (n=9)</li> <li>40 °C'de 250 ml tuzlu su (n=12)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sakarin geçiş süresi (SGS)</li> <li>PNIF</li> <li>Anterior rinomanometri ile ölçülen toplam nazal direnç</li> <li>Akustik rinometri ile ölçülen toplam burun hacmi</li> <li>Burun tıkanıklığı skoru (0-5)</li> <li>Nefes konfor skoru (0-5)</li> <li>Yan etkiler</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Her iki grupta da SGS'de belirgin iyileşme</li> <li>Gruplar arasında fark yok</li> <li>Diğer sonuçlarda farklılık yok</li> </ul>

KRS, kronik rinosinüzit; PNIF, nazal inspiratuar tepe akım; RKÇ, randomize kontrollü çalışma; SGS, sakkarin geçiş süresi.

#### 6.1.11.5 Nazal tuzlu su irrigasyonunda dekspantenol

Dekspantenol, yara iyileşmesini desteklediği iddia edilen bir pantotenik asit analogudur.<sup>194</sup> Atrofik rinitli hastalarda semptomları iyileştirdiği gösterilmiştir.<sup>195</sup> İki çalışma, tuzlu su içinde dekspantenolün etkisini değerlendirmiştir.<sup>171,187</sup> Her iki çalışma da semptomların çoğunda ve endoskopi üzerinde hiçbir etki göstermemiş, ancak mukosilyer temizleme üzerinde plaseboya göre üstün bir etkinlik göstermiştir (Foonant'ın çalışmasında sadece NP'li KRS'li hastalarda) (Tablo 6.1.11.9).

#### 6.1.11.5.6 Nazal tuzlu su irrigasyonunda ksiloglukan

Demirhindi tohumlarından elde edilen doğal bir polisakkarit olan ksiloglukan, mukoadesiv özellikte "müsin benzeri" moleküler bir yapıya sahiptir, ksiloglukan formülasyonları değişik in vitro ve in vivo çalışmalarda gösterdiği gibi bakteriyel adezyonu ve invazyonu azaltıp, hücreler arası sıkı bağlantı ve paraselüler sıvıyı korumak için bir bariyer görevi görür.<sup>196</sup>

Ksiloglukan nazal spreyinin tuzlu suya kıyasla etkisini değerlendiren bir çalışma vardır.<sup>182</sup> Bu çalışmada gruplar arasında doğrudan bir karşılaştırma yapılmamakla beraber, ksiloglukan spreyin hastalık semptomları ve bulgularında anlamlı bir azalmaya yol açtığı (Tablo 6.1.11.10) ve bu durumun tuzlu su ile sağlanmadığı gösterilmiştir.

Sonuç olarak, ksiloglukan nazal spreyin KRS hastalarında semptom ve bulgular üzerinde olumlu bir etkisi olabileceğine dair sınırlı kanıt vardır [düzey 2b (çalışmanın kalitesi nedeniyle azalmıştır)].

#### 6.1.11.5.7 Termal su

Üç İtalyan çalışması termal su kullanımını nazal irrigasyon,<sup>197</sup>

nazal sprey<sup>198</sup> veya kombinasyon tedavisi (buhar soluma, aerosol ve nazal yıkama)<sup>199</sup> olarak değerlendirmiştir (Tablo 6.1.11.11). Çalışmalardan sadece biri çift kördü.<sup>197</sup> Ottaviano'nun çift kör çalışması, tedaviler arasında anlamlı bir farklılık göstermemiştir (verilen verilerden hesaplanmıştır). Diğer iki çalışma, semptomların, nazal endoskopinin ve nazal mukosilyer temizlemenin belirgin iyileşmesini göstermiştir. Çalışmalar çok düşük kalitedeydi ve bir çıkarım yapmayı zorlaştırıyordu.

#### 6.1.11.6 Yan etkiler

Tuzlu su irrigasyonlarının yan etkileri nadirdir, ancak lokal irritasyon, kulak ağrısı, burun kanaması, baş ağrısı, burun yanması ve burun akıntısı bildirilmiştir. Bebek şampuanı kullanımının konjesyon ve geri dönüşlü koku kaybı yarattığı gösterilmiştir.

#### 6.1.11.7. Sonuç

Nazal irrigasyonun etkinliğini değerlendiren çok sayıda çalışma vardır. Bununla birlikte, çalışmaların kalitesi her zaman çok iyi değildir, bu da güçlü bir öneri vermeyi zorlaştırmaktadır. Fakat veriler şunları göstermektedir: İzotonik tuzlu su veya Ringer laktat ile nazal irrigasyon KRS hastalarında etkilidir.

Yüksek hacimli irrigasyonların nazal spreyden daha etkili olduğunu gösteren yeterli veri yoktur.

Nazal tuzlu su irrigasyonuna ksilitol, sodyum hyaluronat ve ksiloglukan eklenmesi olumlu bir etkiye sahip olabilir. Bebek şampuanı, bal veya dekspantenolün yanı sıra daha yüksek sıcaklık ve daha yüksek tuz konsantrasyonu da ek bir fayda sağlamamaktadır. Yönlendirme grubu izotonik tuzlu su veya Ringer laktatın nazal irrigasyon için kullanılabilirliğini ve potansiyel

Tablo 6.1.11.5. KRS hastalarının tedavisinde tuzlu su irrigasyonuna antiseptik / mukolitik / bebek şampuanı eklenmesi.

Çalışma	Yöntemler	Katılımcılar	Girişimler	Sonuçlar	Bulgular
Yu 2016 <sup>174</sup>	ÇKPKÇ	43 KRS hastası (39 değerlendirme)	• Salisid cihazı kullanılarak günde iki kez düşük konsantrasyonlu HOCl, 30 ml • Yalancı Salisid cihazı kullanılarak günde iki kez 30 ml tuzlu su	1, 2, 4 ve 8 haftada: • SNOT-20 • RSEE • Endoskopi (LK skoru) • Yan etkiler	Düşük konsantrasyonlu HOCl, tuzlu suya kıyasla aşağıdakileri anlamlı ölçüde azalttı: • 2. ve 4. haftalarda SNOT-20 • Diğer bulguların hiçbiri • Tedaviye bağlı yan etki yok
Farag 2013 <sup>160</sup>	Tek kör RKÇ, postoperatif	40 KRS hastası postoperatif	• 120 ml hipertonic tuzlu su, günde 3 defa, postoperatif 4 ay • 120 ml %1 bebek şampuanı, günde 3 defa, postoperatif 4 ay	• RSOM-31 • SNOT-22 • Feniltil alkol (PEA) eşik testi ile koku alma • Yan etkiler	• Her iki tedavi için SNOT-22 ve RSOM-31'de anlamlı düşme fakat tedaviler arasında fark yok • PEA eşikleri iyileşme gösterdi ancak tedaviler arasında fark yok • Bebek şampuanı grubunda anlamlı ölçüde daha fazla yan etki ve tedavinin durdurulması
Pigret 1996 <sup>183</sup>	Tek kör RKÇ, postoperatif	Endoskopik endonazal etmoidektomi yapılan 20 NP'li KRS hastası	• Basıncılı deniz suyu (hacim belirsiz) (n=10) günde 3 defa • 10 ml tuzlu su + benzododekinyum (antiseptik) + oleosorbat (mukolitik) (n=10) günde 3 defa	• 21 ± 2 gün sonra rezidüel nazal krut ağırlığı ve sekresyon • Burun tıkanıklığı, rinore, kazozi ve yüz ağrısı için görsel analog ölçek	Ortalama rezidüel kabuk ağırlığı, basınçlı deniz suyu grubunda (1,756 ± 688 mg) antiseptik / mukolitik tuzlu su grubundan (932 ± 414 mg) daha yüksek olmasına rağmen anlamlı bir fark yok

ÇKPKÇ, çift kör, plasebo kontrollü çalışma; LK, Lund-Kennedy; PEA, fenil etil alkol; RSEE, Rinosinüzit Engellilik Endeksi; SNOT, sinonazal sonuç testi; RKÇ, randomize kontrollü çalışma; RSOM-31, rinosinüzit sonuç ölçütü-31.

olarak ksilitol, sodyum hyaluronat ve ksiloglukan eklenebileceğini tavsiye ederken, bebek şampuanı ve hipertonic tuzlu su çözeltilerinin kullanımına yan etkilerden dolayı karşı çıkmaktadır.

## 6.1.12. N-ERD'de duyarsızlaştırma sonrası aspirin tedavisi (DSAT)

### 6.1.12.1. Kanıtların özeti

Non steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİ) ile alevlenen hava yolu hastalığı (N-ERD), astım ve/veya NP'li KRS hastalarının solunum sistemlerinde görülen kronik, eozinofilik, inflamatuvar bir hastalıktır. Bu patolojinin semptomlarını aspirin dahil NSAİ ilaçlar şiddetlendirir. N-ERD hastalarında görülen üst hava yolu patolojisi genellikle NP'li KRS'dir. N-ERD hastalarında NSAİ'leri tolere edebilen NP'li KRS hastalarına kıyasla üst solunum yolu semptomları daha kötü, bilgisayarlı tomografide (BT) görülen opasitenin genişliği ve cerrahi sonrası nazal poliple-rin reküransı daha sık görülmektedir.<sup>200,201</sup>

Tedavi esas olarak, sorumlu ilaç ve çapraz reaksiyon gösteren ilaçlardan uzak durmaya dayanır. NSAİ'lere bağlı solunum semptomları tek bir ilaçla sınırlı olmayıp başka güçlü siklooksijenaz (COX)-1 inhibitörlerin alımı sonrasında da görülebileceğinden, hasta eğitimi önemlidir. Birçok N-ERD hastası zayıf COX-1 inhibitörleri (parasetamol), seçici (meloksikam, nimesulid) ve se-lektif (selekoksisib & etorikoksib) COX-2 inhibitörlerini genelde iyi tolere etmektedir.<sup>201</sup> N-ERD hastalarında aspirin, 24-72 saat arasında süren, tekrarlayan aspirin alımlarına tepki verilmeyen ve klinik iyileşmeyle seyreden bir dönemi tetikleyebilir.<sup>202</sup> Bu gözleme dayanarak, birçok oral ve nazal apirin duyarsızlaştırma protokolleri geliştirilmiştir. Scripps-clinics yaygın olarak kullanılan aspirin duyarsızlaştırma protokolüdür; bu protokolda basamaklı artan dozlarda, günde iki kez 625 mg oral aspirin verilmektedir.<sup>203</sup> Duyarsızlaştırma prosedürleri hem ayaktan hem yatan hastalarda uygulanabilir ve tecrübeli bir klinisyen tarafından denetlenmesi

gerekir. Ancak duyarsızlaştırmanın etkililiği ve güvenliliği açısından, iyi belirlenmiş protokollerden biri takip edilerek, dozlar arasında minimum 90-120 dk ara olması ve kademeli olarak artan dozlar uygulanması önerilmektedir.<sup>203</sup>

### 6.1.12.2. Oral aspirin ile duyarsızlaştırma sonrası aspirin tedavisi

EPOS2012'den bu yana DSAT ile dört ÇKPKÇ yapılmıştır (Tablo 6.1.12.1).<sup>204-207</sup> Bu çalışmaların üçüne meta analiz yapılabilmiş ve DSAT tedavisinin, anlamlı ve kliniğe uygun 11,9 puanlık SNOT (SNOT-22 baz alınarak) düşüşü ile sonuçlandığı gösterilmiştir.<sup>204-206</sup> SNOT skorunun ortak veri analizi, plaseboya kıyasla DSAT grubunda anlamlı fayda olduğunu göstermiştir (OF-0,54 [-0,76 -0,31], p=0,00001, üç çalışma, 85 hasta). 12 %0 idi. Bu analiz için SNOT-20 ve SNOT-22'nin ortalama skorları değerlendirmeye alınmıştır (örn: SNOT-22 skorları 22'ye bölünmüş, SNOT-20 skorları 20'ye bölünmüştür) (Şekil 6.1.12.1.). Ayrıca, aynı grubun iki çalışmasında toplam semptomlarda anlamlı azalma bildirilmiştir.

Ortak veri analizi, plasebo ile karşılaştırıldığında DSAT grubunda toplam semptom skoru (toplam skor 27) (OF -3,51 [-5,2, -1,81], p=0,0001, iki çalışma, 70 hasta) (Şekil 6.1.12.2.) ve zorlu ekspiratuar hacim 1'de (FEV<sub>1</sub>) (OF 6,43 [3,26-9,61], p=0,0001, iki çalışma 70 hasta) (Şekil 6.1.12.3.) anlamlı fark olduğunu gösterdi.

### *Duyarsızlaştırma sonrası oral aspirin ile aspirin tedavisi N-ERD hastalarında YK ve toplam nazal skorunun düzelmesinde etkilidir.*

Fruth<sup>207</sup> tarafından yapılan çalışma, 36 ay takip dönemi olması açısından ilginçtir. Ne yazık ki 70 hastanın 39'u, (aspirin grubundan 18 ve plasebo grubundan 21 hasta) hiçbirinde aspirinin yan etkileri oluşmamasına rağmen tedaviye devam etmemiştir. Takip süresini tamamlayan hastalarda, plasebo ile karşılaştırıldığında

Tablo 6.1.11.6. KRS'li hastaların tedavisinde tuzlu su irrigasyonuna sodyum hyaluronat ilavesi.

Çalışma	Yöntemler	Katılımcılar	Girişimler	Sonuçlar	Bulgular
Mozzanica 2019 <sup>166</sup>	ÇKPKÇ	56 NP'siz KRS hastası, postoperatif	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 6 hafta boyunca günde iki kez 250 ml tuzlu su + 9 mg sodyum hyaluronat (n=26)</li> <li>• 6 hafta boyunca günde iki kez tuzlu su (n=30)</li> </ul>	Ameliyat sonrası 3. ve 6. haftalarda: <ul style="list-style-type: none"> <li>• SNOT-22</li> <li>• NOSE</li> <li>• Semptomlar (GAÖ)</li> <li>• LK skoru</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 6. haftada SNOT-22, NOSE, semptomlar ve toplam LK skorunda farklılık yok</li> <li>• Sodyum hyaluronat grubunda 3 haftada NOSE skoru anlamlı şekilde daha iyi</li> <li>• Sodyum hyaluronat grubunda 3 haftada baş ağrısı ve koku değişimi anlamlı ölçüde daha iyi sonuç</li> <li>• Skar oluşumunda (3 ve 6 hafta), kabuklanmada (3 hafta) ve sekresyonda (6 hafta) anlamlı ölçüde azalma</li> </ul>
Cantone 2016 <sup>191</sup>	ÇKPKÇ	80 KRS hastası (40 alerjik ve 40 alerjik olmayan)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ardışık 3 ay boyunca, ayda 15 gün süreyle, 2 ml tuzlu su çözeltisinde her seferinde 9 mg (3 ml) yüksek moleküler ağırlıklı sodyum hyaluronat nebulizatör ampülü kullanarak günde iki kez nazal yıkama (n=40)</li> <li>• Ardışık 3 ay boyunca 2 ml tuzlu su, nebulizatör ampülü kullanarak, ayda 15 gün, günde iki kez nazal yıkama (n=40)</li> </ul> <p>Tüm hastalar 3 ay, günde 200 µg mometazon furoat nazal sprey kullandı</p>	3. ayda: <ul style="list-style-type: none"> <li>• SF-36</li> <li>• SNOT-22</li> <li>• Tıkanıklık (GAÖ)</li> <li>• Burun akıntısı (GAÖ)</li> <li>• LK skoru</li> </ul>	MFNS ile birlikte sodyum hyaluronat kullanımı tuzlu suya göre aşağıdakilerde anlamlı derecede daha iyi sonuçlar verdi: <ul style="list-style-type: none"> <li>• SF36</li> <li>• SNOT-22</li> <li>• Tıkanıklık (GAÖ)</li> <li>• Burun akıntısı (GAÖ)</li> <li>• LK skoru</li> </ul>
Cantone 2014 <sup>185</sup>	ÇKPKÇ	Postoperatif 124 NP'li KRS (122'si değerlendirildi)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 30 gün boyunca günde iki kez 9 mg sodyum hyaluronat (3 ml) artı tuzlu su çözeltisinin (2 ml) burun içinden nebulizasyonu (n=62)</li> <li>• 30 gün boyunca günde iki kez tuzlu suyun (5 ml) burun içinden nebulizasyonu (n=60)</li> </ul>	Postoperatif 30. günde: <ul style="list-style-type: none"> <li>• SF-36</li> <li>• SNOT-22</li> <li>• Semptomlar (GAÖ)</li> <li>• Endoskopik skor</li> </ul>	Sodyum hyaluronat tuzlu suya göre aşağıdakilerde anlamlı şekilde daha iyi sonuç elde etti: <ul style="list-style-type: none"> <li>• SF36</li> <li>• SNOT-22</li> <li>• Tüm semptomlar (GAÖ)</li> <li>• Endoskopik skor</li> </ul>
Casale, 2014 <sup>167</sup>	RKÇ (tek kör ?)	Postoperatif 33 KRS hastası	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 ay boyunca günde iki kez 9 mg sodyum hyaluronat nazal yıkama artı tuzlu su içeren 3 ml solüsyon ile nebulizasyon (n=18)</li> <li>• 1 ay boyunca günde iki kez 5 ml tuzlu su nebulizasyonu (n=15)</li> </ul>	Postoperatif 2. ve 4. haftalarda: <ul style="list-style-type: none"> <li>• KRS anketi</li> <li>• Görsel analog ölçek (GAÖ)</li> <li>• Nazal endoskopi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hyaluronatın GAÖ skoru 2. ve 4. haftalarda tuzlu sudan anlamlı olarak düşük</li> <li>• KRS skoru 2 ve 4 haftada tuzlu sudan anlamlı şekilde düşük</li> <li>• Anlamlı ölçüde daha az kurutlanma, ödem ve sekresyon</li> </ul>
Gelardi 2013 <sup>186</sup>	RKÇ (tek kör ?)	Postoperatif 36 NP'li KRS hastası	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 30 gün boyunca günde iki kez 3 ml (9 mg) sodyum hyaluronat nazal nebulizasyon (n=19)</li> <li>• 30 gün boyunca günde iki kez 5 ml nazal tuzlu su nebulizasyon (n=17)</li> </ul>	Postoperatif 30. günde: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Burun tıkanıklığı, yanma, mukozanın kuruluğu (GAÖ)</li> <li>• Rinore varlığı veya yokluğu</li> <li>• Mukosilyer temizleme zamanı</li> <li>• Endoskopide eksüda varlığı</li> </ul>	Sodyum hyaluronat grubu tuzlu su ile karşılaştırıldığında: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anlamlı olarak daha hızlı mukosilyer temizleme</li> <li>• Daha düşük rinore insidansı</li> <li>• Daha az burun tıkanıklığı</li> <li>• Endoskopide daha düşük eksüda insidansı</li> <li>• Daha iyi tolere edilebilirlik</li> </ul>
Macchi 2013 <sup>168</sup>	ÇKPKÇ	46 postoperatif NP'li KRS hastası	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 9 mg sodyum hyaluronat + tuzlu su içeren 6 ml solüsyon ile 3 ay 15 gün/ay nebulizasyon (n=23)</li> <li>• 3 ay boyunca 15 gün / ay 6 ml izotonik tuzlu su nebulizasyonu (n=23)</li> </ul>	Ameliyat sonrası 3. ayda: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Semptomların prevalansı</li> <li>• Endoskopi</li> <li>• Sitoloji</li> <li>• Biyofilm</li> </ul>	Sodyum hyaluronat tuzlu sudan aşağıdakilerde anlamlı şekilde daha iyi sonuç elde etti: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Burun dispnesi (tıkanıklık?)</li> <li>• Normal mukoza</li> <li>• Sekresyon yokluğu</li> </ul>

KRS, kronik rinosinüzit; NP'siz KRS, nazal polipsiz kronik rinosinüzit; NP'li KRS, nazal polipli kronik rinosinüzit; ÇKPKÇ, çift kör,plasebo kontrollü çalışma; LK, Lund-Kennedy; MFNS, Mometazone fuorat nazal sprey; NOSE, burun tıkanıklığı semptom değerlendirilmesi; RKÇ, randomize kontrollü çalışma; SF 36, Kısa Form 36; SNOT, sinonazal sonuç testi; GAÖ, görsel analog ölçek.

DSAT grubunda polip rekürrensinde azalma eğilimi görülmüş ve DSAT grubunda; nazal ve paranazal şikayetlerde anlamlı bir şekilde azalma, yaşam kalitesinde nazal ve paranazal şikayetlere bağlı daha az kötüleşme ve daha iyi genel sağlık durumu görülmüştür.

### 6.1.12.3. Nazal lizin-aspirin duyarsızlaştırması sonrasında aspirin tedavisi

Lizin-aspirinin nazal uygulaması, ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonu riskini ve oral aspirin duyarsızlaştırılmasına bağlı oluşan

gastrointestinal yan etki sıklığını azaltır. Bazı retrospektif çalışmalarda nazal lizin-aspirin tedavisinin klinik olarak faydalı olduğu bildirilmiştir<sup>208-210</sup> Randomize, çift kör, plasebo kontrollü çapraz geçişli bir çalışmada, nazal lizin-aspirin provokasyonu pozitif olan N-ERD hastaları altı ay boyunca 48 saatte bir 16 mg nazal lizin-aspirin ya da plasebo almıştır. Çalışmaya katılan 22 hastadan 11'i analize uygun bulunmuştur. Ölçülen parametrelerin çok değişkenli analizi, plaseboya kıyasla topikal aspirin-lizin alan hastalarda anlamlı klinik fayda ortaya koyamamıştır<sup>211</sup> (Tablo 6.1.12.2).

Tablo 6.1.11.7. KRS hastalarının tedavisinde tuzlu su irrigasyonuna bal eklenmesi.

Çalışma	Yöntemler	Katılımcılar	Girişimler	Sonuçlar	Bulgular
Ooi 2019 <sup>176</sup>	Tek kör (araştırmacı) plasebo kontrollü çalışma	25 inatçı KRS hastası	<ul style="list-style-type: none"> <li>14 gün, günde iki kez %16,5 manuka balı + 1,3 mg / ml güçlendirilmiş metilglioksal sinonazal yıkama</li> <li>14 gün günde iki kez tuzlu su sinonazal yıkama</li> <li>Her iki gruba 10 günlük kültüre yönelik antibiyotik tedavisi</li> </ul>	14. günde: <ul style="list-style-type: none"> <li>• SNOT-22</li> <li>• Semptom skorları (GAÖ)</li> <li>• UPSIT</li> <li>• Endoskopi (LK skoru)</li> <li>• Mikrobiyoloji</li> <li>• Yan etkiler</li> </ul>	SNOT-22, semptomlar, UPSIT, LK skoru, mikrobiyoloji veya yan etkilerde anlamlı fark yok
Lee 2016 <sup>169</sup>	Tek kör (araştırmacı) plasebo kontrollü çalışma	Postoperatif 49 KRS hastası (42'si analiz edildi)	<ul style="list-style-type: none"> <li>30 gün boyunca günde iki kez 12 mg manuka balı içeren 120 ml tuzlu su</li> <li>30 gün boyunca günde iki kez 120 ml tuzlu su</li> <li>Tüm hastalara 3 haftaya kadar polip veya inflamasyon durumuna göre 30 gün kültüre yönelik oral antibiyotik ve / veya oral steroid ve / veya yüksek hacimli topikal steroidli sinüs irrigasyonları (budesonid 0,5 mg / 2 ml ampul veya 0,6 mg / 2 ml kapsül, günde iki kez her bir burun deliğine 0,5 flakon) verildi</li> <li>Budesonid dozu, hastaya reçete edilirken belirlendi; eğer sigorta kapsamındaysa, 0,5 mg / 2 ml dozunda ampul versiyonu, değilse 0,6 mg / 2 ml dozunda kapsül versiyonu kullanıldı</li> </ul>	30. günde: <ul style="list-style-type: none"> <li>• SNOT-22</li> <li>• LK endoskopi skoru</li> <li>• Bakteri kültürü</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gruplar arasında anlamlı fark yok</li> <li>• Antibiyotik verilmeyen grupta manuka balı bakterileri anlamlı ölçüde azalttı</li> </ul>
Hashemian 2015 <sup>170</sup>	ÇKPKÇ	Postoperatif 64 KRS hastası (53'ü analiz edildi)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kekik/bal nazal sprey günde iki kez her bir burun deliğine 2 puf (n=27)</li> <li>Plasebo nazal sprey günde iki kez her bir burun deliğine 2 puf (n=26)</li> <li>Tüm hastalara postoperatif 10 gün boyunca günde 400 mg sefiksime verildi, ayrıca başlangıçta günde üç kez tuzlu su ile yıkama ve daha sonra günde iki kez flutikazon burun spreyi (50 mcg) kullanmaları istendi</li> </ul>	60. günde: <ul style="list-style-type: none"> <li>• SNOT-22</li> <li>• BT</li> <li>• Endoskopi skoru (0-8)</li> </ul>	• Gruplar arasında anlamlı fark yok

KRS, kronik rinosinüzit; LK, Lund-Kennedy; SNOT, sinonazal sonuç testi; UPSIT, Pensilvanya Üniversitesi Koku Tanımlama Testi; GAÖ, görsel analog ölçek.

Tablo 6.1.11.8. KRS hastalarının tedavisinde tuzlu su irrigasyonuna ksilitol ilavesi.

Çalışma	Yöntemler	Katılımcılar	Girişimler	Sonuçlar	Bulgular
Lin 2017 <sup>180</sup>	ÇKPKÇ	30 KRS hastası (25'i değerlendirildi)	<ul style="list-style-type: none"> <li>30 gün boyunca günde bir kez 12 g Ksilitol içeren 240 ml su (n=13)</li> <li>30 gün boyunca günde bir kez 240 ml tuzlu su</li> <li>Tedaviler arasında 3 gün bekleme (n=12)</li> </ul>	30. günde: <ul style="list-style-type: none"> <li>• SNOT-22</li> <li>• GAÖ (semptomlar)</li> <li>• Nazal NO</li> <li>• Sağ maksiller sinüste iNOS mRNA</li> </ul>	30. günde Ksilitol grubu, aşağıdakiler için tuzlu su grubundan daha iyi sonuç verdi: <ul style="list-style-type: none"> <li>• SNOT-22</li> <li>• GAÖ (semptomlar)</li> <li>• Nazal NO</li> <li>• iNOS indüksiyonu</li> </ul>
Weissman 2011 <sup>181</sup>	ÇKPK çapraz çalışma	20 KRS hastası (15'i değerlendirildi)	<ul style="list-style-type: none"> <li>10 gün boyunca günde bir kez 12 g Ksilitol içeren 240 ml su (n=20)</li> <li>10 gün boyunca günde bir kez 240 ml tuzlu su, tedaviler arasında 3 gün bekleme (n=20)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SNOT-20'de başlangıca göre değişim</li> <li>• GAÖ'de başlangıca göre olan değişiklik (Burun/sinüsler ile ilgili genel olarak hissedilen)</li> </ul>	Ksilitol grubunda tuzlu su grubuna göre SNOT-20'de belirgin şekilde daha fazla azalma GAÖ skorunda fark yok

KRS, kronik rinosinüzit; ÇKPKÇ, çift kör, plasebo kontrollü; ÇKPKÇ, çift kör, plasebo kontrollü çalışma; iNOS, uyarılabilir nitrik oksit; mRNA, haberci ribonükleik asit; NO, nitrik oksit; SNOT, sinonazal sonuç testi; GAÖ, görsel analog ölçek.



Tablo 6.1.11.9. KRS hastalarının tedavisinde tuzlu su irrigasyonuna deksipantenol ilavesi.

Çalışma	Yöntemler	Katılımcılar	Girişimler	Sonuçlar	Bulgular
Tantilipikorn 2012 <sup>171</sup>	ÇKPKÇ	Postoperatif 50 KRS hastası	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 6 hafta boyunca günde 4 kez Dekspanenol burun spreyi (n=25)</li> <li>• 6 hafta boyunca günde 4 kez tuzlu su nazal sprey (n=25)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2, 4 ve 6. haftada semptomları olan hastaların yüzdesi</li> <li>• 2, 4 ve 6. haftada endoskopik anormallikleri olan hastaların yüzdesi</li> <li>• 6. haftada mukosilyer temizleme zamanı</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Semptom ve bulguların çoğunluğu önemli farklılıklar göstermedi</li> <li>• Dekspanenol burun spreyi, 6. haftada mukosilyer temizleme ve koku gelişiminde normal tuzlu su burun spreyine göre üstün bir etkiye sahip, burun akıntısı üzerinde ise daha düşük etkili</li> </ul>
Foanant 2008 <sup>187</sup>	RKÇ	Postoperatif 128 KRS hastası (110 değerlendirme)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dekspanenollü (%5) deniz suyu nazal spreyi burun deliği başına 2 puf, 4 hafta boyunca günde iki kez</li> <li>• 4 hafta boyunca günde iki kez nazal tuzlu su irrigasyonu (hacim belirsiz)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1, 2, 3, 4, 6 ve 12. haftalarda: Toplam burun semptom skoru</li> <li>• Semptomlar</li> <li>• Nazal kurutlar</li> <li>• Mukosilyer temizleme (sadece 4. haftada)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Toplam nazal semptom skoru, nazal kurutlar (ancak tuzlu su grubunda 2. haftada daha az), mukosilyer temizleme (NP'li KRS alt grubu için var) açısından önemli bir fark yok</li> </ul>

KRS, kronik rinosinüzit; NP'li KRS, nazal polipli kronik rinosinüzit; ÇKPKÇ, çift kör, plasebo kontrollü çalışma; RKÇ, randomize kontrollü çalışma.

Tablo 6.1.11.10. KRS hastalarının tedavisinde tuzlu su irrigasyonuna hyaluronat ilavesi.

Çalışma	Yöntemler	Katılımcılar	Girişimler	Sonuçlar	Bulgular
Mozzanica 2019 <sup>166</sup>	ÇKPKÇ	56 NP'siz KRS hastası, postoperatif	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 6 hafta boyunca günde iki kez 250 ml tuzlu su + 9 mg sodyum hyaluronat (n=26)</li> <li>• 6 hafta boyunca günde iki kez tuzlu su (n=30)</li> </ul>	Ameliyat sonrası 3. ve 6. haftalarda: <ul style="list-style-type: none"> <li>• SNOT-22</li> <li>• NOSE</li> <li>• Semptomlar (GAÖ)</li> <li>• LK skoru</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 6. haftada SNOT-22, NOSE, semptomlar ve toplam LK skorunda farklılık yok</li> <li>• Sodyum hyaluronat grubunda 3 haftada NOSE skoru anlamlı şekilde daha iyi</li> <li>• Sodyum hyaluronat grubunda 3 haftada baş ağrısı ve koku değişimi anlamlı ölçüde daha iyi sonuç</li> <li>• Skar oluşumunda (3 ve 6 hafta), kabuklanmada (3 hafta) ve sekresyonda (6 hafta) anlamlı ölçüde azalma</li> </ul>
Cantone 2016 <sup>191</sup>	ÇKPKÇ	80 KRS hastası (40 alerjik ve 40 alerjik olmayan)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ardışık 3 ay boyunca, ayda 15 gün süreyle, 2 ml tuzlu su çözeltisinde her seferinde 9 mg (3 ml) yüksek moleküler ağırlıklı sodyum hyaluronat nebülizatör ampülü kullanarak günde iki kez nazal yıkama (n=40)</li> <li>• Ardışık 3 ay boyunca 2 ml tuzlu su, nebülizatör ampülü kullanarak, ayda 15 gün, günde iki kez nazal yıkama (n=40)</li> <li>Tüm hastalar 3 ay, günde 200 µg mometazon furoat nazal sprey kullandı</li> </ul>	3. ayda: <ul style="list-style-type: none"> <li>• SF-36</li> <li>• SNOT-22</li> <li>• Tıkanıklık (GAÖ)</li> <li>• Burun akıntısı (GAÖ)</li> <li>• LK skoru</li> </ul>	MFNS ile birlikte sodyum hyaluronat kullanımı tuzlu suya göre aşağıdakilerde anlamlı derecede daha iyi sonuçlar verdi: <ul style="list-style-type: none"> <li>• SF36</li> <li>• SNOT-22</li> <li>• Tıkanıklık (GAÖ)</li> <li>• Burun akıntısı (GAÖ)</li> <li>• LK skoru</li> </ul>
Cantone 2014 <sup>185</sup>	ÇKPKÇ	Postoperatif 124 NP'li KRS (122'si değerlendirildi)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 30 gün boyunca günde iki kez 9 mg sodyum hyaluronat (3 ml) artı tuzlu su çözeltisinin (2 ml) burun içinden nebülizasyonu (n=62)</li> <li>• 30 gün boyunca günde iki kez tuzlu suyun (5 ml) burun içinden nebülizasyonu (n=60)</li> </ul>	Postoperatif 30. günde: <ul style="list-style-type: none"> <li>• SF-36</li> <li>• SNOT-22</li> <li>• Semptomlar (GAÖ)</li> <li>• Endoskopik skor</li> </ul>	Sodyum hyaluronat tuzlu suya göre aşağıdakilerde anlamlı şekilde daha iyi sonuç elde etti: <ul style="list-style-type: none"> <li>• SF36</li> <li>• SNOT-22</li> <li>• Tüm semptomlar (GAÖ)</li> <li>• Endoskopik skor</li> </ul>
Casale, 2014 <sup>167</sup>	RKÇ (tek kör ?)	Postoperatif 33 KRS hastası	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 ay boyunca günde iki kez 9 mg sodyum hyaluronat nazal yıkama artı tuzlu su içeren 3 ml solüsyon ile nebülizasyon (n=18)</li> <li>• 1 ay boyunca günde iki kez 5 ml tuzlu su nebülizasyonu (n=15)</li> </ul>	Postoperatif 2. ve 4. haftalarda: <ul style="list-style-type: none"> <li>• KRS anketi</li> <li>• Görsel analog ölçek (GAÖ)</li> <li>• Nazal endoskopi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hyaluronatın GAÖ skoru 2. ve 4. haftalarda tuzlu sudan anlamlı olarak düşük</li> <li>• KRS skoru 2 ve 4 haftada tuzlu sudan anlamlı şekilde düşük</li> <li>• Anlamlı ölçüde daha az kurutlanma, ödem ve sekresyon</li> </ul>

Tablo 6.1.11.10. KRS hastalarının tedavisinde tuzlu su irrigasyonuna hyaluronat ilavesi. (Devamı)

Çalışma	Yöntemler	Katılımcılar	Girişimler	Sonuçlar	Bulgular
Gelardi 2013 <sup>186</sup>	RKÇ (tek kör ?)	Postoperatif 36 KRS hastası	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 30 gün boyunca günde iki kez 3 ml (9 mg) sodyum hyaluronat nazal nebulizasyon (n=19)</li> <li>• 30 gün boyunca günde iki kez 5 ml nazal tuzlu su nebulizasyon (n=17)</li> </ul>	Postoperatif 30. günde: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Burun tıkanıklığı, yanma, mukozanın kuruluğu (GAÖ)</li> <li>• Rinore varlığı veya yokluğu</li> <li>• Mukosilyer temizleme zamanı</li> <li>• Endoskopide eksüda varlığı</li> </ul>	Sodyum hyaluronat grubu tuzlu su ile karşılaştırıldığında: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anlamlı olarak daha hızlı mukosilyer temizleme</li> <li>• Daha düşük rinore insidansı</li> <li>• Daha az burun tıkanıklığı</li> <li>• Endoskopide daha düşük eksüda insidansı</li> <li>• Daha iyi tolere edilebilirlik</li> </ul>
Macchi 2013 <sup>168</sup>	ÇKPKÇ	46 postoperatif NP'li KRS hastası	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 9 mg sodyum hyaluronat + tuzlu su içeren 6 ml solüsyon ile 3 ay 15 gün/ay nebulizasyon (n=23)</li> <li>• 3 ay boyunca 15 gün / ay 6 ml izotonik tuzlu su nebulizasyonu (n=23)</li> </ul>	Ameliyat sonrası 3. ayda: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Semptomların prevalansı</li> <li>• Endoskopi</li> <li>• Sitoloji</li> <li>• Biyofilm</li> </ul>	Sodyum hyaluronat tuzlu sudan aşağıdakilerde anlamlı şekilde daha iyi sonuç elde etti: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Burun dispnesi (tıkanıklık?)</li> <li>• Normal mukoza</li> <li>• Sekresyon yokluğu</li> </ul>

KRS, kronik rinosinüzit; NP'siz KRS, nazal polipsiz kronik rinosinüzit; NP'li KRS, nazal polipli kronik rinosinüzit; ÇKPKÇ, çift kör,plasebo kontrollü çalışma; LK, Lund-Kennedy; MFNS, Mometazone fuorat nazal sprey; NOSE, burun tıkanıklığı semptom değerlendirme; RKÇ, randomize kontrollü çalışma; SF 36, Kısa Form 36; SNOT, sinonazal sonuç testi; GAÖ, görsel analog ölçek.

Tablo 6.1.11.11. KRS hastalarının tedavisinde termal su.

Çalışma	Yöntemler	Katılımcılar	Girişimler	Sonuçlar	Bulgular
Ottaviano 2011 <sup>197</sup>	ÇKPKÇ	80 KRS hastası	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kükürtlü, tuzlu, bromik, iyodik (SSBI) termal su (5 ml, bir ay boyunca günde 4 kez (n=40))</li> <li>• Tuzlu su 5 ml, bir ay boyunca günde 4 kez (n=40)</li> </ul>	1. ayda: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nazal endoskopi</li> <li>• Rinomanometri</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Termal su ve tuzlu su arasında önemli bir fark yok</li> </ul>
Salami 2010 <sup>873</sup>	ÇKPKÇ	80 KRS hastası	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tabiano SPA mineralli Sudan kükürtlü termal su, her gün 6 dakika, 12 gün boyunca nazal irrigasyon ve aynı su ile ılık inhalasyon (38 °C, 10 dakika boyunca, hastanın yüzüne 20 cm mesafede) (n=40)</li> <li>• Plasebo su (beyaz kükürtlü tuzlu su) ile her gün 6 dakika 12 gün nazal irrigasyon ve aynı su ile ılık inhalasyon (38 °C, 10 dakika boyunca hastanın yüzüne 20 cm mesafede) (n=40)</li> </ul>	12 gün ve 3 ayda: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Semptomlar(GAÖ)</li> <li>• Klinik rekürrens parametreleri</li> <li>• Ön aktif rinomanometri ile ölçülen nazal direnç</li> <li>• Mukosilyer temizleme</li> </ul>	12. günde ve 3. ayda plaseboya kıyasla termal su aşağıdakileri anlamlı şekilde azalttı: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Semptomlar (GAÖ)</li> <li>• Klinik rekürrens parametreleri</li> <li>• Ön aktif rinomanometri ile ölçülen nazal direnç</li> <li>• Mukosilyer temizleme</li> </ul>
Passali 2008 <sup>198</sup>	RKÇ	55 KRS hastası veya rekürren RS hastası	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Termal (tuzlu-bromin-iyodik) su nazal sprey 4 hafta boyunca günde 4 kez (n=30)</li> <li>• 4 hafta boyunca tuzlu su nazal sprey (n=25)</li> </ul>	4. haftada: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Baş ağrısı, burun akıntısı, hipozmi semptomları (0-3)</li> <li>• Nazal endoskopi</li> <li>• Ön aktif rinomanometri ile ölçülen nazal direnç</li> <li>• Mukosilyer temizleme</li> </ul>	4 haftada, termal su nazal spreyinde tuzlu suya karşı aşağıdakilerde anlamlı azalma: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Semptomlar</li> <li>• Nazal endoskopi</li> <li>• Rinomanometri</li> <li>• Mukosilyer temizleme</li> </ul>
Passali 2008 <sup>199</sup>	RKÇ	120 KRS hastası veya rekürren RS hastası	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Salsomaggiore Termal banyolarında 14 gün boyunca termal (tuzlu-bromin-iyodik su) su ile krenoterapi tedavisi (buhar soluma, aerosol ve burun yıkama)</li> <li>• Siena Üniversitesi KBB Kliniği Rinoloji Merkezi'nde 14 gün boyunca günde iki kez tuzlu su ile nazal yıkama ve aerosolizasyon</li> </ul>	2. haftada: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Burun tıkanıklığı, burun akıntısı, gece uyanma semptomları</li> <li>• Hipozmi hastalarının yüzdesi</li> <li>• Nazal endoskopi (tıkanıklık, sekresyon)</li> <li>• Mukosilyer temizleme</li> </ul>	4 haftada, termal su nazal spreyi tuzlu suya karşı aşağıdakilerde anlamlı bir azalma elde etti: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Semptomlar</li> <li>• Nazal endoskopi</li> <li>• Mukosilyer temizleme</li> <li>• Hipozmi hastalarının yüzdesinde fark yok</li> </ul>

KRS, kronik rinosinüzit; ÇKPKÇ, çift kör, plasebo kontrollü çalışma; RKÇ, randomize kontrollü çalışma; SPA, surfaktan protein A; GAÖ, görsel analog ölçek.

Tablo 6.1.12.1. N-ERD olan KRS hastalarında DSAT.

Çalışma	Yöntemler	Katılımcılar	Girişimler	Sonuçlar	Bulgular
Mortazavi 2017 <sup>204</sup>	ÇKPKÇ	Aspirin intoleransı olan 41 NP'li KRS (38 incelenen)	• 1 ay günde iki kez 650 mg aspirin ve sonraki 5 ay günde iki kez 325 mg (n=19) • Plasebo (n=19)	• 6. ayda SNOT-22 • 6. ayda Semptom Skoru (0-27) • 6. ayda Tedavi Skoru • 6. ayda BT taraması (LM skoru) • IL-4 ve IL-5 serum düzeyi • Astim alevlenmeleri	Plaseboya kıyasla, aspirin tedavisi alan grupta 6. ayda: • Azalmış SNOT, semptom skoru, tedavi skoru • Yükselmiş FEV <sub>1</sub> • Daha düşük IL-5 serum düzeyi
Esmaelizadeh 2015 <sup>205</sup>	ÇKPKÇ	Aspirin intoleransı olan 34 NP'li KRS (32 incelenen)	• 1 ay günde iki kez 650 mg aspirin ve sonraki 5 ay günde iki kez 325 mg (n=16) • Plasebo (n=16)	• 1. ve 6. ayda SNOT-22 • 1. ve 6. ayda Semptom Skoru • 1. ve 6. ayda Tedavi Skoru • 6. ayda BT (LM skoru) • 1. ve 6. ayda FEV <sub>1</sub> • 6. ayda IL-10, IFN $\gamma$ ve TGF- $\beta$ serum düzeyi • Astim alevlenmeleri • Yan etkiler	Plaseboya kıyasla, aspirin tedavisi alan grupta 6. ayda: • Azalmış SNOT, semptom skoru • Yükselmiş FEV <sub>1</sub> • Ölçülmüş diğer parametrelerde anlamlı olmayan değişiklikler • Aspirin grubunda 1 hasta şiddetli GİS kanaması geçirdi
Świerczyńska-Krępa 2014 <sup>206</sup>	ÇKPKÇ	34 NP'li KRS [20'si aspirin intoleransı olan (AİA), 14 aspirin toleransı olan (ATA)]	• 6 ay günde bir kez 624 mg aspirin [n=18 (12 AİA)] • 6 ay plasebo [n=16 (8 AİA)]	• Aylık nazal semptomlar, • Aylık SNOT20 • Aylık PNIF • Aylık Astım kontrol anketi (ACQ) • Aylık spirometrik parametreler (ve PEF) • Aylık kan eosinofili • Aylık kortikosteroid dozları • 1, 3, 5 ve 6 ay sonra idrar LTE4 ve (PG) D2 metaboliti 9a,11b-PGF2	• Yalnızca AİA olup AD uygulanan hastalarda koku, burun tıkanıklığında düzelme ve hapşirmede azalma görüldü • Bu hastaların SNOT20 ve ACQ skorları azaldı ve nazal inspiratuar tepe akım arttı • İnhaled edilen kortikosteroid dozları azaltıldı • AD sonrası LT E4 veya 9a,11b-PGF2 düzeylerinde değişiklik olmadı
Fruth 2013 <sup>207</sup>	ÇKPKÇ, post-operatif 6 hafta	N-ERD olan 70 NP'li KRS (30 değerlendirilen)	• Duyarsızlaştırma sonrası 36 ay günlük 100 mg idame dozu (n=18) • Duyarsızlaştırma sonrası 36 ay günlük plasebo idame dozu (n=13)	• YK (Rinosinüzit Engellilik Endeksi anketi), 6,12, 24 ve 36. ayda • Burun tıkanıklığı, postnazal akıntı, baş ağrısı ve olfaktor fonksiyon düzelmesi için semptom skorları (0-4) • Öksürme ve hapşırma (0-2) • Toplam semptom skoru (0-20) • Koku (Sniffin'Sticks), 6,12, 24 ve 36. ayda • Nazal polip skoru (0-3) • Genel nazal ve paranasal şikayetler [1 (en iyi)-7 (en kötü)] • Nazal ve paranasal şikayetler nedeniyle yaşam kalitesinde bozulma (1-7) • Genel sağlık durumu (1-7) • Revizyon sinüs cerrahisi	36. ayda aspirin tedavisi alan grupta, plaseboya kıyasla: • Anlamlı derecede daha iyi yaşam kalitesi skoru • Anlamlı düzeyde düşük toplam semptom skoru • Nazal ve paranasal şikayetler nedeniyle yaşam kalitesinde daha düşük bozulma • Toplam nazal ve paranasal şikayetlerde azalma, nazal ve paranasal şikayetlere bağlı hayat kalitesinde bozulmada azalma, • Daha az revizyon cerrahisi

ACQ, astım kontrol anketi; AD, aspirine duyarsızlaştırma; AİA, aspirinin tetiklediği astım; ATA, aspirine toleran astım; NP'li KRS, nazal polipli kronik rinosinüzit; BT, bilgisayarlı tomografi; ÇKPKÇ, Çift kör, plasebo kontrollü çalışma; FEV<sub>1</sub>, birinci saniyede zorlu ekspiratuar hacim; IFN, interferon; IL, İnterlökin; LM, Lund-Mackay; N-ERD, NSAİİ ile alevlenen hava yolu hastalığı; PEF, tepe ekspiratuar akım; PG, prostaglandin; PNIF, nazal inspiratuar tepe akım; YK, yaşam kalitesi; SNOT, sinonazal sonuç testi; TGF, transforming büyüme faktörü.

Tablo 6.1.12.2. N-ERD olan KRS hastalarının tedavisinde nazal lizin aspirin çözümü.

Çalışma	Yöntemler	Katılımcılar	Girişimler	Sonuçlar	Bulgular
Parikh 2005 <sup>211</sup>	ÇKPKÇ çapraz geçişli çalışma	22 aspirine duyarlı hasta (19 NP'li KRS), 11'i çalışmanın hepsini tamamladı (2 çapraz geçişin bir fazını)	• 16 mg tolere edilene dek artan dozlarla lizin aspirin çözümü (LAS), takiben 6 ay boyunca 48 saatte bir LAS (n=11) • 16 mg tolere edilene dek artan dozlarla lizin aspirin çözümü (LAS) takiben 6 ay, 48 saatte bir plasebo tedavisi (n=11)	• Nazal ve pulmoner semptom skoru • Pik ekspiratuar akım hızı (PEFR) • Nazal inspiro-tuar tepe akımı (PNIF) • Akustik rinometri	• Gruplar arasında anlamlı farklılık yok

ÇKPKÇ, çift kör, plasebo kontrollü çalışma; NP'li KRS, nazal polipli kronik rinosinüzit; LAS, lizin aspirin çözümü; PEFR, pik ekspiratuar akım hızı; PNIF, nazal inspiratuar tepe akımı.

Tablo 6.1.12.3. N-ERD olan KRS hastalarının tedavisinde düşük salisilat diyeti.

Çalışma	Yöntemler	Katılımcılar	Girişimler	Sonuçlar	Bulgular
Sommer 2015 <sup>874</sup>	Çapraz RCT	14 aspirine duyarlı hasta (10'u değerlendirildi)	• 6 hafta boyunca düşük salisilat (n=10) • 6 hafta normal diyet (n=10)	• SNOT-22 • Nazal semptom şiddet skoru (NSSS) • Lund-Kennedy skoru • POSE • ACQ-7	• POSE dışında anlamlı farklara rastlanmadı
Sommer 2016 <sup>875</sup>	Kısmi tek kör çapraz geçişli RKÇ	30 aspirine duyarlı hasta (27'si değerlendirildi) 874'ün hastaları dahil	• 6 hafta boyunca düşük salisilat (n=30) • 6 hafta normal diyet (n=30)	• SNOT-22 • Nazal semptom şiddet skoru (NSSS) • Lund-Kennedy skoru • POSE • ACQ-7	• Tüm parametreler düşük-salisilat diyeti alan hastalarda anlamlı derecede daha iyi

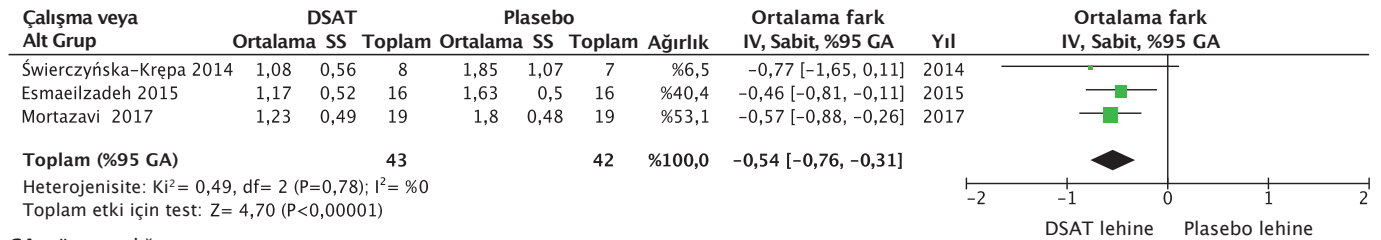
**RKÇ**, randomize kontrollü çalışma; **SNOT**, sinonazal sonuç testi; **NSSS**, nazal semptom şiddet skoru; **LK**, Lund-Kennedy; **POSE**, perioperatif sinüs endoskopi skoru; **ACQ**, astım kontrol anketi.

Tablo 6.1.12.4. N-ERD olan KRS hastalarında prasugrel tedavisi.

Çalışma	Yöntemler	Katılımcılar	Girişimler	Sonuçlar	Bulgular
Laidlaw 2018 <sup>876</sup>	ÇKPK Çapraz geçişli çalışma	46 aspirine duyarlı hasta (40'ı değerlendirildi), kaç hastada KRS olduğu belirsiz	• 60 mg başlangıç dozu sonrası <60 kg olan hastalar için 5 mg/gün prasugrel veya >60 kg olan hastalar için 10 mg/gün prasugrel, 4 hafta boyunca (n=40) • 4 hafta boyunca plasebo (n=40)	• 4. haftada aspirinin provokasyon dozunda değişiklik • 4. haftada akciğer fonksiyonları, idrar eikosanoidleri, plazma triptaz, trombositlökosit agregatları ve trombosit aktivasyonunda değişiklikler	• Anlamlı olmayan farklar

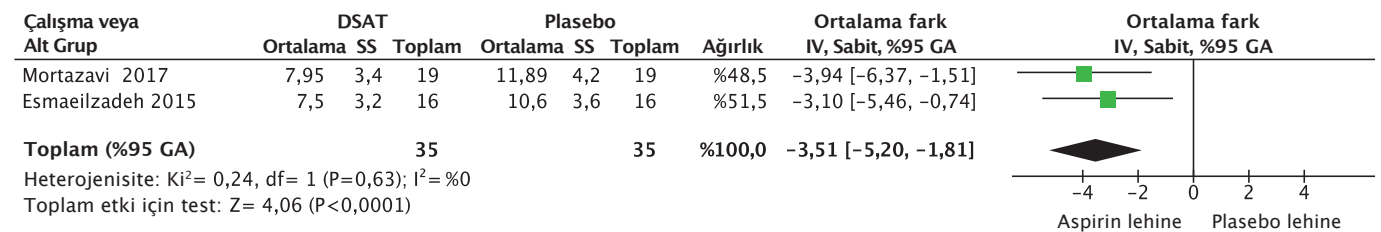
**KRS**, kronik rinosinüzit; **ÇKPK**, çift kör, plasebo kontrollü.

Şekil 6.1.12.1. NP'li KRS hastalarında tedavi başlangıcından altı ay sonra, tek başına standart tedaviye karşı DSAT'ın SNOT skoru üzerindeki etkisinin Forest grafiği.



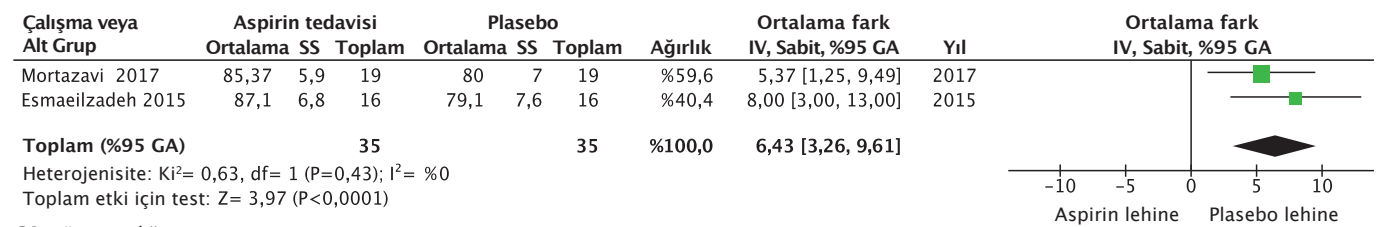
**GA**, güven aralığı

Şekil 6.1.12.2. NP'li KRS hastalarında tedavi başlangıcından altı ay sonra, tek başına standart tedaviye karşı DSAT'ın semptom skoru üzerindeki etkisinin Forest grafiği.



**GA**, güven aralığı

Şekil 6.1.12.3. NP'li KRS hastalarında tedavi başlangıcından altı ay sonra, tek başına standart tedaviye karşı DSAT'ın FEV1 üzerindeki etkisinin Forest grafiği.



**GA**, güven aralığı

#### 6.1.12.4 Diyetler

Son dönemde yapılan iki çapraz randomize kontrollü çalışmada (RKÇ), düşük salisilat diyetinin sinüs (SNOT 22) ve astım (ACQ-7) yaşam kalitesine etkisi değerlendirilmiştir. İkinci çalışma ilk çalışmanın verilerini içermiştir. İkinci çalışma SNOT 22 (1,55 puan) ve ACQ-7'de (5 puan) anlamlı ve klinik açıdan ilgili düzelleme olduğunu göstermiştir. Aynı şekilde, nazal semptom şiddet skoru, Lund-Kennedy skoru ve POSE'de normal diyetle kıyasla düşük salisilat diyetinde anlamlı olarak daha iyi sonuçlar gösterilmiştir (Tablo 6.1.12.3). Ayrıca, aspirinle alevlenen hava yolu hastalığının (AAHYH) tedavisinde yüksek omega-3/ düşük omega-6 diyetin etkilerini araştıran bir kohort çalışması yapılmıştır.<sup>212</sup> Yazarlar yüksek omega-3/ düşük omega-6 diyetinin AAHYH hastalarında uygun bir yardımcı tedavi olabileceği sonucuna varmıştır.

#### 6.1.12.5. Prasugrel

Son olarak, prasugrel ile bir çapraz geçişli bir ÇKPK çalışma yapılmıştır. Prasugrel trombosit inhibitörü ve P2Y12ADP reseptörlerinin irreversibl antagonistidir. Bu çalışmada aspirinin provokasyon dozunda veya akciğer fonksiyonlarında değişiklik üzerinde anlamlı etkilerinin olmadığı gösterilmiştir (Tablo 6.1.12.4.).

#### 6.1.12.6. DSAT'ın yan etkileri

DSAT'ın birçok yan etkisi vardır (çoğunlukla gastrointestinal) ve aspirin alımına bağlı yan etki insidansı %0 ile %34 arasındadır.<sup>201</sup> Aspirin tedavisinin yan etkilerini azaltmak için tedavi öncesi ve tedavi süresince uygun koruyucu önlemler alınmalıdır (H. pylori eradikasyonu, PPI ve H2 blokerleri).<sup>201</sup>

#### 6.1.12.7. Sonuç

Oral DSAT'ın, N-ERD hastalarının yaşam kalitesi (SNOT ile ölçülmüş) ve toplam nazal semptom skorunda iyileştirmede plaseboyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha etkili ve klinik olarak daha uygun olduğu gösterilmiştir. Yine de SNOT değişikliği, plaseboya kıyasla oral DSAT tedavisi alanlarda klinik olarak önemli ortalama farka (CIMD) ulaşamamıştır. (OF -0,54 [-0,76, -0,31], p=0,00001, üç çalışma, 85 hasta). DSAT plasebo ile karşılaştırıldığında semptomları azaltmıştır (OF -3,51 [-5,2, -1,81], p=0,00001, iki çalışma, 27'lik ölçekte 70 hasta), FEV<sub>1</sub> plaseboya kıyasla anlamlı bir azalma göstermiştir ve veriler tutarlıdır. Diğer taraftan DSAT'ın önemli yan etkileri vardır ve ilacı kesin surette her gün alamama riski hasta ve hekim için önemli bir sorundur. Bu veriler ışığında, EPOS2020 yönlendirme grubu NP'li KRS olan N-ERD hastalarında hastanın uyumuna güvenildiği takdirde DSAT kullanımını önermektedir.

Lizin aspirin ve trombosit inhibitörlerinin (prasugrel gibi) NP'li KRS olan N-ERD hastalarında etkili bir tedavi olmadığı gösterilmiştir ve kullanımı önerilmemektedir. Düşük salisilat diyeti gibi diyetlerin endoskopik skorları iyileştirdiği ve N-ERD hastalarında normal diyetle kıyasla semptomları düzeltildiği gösterilmiştir. Ancak şimdiki verilerin kalitesi daha ileri sonuçlara varmak için yeterli değildir.

#### 6.1.13. Antimikotikler

##### 6.1.13.1 Giriş

Kronik rinosinüzitlerin etiolojisi tam olarak anlaşılmamış olmakla beraber, irritanlara, simbiyotik ve patojen organizmalara ve alerjenlere karşı anormal konak yanıtı söz konusu olabilir. Kronik rinosinüzit etiolojisinde mantarların rolü hakkında çok fazla tartışma vardır. İntranazal mantar, hastalıklı ve normal sinüslerin hemen hepsinde gösterilebilir.<sup>213-215</sup> Mantarlar çevremizde yaygın olmasına rağmen, mantarın patojen olarak görüldüğü birkaç sinüs hastalık formu bulunmaktadır. Bununla beraber, hastalığın seyrini mantarın kendisinden daha çok konağın bağışıklık durumu belirlemektedir. Mantarla ilişkili olduğu gösterilmiş KRS'nin tedavisinde antifungal ajanların rolü "Mantarla ilişkili RS"de özetlenmiştir (Bölüm 9.6). Bu bölümde NP'li KRS ve NP'siz KRS durumunda antimikotiklerin rolü özetlenmiştir.

Kronik rinosinüzit hastalarının çoğunda mantar tespit edilmesi ve alerjik mukus varlığına dayanarak, Ponikau ve arkadaşları, KRS'nin genellikle, mukozal yüzeylerde bulunan fungal ögelere karşı gelişen bozulmuş fakat IgE'ye bağımlı olmayan immün yanıt sonucunda meydana geldiğini öne sürmüştür.<sup>213</sup>

Sonuç olarak, fungus yükünün azalmasının tüm KRS alt tiplerinde hastalık şiddetini etkilemesi gerekir. Bu hipotez, KRS inflamasyonunda mantarın tetiklediği inflamasyon konseptinin kanıtı olarak bir dizi çalışmaya yol açmıştır. Bu çalışmalara eozinofilik mukus varlığı ve/veya mantar tespitinden bağımsız olarak, AAO-HNS veya EPOS KRS tanımlarına uyan hastalar dahil edilmiştir.<sup>216,217</sup> Bu sistematik değerlendirme çalışmalarında, AAO-HNS veya EPOS tanımlarına uyan KRS (polipli veya polipsiz) değerlendirilmiştir. Alt grup analizleri mümkün olduğunda, olası farkları değerlendirmektedir.

##### 6.1.13.2. Topikal Amfoterisin B

KRS'de antifungaller ile ilgili birçok çalışmada amfoterisin B; topikal olarak, burun spreyi veya irrigasyon şeklinde uygulanmıştır. Bu çalışmalara dahil edilen hastaların çoğu NP'li KRS hastasıydı. Bununla beraber, nazal polip varlığı tüm çalışmalarda açıkça belirtilmemiştir. Son zamanlarda, yakın zamanda cerrahi geçirmiş olmayan, polipli veya polipsiz KRS hastalarında topikal amfoterisin B etkisini değerlendiren bir Cochrane derlemesi yayınlanmıştır.<sup>218</sup> Yazarlar bu derlemeye sekiz çalışmayı dahil etmiştir (490 erişkin hasta). AFRS hastalarında özellikle antifungallerin etkisini araştıran çalışmalar dahil edilmemiştir. (Bölüm 9.6.5.4). Amfoterisin B kullanan (altı çalışma; 383 katılımcı) yedi çalışma dahil edilmiştir (437 katılımcı). Yazarlar, düşük kanıt kalitesinden dolayı, tedavisiz takip veya plaseboyla karşılaştırıldığında, topikal veya sistemik antifungallerin erişkin KRS hastalarındaki rolünün belirsiz olduğu sonucuna varmıştır. Yan etkiler açısından, topikal antifungallerin, plaseboya göre daha fazla lokal irritasyona sebep olabileceği sonucuna varılmıştır.

*Lokal ve sistemik antifungal tedavilerin, KRS hastalarında YK, semptom ve hastalık belirtileri üzerinde pozitif etkisi yoktur.*

Sistemik olarak literatür taranmış ve lokal antifungal tedavi uygulanan dokuz çalışma değerlendirilmiştir [627 KRS hastası (373 NP'li KRS; 567 KRS hastası) çalışmaları tamamlamıştır]. Sekiz çalışmada amfoterisin B ve bir çalışmada flukonazol burun damlası,<sup>219</sup> plasebo (genellikle sarı renkli tuzlu su)<sup>219-227</sup> ile karşılaştırılmıştır (Tablo 6.1.13.1.). Üç çalışma NP'li KRS hastalarını,<sup>220,222,224</sup> bir çalışma<sup>223</sup> NP'siz KRS hastalarını içermektedirken diğer çalışmalara karışık hasta grupları dahil edilmiş ya da hangi KRS hastalarının dahil edildiği belirtilmemiştir. Lokal antifungal tedavilerin hacim ve toplam günlük dozları değişkenlik göstermiş ve postoperatif dönemde yapılan üç çalışma da dahil edilmiştir.<sup>224,225,227</sup> Çalışmaların hiçbirinde, toplam semptomlar veya YK'de antifungal tedaviler lehine anlamlı bir fark gösterilmemiştir. SNOT (SNOT-22 veya SNOT-20) kullanan üç çalışma, bir meta analizde birleştirilebilmiştir (Şekil 6.1.13.1.). Bu analiz, lokal fungal tedaviye kıyasla, plasebonun SNOT skoru üzerinde daha iyi bir etki eğilimi olduğunu gösterdi. Oral antifungal tedaviye kıyasla, plasebonun hastalık semptomları üzerinde daha iyi bir etkisi olduğunu gösteren iki çalışma bir meta analizde birleştirilebilmiştir. (Şekil 6.1.13.2.). Lokal antifungallerin nazal endoskopiye etkilerini araştıran beş çalışma<sup>219,222,225-227</sup> bir meta analizde birleştirilebildi. Bu analizde lokal antifungaller ve plasebo arasında herhangi bir fark gösterilmemiştir (Şekil 6.1.13.2.). Son olarak, BT görüntüleme opasitesi<sup>219-221, 224,226</sup> üzerine topikal antifungallerin etkisini araştıran beş çalışma bir meta analizde değerlendirilebilmiştir. Aynı şekilde, bu analiz iki grup arasında herhangi bir fark olmadığını göstermiştir (Şekil 6.1.13.4.).

### 6.1.13.3. Sistemik antifungal tedavi

Bir çalışmada, plaseboyla karşılaştırılan terbinafin ile sistemik antifungal tedaviyi değerlendirilmiş (53 katılımcı) ve hastalığa özel sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi skoru ve hastalık şiddeti skorunda (ikisi de düşük kaliteli kanıt) iki grup arasında az fark olduğu veya hiç fark olmadığı bildirilmiştir.<sup>886</sup> Kanıtlar düşük kaliteli olmasına rağmen, sistemik antifungaller plaseboyla karşılaştırıldığında daha fazla hepatik toksisiteye (RR 3,35, %95 GA 0,14 ile 78,60) ve daha az gastrointestinal rahatsızlıklara (RR 0,37, %95 GA 0,04 ile 3,36) sebep olabilmekteydi. Bu çalışmada BT görüntüleme skorunda iki grup arasında fark bulunmamıştır. Genel sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi ve nazal endoskopi skoru ölçülmemiştir.

### 6.1.13.3. Sonuç

Lokal ve sistemik antifungal tedavilerin, KRS hastalarının YK, semptom ve hastalık bulguları üzerinde pozitif etkisi yoktur. EPOS 2020 yönlendirme grubu KRS hastalarında bu tedavilerin kullanımına karşı uyarıyor. EPOS 2020 yönetim grubu KRS hastalarında antimikotik tedavilerin kullanılmamasını tavsiye ediyor.

## 6.1.14. Anti-IgE

### 6.1.14.1. Kanıtların özeti

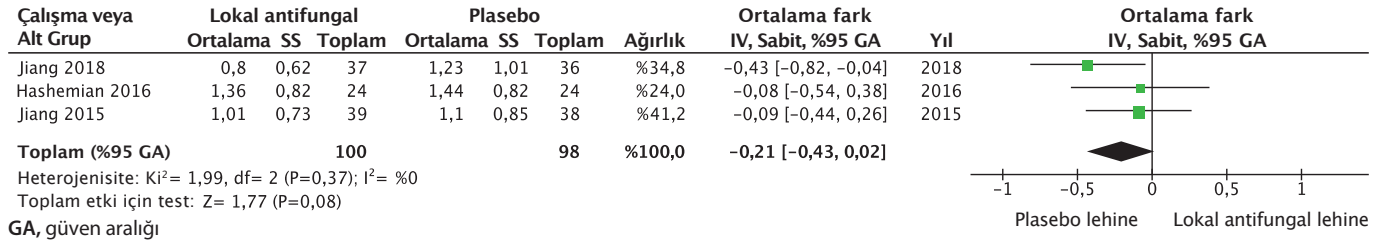
NP'li KRS patofizyolojisi sürekli mast hücrelerini aktive ederek kronik inflamasyona katkıda bulunabilen artmış lokal IgE üretimiyle tanımlanır.<sup>228</sup> İki randomize klinik çalışma,<sup>229,230</sup> KRS tedavisinde bir rekombinant humanize monoklonal antikor olan omalizumabın etkisini araştırmıştır (Tablo 6.1.14.2.). Omalizumabın etki mekanizması serbest dolaşan IgE'lere selektif bağlanmayı kapsamaktadır, bu durum, mast hücreleri, bazofil ve dendritik

hücrelerdeki IgE reseptör salımını azaltmakta ve bu efektör hücrelerin aktivasyonuna müdahale etmektedir.<sup>229,231,232</sup>

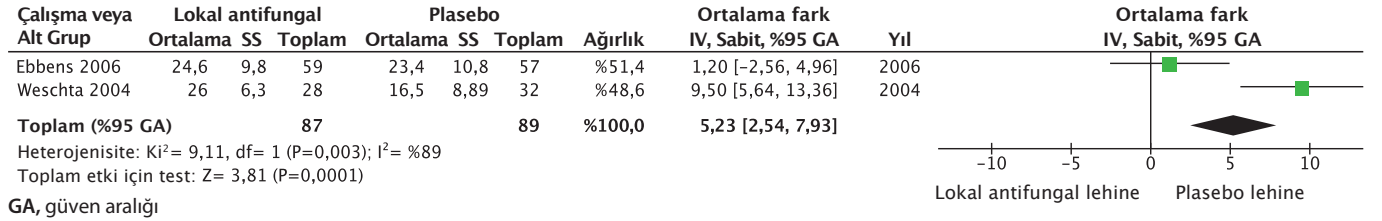
Gevaert ve arkadaşlarının<sup>229</sup> çalışmasında, NP'li KRS ve komorbid astımı olan 24 hasta iki yıldan uzun bir süre dört ila sekiz omalizumab veya plasebo dozunun subkutan uygulamasına randomize edilmiştir. Total serum IgE düzeyleri 20 ila 700 kU/mL idi. Omalizumabın dört ila sekiz doz subkutan uygulamasının anlamlı bir RSOM-31 veya SF-36 azalmasıyla sonuçlanmadığı görülmüştür. Ancak SF-36 ve Astım Yaşam Kalitesi Anketi (AQLQ) fiziksel alanda omalizumab uygulanan grupta anlamlı bir düzelme görülürken, plasebo grubunda anlamlı değişiklikler görülmemiştir. Başlangıç değerleriyle kıyaslandığında, Anti-IgE ile burun tıkanıklığı (p=0,003), anterior rinore (p=0,003), koku duyusu kaybı (p=0,004), hırıltı (p=0,02) ve dispne için (p=0,02) anlamlı olarak daha düşük semptom skorları görülmüştür. Öksürük ve spirometrik sonuçlar anti-IgE tedavisiyle düzelme göstermemiştir.

Lineer karışık bir modelde, plaseboya kıyasla omalizumab alan grupta çalışma süresince toplam nazal polip skoru daha düşük görülmüştür (p=0,2). Radyolojik görüntüleme Lund-MacKay skorları, plaseboyla karşılaştırıldığında omalizumab alan grupta anlamlı bir şekilde daha iyi bulunmuştur (p=0,04). Anti IgE tedavisinin ardından görülen klinik ve radyolojik düzelmeler serum IgE düzeylerinden bağımsızdı. 16. haftada, alerjik (-2,57; p=0,03) ve alerjik olmayan (-2,75; p=0,06) hastalarda toplam NPS'de düşüş görülmüştür. Tüm alerjik hastalarda (22,61, p=0,04) Lund-MacKay BT taraması skorları düzelirken, alerjik olmayan hastalarda düzelme görülmemiştir (20,66, p=0,75). Bunun aksine, toplam AQLQ skorları alerjik olmayan grupta (259,4, p=0,03) düzelirken alerjik grupta (212,3, p=0,12) düzelmemiştir. Çalışmaya dahil edilen 23 hastanın 22'sinde (%95,7) en az bir yan etki görülmüştür. En çok bildirilen yan etki, kontrol grubuna kıyasla omalizumab grubunda daha yüksek oranda görülen soğuk algınlığıdır (p=0,02). Omalizumab grubunda bir hastada çalışmayı takiben bir yıl sonra ölümcül lenfoblastik lenfoma gelişmiştir. Kontrol grubunda sekiz hastadan dördünün (%50) analizden çıkarılmış olması önemlidir. Pino ve ark.<sup>230</sup> standart tedavilere dirençli 14 KRS hastasında (14 hastanın 12'si NP'li KRS hastası) randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir anti-IgE çalışması yürütmüştür. Katılımcıların serum total IgE düzeylerinin 30-700 IU/ml olması istenmiştir. Tüm hastalara, 6 ay boyunca, her iki ile dört haftada bir subkutan olarak her IU başına 0.016 mg/kg omalizumab veya plasebo enjeksiyonları uygulanmıştır. Tedaviler arasında SNOT-20 skorlarında anlamlı bir net fark bulunmamıştır (medyan omalizumab -5,5, plasebo -2,3, p<0,60). Omalizumab grubunda SNOT-20 skorlarında medyan fark çalışma boyunca klinik olarak anlamlı bir düzelmeye (en az 0,8 olarak tanımlanmış) tutarlı bulunmuş, plasebo grubunda ise klinik olarak anlamlı herhangi bir değişim görülmemiştir (-1,05 vs -0,20, p<0,78). Canlılık dışında herhangi bir alanda tedaviler arasında anlamlı fark bulunmamıştır (omalizumab 9,4, plasebo 12,5, p<0,05). Benzer şekilde, toplam Pensilvanya Üniversitesi Koku Tanımlama Skoru (UPSIT), nazal endoskopi skoru, BT görüntüleme sinüs opasitesi, nazal lavajda eozinofil yüzdesinde medyan değişim, medyan PNIF ve medyan toplam nazal semptom skorunda omalizumab ve plasebo grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmamıştır. Omalizumab hastaları plaseboya kıyasla daha az steroid kürleri (medyan 0 vs 1, p<0,043) ve daha az antibiyotik (0 vs.1, p<0,32) kullanmıştır. Çalışma

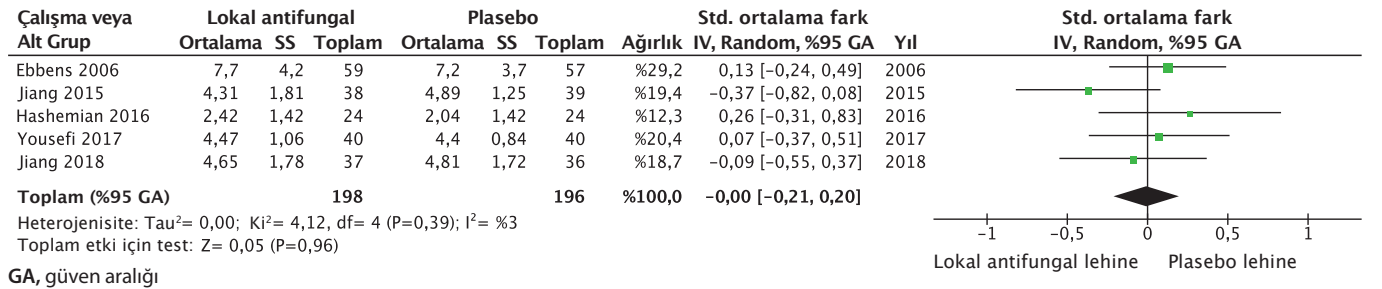
Şekil 6.1.13.1. NP'li KRS hastalarında tedaviden 2-3 ay sonra, plaseboya kıyasla lokal antifungal tedavinin SNOT skoru üzerindeki etkisinin Forest grafiği.



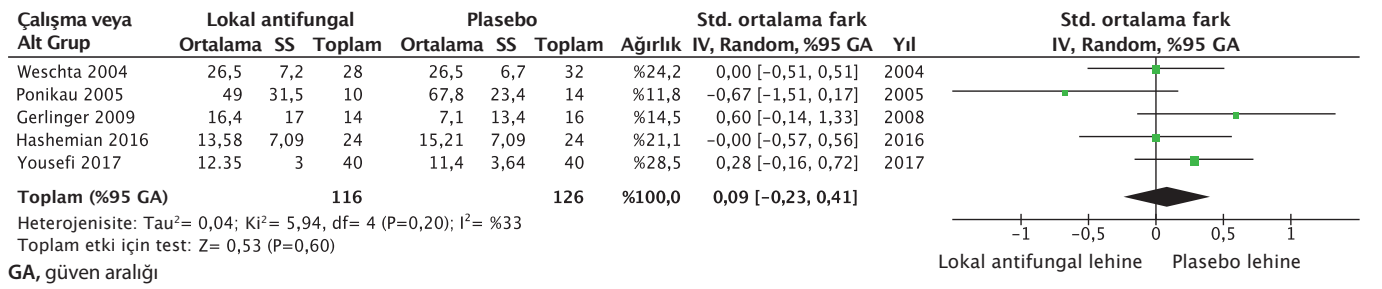
Şekil 6.1.13.2. NP'li KRS hastalarında tedaviden 2-3 ay sonra, plaseboya kıyasla lokal antifungal tedavinin toplam semptom skoru üzerindeki etkisinin Forest grafiği.



Şekil 6.1.13.3. NP'li KRS hastalarında tedaviden 2-3 ay sonra, plaseboya kıyasla lokal antifungal tedavinin nazal endoskopi skoru üzerindeki etkisinin Forest grafiği.



Şekil 6.1.13.4. NP'li KRS hastalarında tedaviden 2-3 ay sonra, plaseboya kıyasla lokal antifungal tedavinin BT görüntüleme skoru üzerindeki etkisinin Forest grafiği.



boyunca yan etki veya istenmeyen etki görülmemiştir. Algılanan plasebo riskine bağlı kısıtlı hasta alımı, fazla zaman taahhüdü, çalışmaya dahil olma kriterlerini karşılamayan yüksek hasta sayısı ve FDA'nın omalizumab ile ilişkili anafilaksi uyarıları araştırmacıları sınırlayan unsurlardı. Son zamanlarda yayınlanmamış veriler; nazal polip skorunda başlangıç değerlerine ve ortalama günlük burun tıkanıklık skoru, SNOT-22 ve koku duyusunda başlangıca göre değişim değerlerinde anlamlı bir etkiye işaret etmektedir.

Yan etkiler düşünüldüğünde, şu anda antiimmünoglobülin E (IgE) ile ilgili, çok düşük anafilaksi riskine işaret eden,<sup>233</sup> ancak kardiyovasküler ve serebrovasküler olaylara yol açabilen arteriyel ve venöz tromboembolik olaylarla ilişkili bazı bulguları içeren büyük bir deneyim mevcuttur.<sup>234</sup>

#### 6.1.14.2. Sonuç

Anti-IgE terapisi, KRS hastaları için ümit verici bir biyolojik terapi olarak önerilmiştir. Anti-IgE monoklonal antikorunu değerlendiren iki randomize kontrollü çalışmada (RKÇ), serum IgE düzeyi 20kU/mL ile 700kU/mL arasında olan hastalarda omalizumab (total serum IgE'nin her IU /mL'si için 0,016 mg/kg; max doz 375 mg) plasebo ile karşılaştırılmıştır. Bu iki küçük çalışmanın (<30) ikisinde de hastalığa spesifik YK'de bir etki gösterilmemiş, ancak bir çalışma SF-36 ve AQLQ fiziksel alanda etkiyi göstermiştir.<sup>229</sup> Bir çalışmada<sup>229</sup> burun tıkanıklığı, anterior rinore, koku duyusu kaybı, hırıltı ve dispne için daha düşük semptom skorları (anti-IgE grubunda başlangıca göre değişim) ve endoskopik muayenede NPS'de ve radyolojik görüntüleme de Lund MacKay skorlarında anlamlı azalma görülmüştür. Bu çalışmalardaki hasta grupları küçük olduğundan, daha fazla hastanın dahi olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır ve yapılmaya başlamıştır. Mevcut veriler NP'li KRS'de anti-IgE kullanımını önermek için yetersizdir.

## 6.1.15. Anti IL-5

### 6.1.15.1. Kanıtların özeti

Önceki KRS tedavileri; topikal ve sistemik kortikosteroid, uzun süreli antibiyotik ve cerrahi girişimi kapsamaktadır. Bununla beraber, en iyi tedavilerin kullanılmasına rağmen bazı hastalara inatçı hastalık vardır. İnterlökin-5 (IL-5) eozinofilin nihai farklılaşmasında gereklidir ve olgun hücrenin dokudaki sağkalımını

uzatmaktadır.<sup>235</sup> IL-5'in nazal polip dokusunda arttığı gösterilmiştir, dolayısıyla alerjik olmayan astım ve NP'li KRS hastalarının tedavisinde potansiyel hedef haline gelmiştir.<sup>236,237</sup> Birkaç ilaç test edilmektedir ve piyasada bulunmaktadır. Bu derlemenin amacına uygun olarak, randomize kontrollü çalışma testlerini geçirmiş olduğuna göre, ikisi de serbest IL-5 blokleri olan mepolizumab ve reslizumabı tartışacağız. IL-5Ra blokleri olan benralizumab ile RKÇ'ler devam etmektedir.

Tablo 6.1.13.1 KRS hastalarının tedavisinde lokal antifungal tedavi.

Çalışma	Yöntemler	Katılımcılar	Girişimler	Sonuçlar	Bulgular
Jiang 2018 <sup>227</sup>	ÇKPKÇ	Postoperatif FESS sonrası 1. ayda başlayan 79 KRS hastası (26 NP'li KRS) (73'ü çalışmayı tamamladı)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 ay boyunca her burun deliğine (günlük doz 20 mg) günde bir kez 50 ml 200 µ/ml amfoterisin B (n=37)</li> <li>• 50 ml tuzlu su (n=36)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tayvan SNOT-22 2. ayda</li> <li>• Endoskopi 2. ayda</li> <li>• Koku testi 2. ayda</li> <li>• Sakkarin geçiş testi 2. ayda</li> <li>• Bakteriyel kültür 2. ayda</li> </ul>	Hiçbir sonuçta anlamlı fark yok
Yousefi 2017 <sup>226</sup>	ÇKPKÇ	80 KRS hastası (40 NP'li KRS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 ay boyunca günde iki kez 10 ml (her burun deliğine 5 ml) 200 µ/ml amfoterisin B (günlük doz 8 mg)</li> <li>• 3 ay boyunca günde iki kez 10 ml plasebo (her burun deliğine 5 ml)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RSOM-31 3. ayda</li> <li>• GAÖ semptom skoru (nazal konjesyon, postnazal akıntı, koku alma duyusunda ve yüz ağrısında azalma ) 3. ayda</li> <li>• Nazal endoskopi 13. haftada</li> <li>• IgE, IL-4, IL-5 ve IL-13 kan düzeyleri</li> <li>• BT ve MRG</li> </ul>	Amfoterisin B alan grupta daha iyi olan yüz ağrısı dışında, hiçbir sonuçta anlamlı fark yok
Hashemian 2016 <sup>219</sup>	ÇKPKÇ	54 KRS hastası (21 NP'li KRS) (48'i çalışmayı tamamladı)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 8 hafta boyunca, günde 12 damla, günde iki kez flukonazol burun damlası (%0.2) (günlük doz 1,2 mg) (n=27)</li> <li>• 8 hafta boyunca plasebo burun damlası (günde 12 damla, günde 2 kez) (n=27)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SNOT-22 8. haftada</li> <li>• Endoskopi 8. haftada</li> <li>• BT görüntüleme 8. haftada</li> <li>• Yan etkiler</li> </ul>	Hiçbir sonuçta anlamlı fark yok
Jiang 2015 <sup>225</sup>	ÇKPKÇ	Postoperatif FESS sonrası 1. ayda başlayan 87 KRS hastası (33 NP'li KRS) (77'si çalışmayı tamamladı)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 ay boyunca her burun deliğine (günlük doz 20 mg) günde bir kez</li> <li>• 50 ml 100 µ/ml amfoterisin B (n=37)</li> <li>• 50 ml tuzlu su (n=36)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tayvan SNOT-22 2. ayda</li> <li>• Endoskopi 2. ayda</li> <li>• Koku testi 2. ayda</li> <li>• Sakkarin geçiş testi 2. ayda</li> <li>• Bakteri kültürü 2. ayda</li> </ul>	Hiçbir sonuçta anlamlı fark yok
Gerlinger 2009 <sup>224</sup>	ÇKPKÇ	Hemen postoperatif FESS sonrası 33 NP'li KRS hastası (30'u çalışmayı tamamladı)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 8 hafta boyunca, günde iki kez amfoterisin B (5 mg/ml) nazal sprey, her burun deliğine 2 puf (her burun deliğine 100 µl) (toplam günlük doz= 4,8 mg) (n=16)</li> <li>• 8 hafta boyunca, plasebo burun spreyi (0,2 µg/ml akriflavin klorür solüsyonu) (n=17)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• BT görüntüleme 8. haftada</li> <li>• SNAQ-11<sup>877</sup> 8. haftada</li> <li>• Nazal endoskopi 8. haftada</li> </ul>	Hiçbir sonuçta anlamlı fark yok
Liang 2008 <sup>223</sup>	ÇKPKÇ	70 NP'siz KRS (64 çalışmayı tamamladı)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 4 hafta boyunca her burun deliğine günde bir kez 250 ml amfoterisin B (10 mg amfoterisin B içeren) (toplam günlük doz= 20 mg) (n=35)</li> <li>• 4 hafta boyunca her burun deliğine günde bir kez 250 ml plasebo (toplam günlük doz=20 mg) (n=35)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Çin RSOM-31 2. ve 4. haftada</li> <li>• Endoskopi</li> <li>• Mantar ve bakteriyel kültürler</li> </ul>	Hiçbir sonuçta anlamlı fark yok
Ebbens 2006 <sup>222</sup>	ÇKPKÇ	116 NP'li KRS hastası (111'i çalışmayı tamamladı)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 13 hafta boyunca her burun deliğine günde iki kez %2,5 glukoz içinde 25 ml amfoterisin B solüsyonu (100 µg/mL) (n=59) (günlük doz 10 mg)</li> <li>• 13 hafta boyunca her burun deliğine günde iki kez plasebo nazal yıkama (%2,5 glukoz içinde 3,4 mL Cernevit) (n=57)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RSOM-31 13. haftada</li> <li>• Toplam GAÖ semptom skoru (nazal tıkanıklık, rinore, yüz ağrısı postnazal akıntı, anosmi) 13. hafta</li> <li>• SF36 13. hafta</li> <li>• Endoskopi 13. hafta</li> <li>• PNIF 13. hafta</li> <li>• Proinflamatuvar sitokin, kemokin, büyüme faktörleri ve albümin düzeyleri</li> <li>• Yan etkiler</li> </ul>	Ölçülen herhangi parametrede anlamlı fark yok



Tablo 6.1.13.1 KRS hastalarının tedavisinde lokal antifungal tedavi (Devamı).

Çalışma	Yöntemler	Katılımcılar	Girişimler	Sonuçlar	Bulgular
Ponikau 2005 <sup>221</sup>	ÇKPKÇ	30 KRS hastası (24'ü çalışmayı tamamladı)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 6 ay boyunca her burun deliğine günde iki kez 20 ml amfoterisin B solüsyonu (250 µg/mL) (n=15) (günlük doz 20 mg)</li> <li>• 6 ay boyunca her burun deliğine günde iki kez 20 ml plasebo solüsyonu (n=15)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SNOT-20 3.ve 6. ayda</li> <li>• Endoskopi 3.ve 6. ayda</li> <li>• BT görüntüleme 6. ayda</li> <li>• Yan etkiler</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3. ve 6. ay SNOT-20'de anlamlı fark yok</li> <li>• Plaseboya kıyasla amfoterisin B grubunda başlangıca göre anlamlı olarak daha iyi 3. ve 6. ay endoskopisi ve 6. ay BT</li> <li>• Amfoterisin B grubundaki iki hasta yanmadan şikayetçiydi</li> </ul>
Weschta 2004 <sup>22</sup>	ÇKPKÇ	78 NP'li KRS hastası (60'ı çalışmayı tamamladı)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 8 hafta boyunca her burun deliğine ikişer puff (her burun deliğine 200 µg) günde 4 kez amfoterisin B (3 mg/ml) burun spreyi (toplam günlük doz=4,8 mg) (n=39)</li> <li>• Plasebo burun spreyi, %5 glikoz solüsyonu içerisinde tartrazin, chinin sülfat, 1-(4-sulfo-1-fenilazol)-2-naftol-6 sulfoasit, kolin içeren tuzlu su, her burun spreyi 2 puff, günde 4 kez 8 hafta boyunca (n=39)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rhinosinüzit yaşam kalitesi skoru (RQL) (0-36) 8. haftada</li> <li>• Burun tıkanıklığı, yüz ağrısı, koku alma, burun akıntısı ve hapşırma için GAÖ 8. haftada</li> <li>• Endoskopi 8. haftada</li> <li>• BT görüntüleme 8. haftada</li> <li>• Yan etkiler</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amfoterisin B tedavisi alan gruba göre, plasebo grubunda daha iyi olan semptom skoru dışında, ölçülen herhangi parametrede anlamlı fark yok</li> </ul>

**KRS**, kronik rinosinüzit; **NP'siz KRS**, nazal polipsiz kronik rinosinüzit; **NP'li KRS**, nazal polipli kronik rinosinüzit; **ÇKPKÇ**, çift kör, plasebo kontrollü çalışma; **SNOT**, sinonazal sonuç; **RSOM-31**, rinosinüzit sonuç ölçütü-31; **GAÖ**, görsel analog ölçek; **antilge**, antiimmünoglobülin E; **IL**, interlökin; **BT**, bilgisayarlı tomografi; **MRG**, manyetik rezonans görüntüleme; **SNAQ**, sinonazal soru formu; **SF-36**, kısa form-36; **PNIF**, nazal inspiratuar tepe akımı; **RQL**, rinosinüzit yaşam kalitesi skoru

Anti-IL5 monoklonal antikorlarını değerlendiren 3 plasebo kontrollü çalışma tespit edilmiştir.<sup>238-240</sup> Bu çalışmaların ikisi mepolizumabı,<sup>238,239</sup> diğeri reslizumabı değerlendirmiştir.<sup>240</sup> Bu çalışmalar plasebo kontrollü çalışmalar olmasına rağmen veriler meta analiz için birleştirilememiştir, dolayısıyla her makale aşağıda tartışılacaktır (Tablo 6.1.15.1.). Bachert ve ark.<sup>238</sup> aynı zamanda intranasal kortikosteroid (İKS) (FPNS 200 µg) kullanan NP'li KRS hastalarında mepolizumabın etkisini değerlendirmiştir. Tüm hastalara, toplam altı doz, her dört haftada bir 750 mg mepolizumab veya plasebo infüzyonu verilmiştir. Etkililik, mepolizumab uygulaması sonrası KRS şiddeti ve NPS GAÖ skorları ile değerlendirilerek, revizyon cerrahisi gerektirmeyen hasta sayısına göre ölçülmüştür. Diğer YK, semptom ve akciğer fonksiyonları değerlendirilmesi de yapılmıştır. Başlangıçta 105 hasta dahil edilmiş ve 25 haftanın sonunda 74 hasta tedaviyi tamamlamıştır. 25 haftanın sonunda mepolizumab grubunda, cerrahi kriterlerini karşılamayan hasta sayısı plasebo grubuna göre daha fazlaydı (ITT, 16 (%30) vs 5 (%10); p=0,006). Aynı zamanda rinore, burun tıkanıklığı, mukus ve koku kaybı GAÖ skorunda anlamlı farklar bulunmuştur (tedavi farkı: -2,3 (-3,4 ila -1,2); p<0,001, -1,8 (-2,9 ila -0,7); p=0,002, -2,1 (-3,2 ila -1,0); p<0,001, -1,9 (-2,9 ila 0,9); p<0,001). Aynı şekilde SNOT-22 skorları da 25. haftada mepolizumab grubunda anlamlı olarak düzelmiştir (tedavi farkı: -13,2 (-22,2 ila -4,2); p=0,005). 25. haftada PNIF'de istatistiksel olarak yarar görülmüş (tedavi farkı: 26,7 (3,1 ila 50,2); p=0,027), ancak koku almada veya akciğer fonksiyon testinde istatistiksel fark görülmedi. Yan etkilerde de anlamlı fark bulunmamıştır.

Geavaert ve ark.<sup>239</sup> grade 3 veya 4 nazal polibi olan veya cerrahi sonrası nüks görülen 30 hastada mepolizumabın nazal polipozise etkisini değerlendiren çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma yapmıştır. Hastalara iki doz arasında 28 gün olacak şekilde IV enjeksiyonla 750 mg mepolizumab veya plasebo uygulanmıştır. Hastalar semptom skorları, NPS, BT skorları, PNIF ve biyolojik aktivitede (kan eozinofil düzeyi, nazal sekresyonda sitokin ölçümleri ile tanımlanmış) değişiklik açısından değerlendirilmiştir. Güvenlilik ve yan etki verileri de kaydedilmiştir. Mepolizumab grubunda plaseboya göre semptomlarda anlamlı bir fark görülmemiş, ancak başlangıç polip skorlarına göre plasebo ile karşılaştığı zaman anlamlı tedavi farkıyla sonuçlanan büyük bir değişim görülmüştür (-1,30 (1,51); p=0,028). Plaseboya kıyasla mepolizumab tedavisi alan grupta kan eozinofil düzeyi, serum eozinofil katyonik protein (ECP) düzeyi ve serum IL-5Rα'da anlamlı bir azalma görülmüştür. Nazal ECP, IL-5 veya total IgE düzeylerinde fark bulunmamıştır.

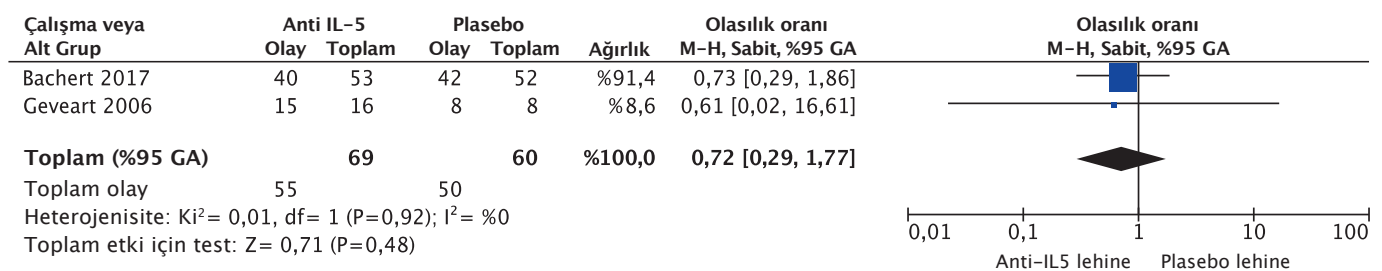
Geavaert ve ark.<sup>240</sup> NP'li KRS olan 24 hastada reslizumabı değerlendiren çift kör, plasebo kontrollü, iki merkezli güvenlilik ve farmakokinetik çalışması yapmıştır. Monoklonal antikorun biyolojik aktivitesi endoskopik NPS, sinonazal semptomlar, periferik eozinofiller, periferik ve lokal eotaksin düzeyleri, ECP ve IL-5 düzeyleriyle değerlendirilmiştir. Hastalar (n=24) IV tek doz; 1 mg/kg reslizumab, 3 mg/kg reslizumab ve plasebo almak üzere üç gruba ayrılmıştır. Güvenlilik ve yan etkilerin verileri de kaydedilmiştir. Yirmi üç (%95,8) hasta, en sık üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) olmak üzere en az bir yan etki bildirmiştir.

Tablo 6.1.14.1. NP'li KRS hastalarının tedavisinde Anti-IgE terapisi.

Çalışma	Yöntemler	Katılımcılar	Girişimler	Sonuçlar	Bulgular
Gevaert ve ark. 2013 <sup>229</sup>	Çift kör, plasebo kontrollü randomize klinik çalışma	NP'li KRS olan 24 hasta (>18 yaş)	• İki haftada bir omalizumab/toplam 8 enjeksiyon veya 4 haftada bir/toplam 4 enjeksiyon, total serum IgE düzeylerine ve vücut ağırlığına dayanarak (maksimum doz 375 mg) (n=16) • Plasebo (n=8)	16. haftada: • Yaşam kalitesi anketi (RSOM-31, AQLQ, SF-36) • Semptom skoru • Toplam endoskopik polip skoru • Lund-Mackay BT skoru • Spirometrik sonuçlar • Yan etkiler	Plaseboya karşı anti-IgE sonuçları: • YK'de anlamlı bir etki görülmemiştir, ancak başlangıç düzeyi düşünülduğünde, anti-IgE tedavisi alan grupta AQLQ, SF-36 fiziksel alan ve RSOM-31'in birkaç alt alanında anlamlı düzelmeye mevcut • Burun tıkanıklığı, anterior rinore, koku duyusu kaybı, hırıltı ve dispne için daha düşük semptom skorları (anti-IgE grubunda başlangıca göre değişim) • Endoskopik muayenede polip boyutunda azalma • Lund-Mackay skorlarında düzelmeye • Soğuk algınlığında artış (p=0,02) • Bir ölümcül lenfoblastik lenfoma vakası çalışmayı takip eden bir yılda  Alerjik ve alerjik olmayan hastaların alt grup analizinde: Alerjik (-2,57; p=0,03) ve alerjik olmayan (-2,75; p=0,06) hastalarda toplam polip skorlarında düşüş • Alerjik hastalarda (22,61, p=0,04) Lund-Mackay BT görüntüleme skorlarında düzelmeye görülmüş, alerjik olmayan hastalarda görülmemiştir • Alerjik olmayan grupta (259,4, p=0,03) toplam AQLQ skorlarında düzelmeye olup, alerjik grupta (212,3, p=0,12) düzelmeye olmamıştır
Pinto ve ark. 2010 <sup>230</sup>	Çift kör, plasebo kontrollü randomize klinik çalışma	14 KRS hastası (12 NP'li KRS, 2 NP'siz KRS)	7 hastaya omalizumab (total serum IgE'nin her IU'su için subkutan olarak 0,016 mg/kg) 7 hastaya plasebo enjeksiyonu	• 1, 2, 3, 4, 5, 6. ayda SNOT-20 • 6. ayda SF-36 • 6. ayda toplam nazal semptom skoru (burun tıkanıklığı, burun akıntısı, yüz ağrısı, hipozmi, her biri 0-4) • 6. ayda UPSIT • 6. ayda sinüs BT opasifikasyon %si • 6. ayda nazal endoskopi polip skoru • 6. ayda PNIF • 6. ayda kurtarma tedavisi • 6. ayda nazal lavaj eozinofil sayımı • 6. ayda yan etkiler	Plaseboya karşı omalizumab sonuçları: • SNOT-20 veya SF-36'da anlamlı fark yok • Koronal BT görüntülemesinde sinüs opasitesinde artmış medyan değişim • Çalışma boyunca daha az steroid kürü (medyan 0 vs 1, p<0,043) • Daha az antibiyotik (0 vs.1, p<0,32) kullanımı • SNOT-20'de anlamlı net fark yok.  Hiçbir tedavi grubunda yan etkiler veya istenmeyen olaylar görülmemiştir

NP'li KRS, nazal polipli kronik rinosinüzit; RSOM-31, rinosinüzit sonuç ölçütü-31; AQLQ, astım yaşam kalitesi anketi; SF-36, kısa form-36, YK, yaşam kalitesi; IgE, immüoglobülin E; KRS, kronik rinosinüzit; NP'siz KRS, nazal polipsiz kronik rinosinüzit; SNOT, sinonazal sonuç; UPSIT, Pensilvanya Üniversitesi koku tanımlama testi; PNIF, nazal inspiratuar tepe akımı.

Şekil 6.1.15.1. NP'li KRS hastalarında tedaviden 2-3 ay sonra, plaseboya kıyasla anti-IL-5 biyolojik etkisinin Forest grafiği.



GA, güven aralığı; M-H, Mantel Haenszel.

Tedavi gruplarında plaseboyla karşılaştırıldığında semptom skorlarında veya nazal inspiratuar tepe akımında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Başlangıç değerleriyle karşılaştırıldığında NPS 12. haftada yalnızca 1 mg/kg tedavi grubunda anlamlı olarak daha bulunmuştur. Bununla beraber, bu çalışmanın gücü etkililik değişkenlerindeki farkları belirlemek için yeterli değildi. Reslizumab, plaseboyla karşılaştırıldığında, her iki tedavi grubunda kan eozinofil sayısında anlamlı bir düşüşe neden olmuştur. Bu sonuçlar tedaviden 12 saat sonra gibi erken bir dönemde belirgin bulunmuştur. Benzer bulgular serum ECP ve IL5Rα için de geçerliken, eozinofil sayısında her iki tedavi grubunda 24. ve 32. haftada anlamlı rebound görülmüştür.

### 6.1.15.2. Güvenlilik

Meta analiz için biraraya getirilebilen tek veri, yan etkiden yakınan hasta sayısıydı. Plasebo ve anti-IL5 monoklonal antikor grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (SOF 0,72 (0,29, 1,77), p=0,48, iki çalışma, 129 hasta). (Şekil 6.1.15.1.).

KRS'den farklı olarak, IL-5 ile ilk kullanıldığı günden bu yana astım gibi TH2 kökenli diğer hastalıklarda, iyi bir güvenlik profili sergileyen önemli deneyim mevcuttur.<sup>241-244</sup> Tüm bu çalışmalarda, hastalar daha önce en iyi çabalara rağmen inatçı kabul edilen hastalar için bir tedavi seçeneği olan bu ilaçlarla birlikte, sinüs cerrahisi ve topikal kortikosteroid irrigasyonları da dahil olmak üzere konvansiyonel tedaviler almıştır. Zor KRS hastalarının tedavisinde bu önemli bir yardımcı araçtır. Farklı monoklonal antikorların birbirleriyle göreceli konumunun tespit edilmesi gerekmektedir.

### 6.1.15.3. Sonuç

Şu an için KRS'de araştırılmış tek anti-IL5 tedavisi mepolizumabtır. Hastaların cerrahi gereksiniminde anlamlı bir azalma ve semptomlarda düzelme gösteren yeterince güçlendirilmiş tek bir çalışma vardır. EPOS 2020 yönetim grubu, monoklonal antikor tedavi kriterlerini karşılayan NP'li KRS hastalarında mepolizumab tedavisini önermektedir<sup>245</sup> (bkz. bölüm 1).

Tablo 6.1.15.1. NP'li KRS hastalarının tedavisinde anti-IL-5.

Çalışma	Yöntemler	Katılımcılar	Girişimler	Sonuçlar	Bulgular
Bachert 2017 <sup>238</sup>	ÇKPKÇ	105 şiddetli NP'li KRS hastası	Mepolizumab 750 mg IV 4 haftada bir 6 ay boyunca (n=54), 4 haftada bir 6 ay boyunca plasebo (n=53) infüzyonuna kıyasla	25. haftada değerlendirilmiştir: <ul style="list-style-type: none"> <li>Revizyon cerrahisi gerektirmeyen hasta sayısı</li> <li>GAÖ polip şiddeti (1-10)</li> <li>Endoskopik polip skoru (0-8)</li> <li>Semptom skorları-GAÖ semptomları (rinore mukus, burun tıkanıklığı, koku duyusu kaybı) SNOT-22, EQ-5D, PNIF, koku alma (0-12)</li> <li>Eozinofiller</li> <li>FEV<sub>1</sub>/FVC/PEFR</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mepo grubundaki hastalar plaseboya kıyaslandığında artık cerrahi kriterlerini karşılamıyor (ITT &lt;16 (%30) vs 5 (%10); p=0,006)</li> <li>Mepo grubunda GAÖ skorlarında anlamlı düzelme (rinore, mukus, burun tıkanıklığı, koku kaybı SNOT-22'de 28,8 (22) vs 38,2 (24,5) ve nazal inspiratuar tepe akımı (ortalama fark, 26,7 (3,1-50,2), p=0,027)</li> <li>Mepo grubunda plaseboya kıyasla, nazal polip şiddeti GAÖ skorlarında anlamlı düzelme (ortalama değişim; -1,8 (-2,9-0,8), p=0,001)</li> <li>Mepo grubunda kan eozinofilleri düzeyinde düşüş, plasebo grubunda değil</li> <li>Gruplar arasında, EQ-5D skorları, koku skorları ve akciğer fonksiyonları arasında fark yok</li> </ul>
Geveart 2011 <sup>239</sup>	ÇKPKÇ	30 şiddetli veya rekürren NP'li KRS	Mepolizumab 750 mg IV 4 haftada bir, iki doz (n=20), 4 haftada bir, iki doz plasebo (n=10) infüzyonuna kıyasla	8. haftada değerlendirilmiştir: <ul style="list-style-type: none"> <li>Nazal polip skoru</li> <li>BT görüntüleme (düzelmiş, kötüleşmiş, fark yok)</li> <li>PNIF</li> <li>Semptom skoru- anterior rinore, burun tıkanıklığı, PND, koku kaybı (0-12)</li> <li>Biyolojik aktivite (periferik kan eozinofil sayımı, serum ECP, serum IL5Rα, nazal ECP, IL5, IgE)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Semptom skorlarında anlamlı fark yok</li> <li>8. haftada toplam polip skorunda anlamlı düzelme (tedavi farkı -1,3 (SS, 1,51), p=0,028), Mepo grubunda artmış düzelmeyeyle (%60 vs %10, OR, 13,5, p=0,018)</li> <li>Mepolizumab grubunda, plaseboya kıyasla, PNIF'de başlangıca göre düzelmiş değişim (ham veriler mevcut değil)</li> <li>Mepolizumab grubunda kan eozinofil düzeyi, serum ECP düzeyleri ve serum IL5Rα'da anlamlı azalma görülürken, nazal ECP, IL5 veya IgE'de görülmemiştir</li> </ul>
Geveart 2006 <sup>240</sup>	ÇKPKÇ	24 NP'li KRS	Reslizumab 3 mg/kg (n=8) veya 1 mg/kg (n=8) x1 doz vs plasebo (n=8)	4. haftada değerlendirilmiştir: <ul style="list-style-type: none"> <li>Endoskopik polip skoru (0-8)</li> <li>Semptomlar (anterior rinore, burun tıkanıklığı, PND, koku duyusu kaybı) (skorlama açık değil)</li> <li>Nazal inspiratuar tepe akımı</li> <li>Eozinofil sayımı (lokal ve periferik), ECP (lokal ve periferik), eotaksin (lokal ve periferik), IL5 (lokal ve periferik)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Semptom skorlarında ya da nazal inspiratuar tepe akımında anlamlı düzelme yok</li> <li>Nazal polip skoru 1 mg/kg grubunda 1 zaman noktasında anlamlı düzeyde düşmüştür (ham veriler mevcut değil)</li> <li>Kan eozinofillerinde, serum ECP ve çözünür IL5Rα'da anlamlı düşüş (ham veriler mevcut değil)</li> </ul>

NP'li KRS, nazal polipli kronik rinosinüzit; PND, postnazal akıntı; ECP, eozinofil kationik protein; PNIF, nazal inspiratuar tepe akımı; ÇKPKÇ, çift kör, plasebo kontrollü çalışma; OR, olasılık oranı; SS, standart sapma; FEV<sub>1</sub>, birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim; FVC, zorlu vital kapasite; PEFR, pik ekspiratuar akım hızı; SNOT, sinonazal sonuç.

*Dupilumab, şu anda NP'li KRS hastaların tedavisinde için onay almış tek monoklonal antikordur. Panel, monoklonal antikor tedavi kriterlerini karşılayan NP'li KRS hastalarında dupilumab kullanımını önermektedir.*

### 6.1.16. Anti-IL4/IL13

#### 6.1.16.1. Kanıtların özeti

IL-4 ve IL-13, hem ortak hem farklı fonksiyonları olan, tip 2 immünitenin güçlü araçlarıdır. IL-13 ve IL-4 kısmen aynı reseptörü ve sinyal iletimi yolağını kullanmaktadır ve ikisi de IgE sentezi, eozinofil aktivasyonu, mukus sekresyonu ve hava yolunun yeniden şekillenmesinde ciddi bir şekilde yer almaktadır. IL-4 majör bir farklılaşma faktörüdür, T hücreleri farklılaşmasını TH2 alt tipine doğru başlatarak, TH2 tip yanıtı yönlendirmektedir. IL-4 aynı zamanda IL-5, IL-9, IL-13, TARC ve fotaksin gibi tip 2 ilişkili sitokin ve üretimini tetiklemektedir. Ayrıca, IL-4 ve IL-13 B hücrelerin Ig üretiminden primer olarak sorumludur.<sup>246</sup>

#### 6.1.16.1.1. Dupilumab

Son dönemde NP'li KRS'de dupilumabın etkinliğiyle ilgili veriler bildirilmiştir (Tablo 6.1.16.1). Dupilumab, subkutan yolla verilen, IL-4 ve IL-13 sinyal iletimini engelleyen, tamamen insan kaynaklı bir IL-4 monoklonal reseptör antikordur. NP'li KRS hastalarında tralokinumab ve lebrikizumab-IL-13 gibi diğer anti IL-4/IL-13 ajanlarıyla, yapılan başka randomize kontrollü çalışma yoktur.

Bachert ve ark.<sup>247</sup> 2013 yılında kavram kanıtıma çift kör, plasebo kontrollü, paralel gruplu bir çalışma yürütmüş, 60 erişkin NP'li KRS hastası iki gruba randomize edilmiştir. Mometazon tedavisinin dört haftalık hazırlık döneminin ardından, hastalar ek bir tedavi grubuna randomize edilmiştir; subkutan dupilumab (600 mg yükleme sonrası 15 haftalık 300 mg dozlar) veya 16 hafta boyunca plaseboyla eşleştirilmiştir. Dupilumab ile tedavi edilen hastalar, plasebo ile karşılaştırıldığında SNOT-22, rinosinüzit şiddeti (GAÖ), burun tıkanıklığı, UPSIT koku skoru, nazal polip skoru (NPS), BT skoru (LMS) ve astım sonuçlarında (FEV<sub>1</sub> ve kontrol) anlamlı bir düzelmeye göstermiştir. Bachert ve ark.<sup>248</sup> şiddetli NP'li KRS hastalarında standart tedaviye dupilumab eklenen hastaları değerlendiren iki randomize, çift kör, çok merkezli, plasebo kontrollü, paralel gruplu faz 3 çalışmanın sonuçlarını yayınlamıştır. Liberty NP SINUS-24 çalışmasında hastalar, 24 hafta 300 mg subkutan dupilumab veya plasebo, iki haftada bir almak üzere 1:1 oranında randomize edilmiştir. Liberty NP SINUS-52'de, hastalar 1:1:1 oranında, 52 hafta iki haftada bir 300 mg dupilumab, önce 24 hafta iki haftada bir, sonrasında 28 hafta 4 haftada bir 300 mg dupilumab veya 52 hafta iki haftada bir plasebo almak üzere randomize edilmiştir. Her iki çalışmada dupilumab tedavisi, kontrol grubuna kıyasla SNOT-22, rinosinüzit şiddeti (GAÖ), burun tıkanıklığı, UPSIT koku skoru, nazal polip skoru (NPS), LMS ve astım sonuçlarını (FEV<sub>1</sub> ve kontrol) anlamlı olarak düzeltmiştir.

Wenzel ve ark.<sup>249</sup> tarafından yürütülen bir çalışmada, inatçı, orta şiddette astımı ve eozinofilisi olan bir grup hastada SNOT-22 değerlendirilmiştir. Ne yazık ki bu hastaların aslında KRS hastası

olup olmadığı değerlendirilmediği için çalışma meta analize dahil edilememiştir. Bu meta analizde değerlendirmeye alınamayan dört post hoc çalışma yapılmıştır.<sup>250-253</sup>

Bachert çalışmaları oldukça benzer şekilde yapılmış ve standart tedaviye dupilumab eklenen NP'li KRS hastalarını değerlendiren üç çalışmalık meta analize dahil edilebilmiştir.<sup>247-248</sup>

4-6. ayda SNOT-22 skorunda (0-110) anlamlı ve klinik olarak uygun bir OF (ortalama fark) düşüşü gösterilmiştir; -19,61 (%95 GA -2,84- -2,23); 784 katılımcı; iki çalışma; I<sub>2</sub>=%0 (Şekil 6.1.16.1).

Rinosinüzit hastalık şiddeti (GAÖ) 4-6. ayda anlamlı ve klinik olarak uygun bir OF düşüşü göstermiştir; -2,54 (%95 GA -2,84- -2,23); 784 katılımcı; iki çalışma; I<sub>2</sub>=%40 (Şekil 6.1.16.2). Burun tıkanıklığı/obstrüksiyon skoru 4-6. ayda anlamlı ve klinik olarak uygun bir OF düşüşü göstermiştir -0,86 (%95 GA -0,98- -0,75); 784 katılımcı; iki çalışma; I<sub>2</sub>=%0 (Şekil 6.1.16.3).

Koku UPSIT kullanarak değerlendirilmiştir. UPSIT skoru 4-6. ayda anlamlı ve klinik olarak uygun bir OF düşüşü göstermiştir; 10,83 (%95 GA 9,59 -12,08); 784 katılımcı; iki çalışma; I<sub>2</sub>=%0 (Şekil 6.1.16.4).

Nazal polip skoru bu çalışmaların primer sonlanım noktasıydı. Bu çalışmaların şiddetli polip hastalarını işaret eden ortalama nazal polip skoru 6 civarındaydı. Nazal polip skoru skoru 4-6. ayda anlamlı ve klinik olarak uygun bir OF düşüşü göstermiştir; -1,79 (%95 GA -2,01- -1,56); 784 katılımcı; iki çalışma; I<sub>2</sub>=%65 (Şekil 6.1.16.5). Lund-Mackay skoru (ölçek 0-48) 4-6. ayda anlamlı bir SOF düşüşü göstermiştir -1,50 (%95 GA -1,84- -1,16); 784 katılımcı; iki çalışma; I<sub>2</sub>=%71 (Şekil 6.1.16.6). Sonuç olarak, ACQ ve FEV<sub>1</sub>'de anlamlı bir etki vardı. ACQ5 ve ACQ6 kullanıldığı için veriler bir meta analizde birleştirilememiştir, ancak her iki çalışma plaseboya göre düzelmeye göstermiştir. FEV<sub>1</sub> bir meta analizde değerlendirilebilmiş ve 4-6. ayda anlamlı bir OF düzelmeye göstermiştir; 0,21 (%95 GA 0,20 -0,22); 488 katılımcı; iki çalışma; I<sub>2</sub>=%0 (Şekil 6.1.16.7).

En yaygın yan etkiler (nazofarenjit, nazal polip ve astımda kötüleşme, baş ağrısı, epistaksis, enjeksiyon bölgesinde eritem) plasebo ile daha sık görülmüştür. Dupilumab ile yapılan tüm çalışmalar değerlendirildiğinde, atopik dermatit hastalarında ilacın konjunktivite tetiklediği izlenimi edinilmektedir, ancak astım ve NP'li KRS ile çalışma yapılmamıştır.<sup>254</sup> Şimdiye dek literatürde başka yan etki bildirilmemiştir.

#### 6.1.16.2. Sonuç

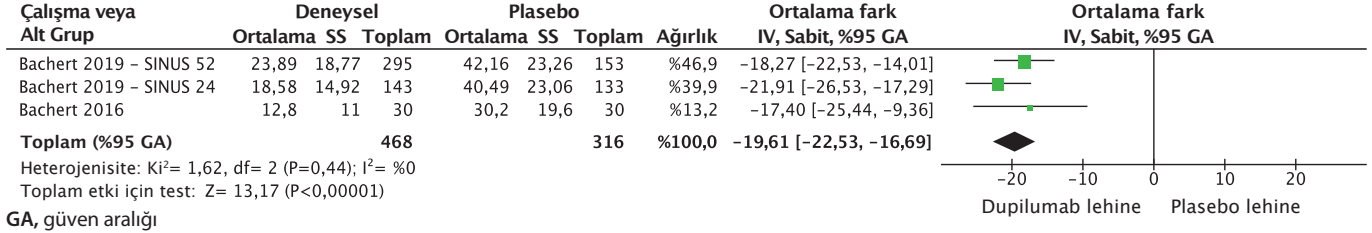
Şu an için Dupilumab NP'li KRS tedavisinde onaylanan tek monoklonal antikordur. Panel monoklonal antikor tedavisi kriterlerini karşılayan NP'li KRS hastalarında dupilumab kullanımını önermektedir.<sup>245</sup>

### 6.1.17. Probiyotikler

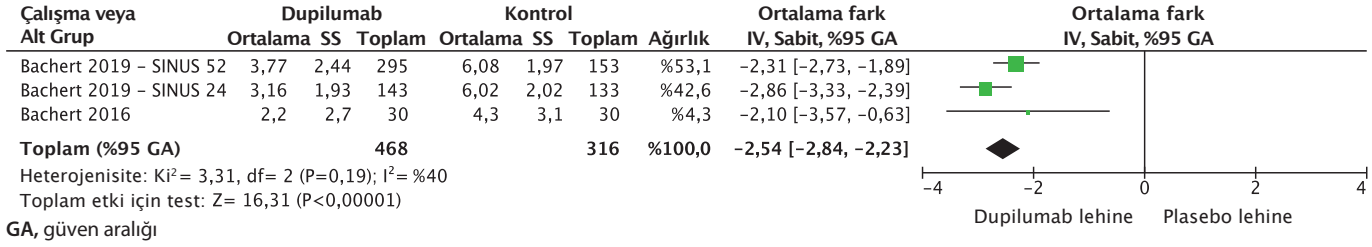
#### 6.1.17.1. Kanıtların özeti

Lokal olarak bozulmuş bir kommensal biyobiyom, kronik rinosinüzitte etiyolojik bir faktör olabilir. Çalışma tasarımı, doku örneklemesi, işleme ve biyoinformatik analizindeki önemli farklılıklara rağmen, son literatürden tutarlı bulgular ortaya

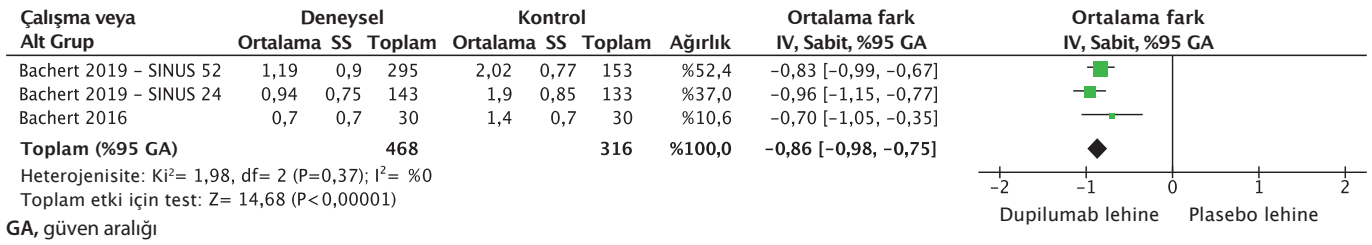
Şekil 6.1.16.1. NP'li KRS hastalarında 4-6. ayda, SNOT-22 skorunda plaseboya kıyasla dupilumab etkisinin Forest grafiği.



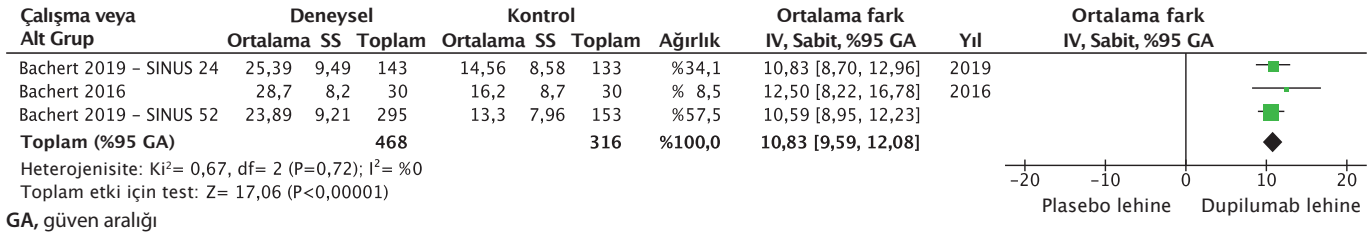
Şekil 6.1.16.2. NP'li KRS hastalarında 4-6. ayda, rinosinüzit hastalık şiddetinde (GAÖ) plaseboya kıyasla dupilumab etkisinin Forest grafiği.



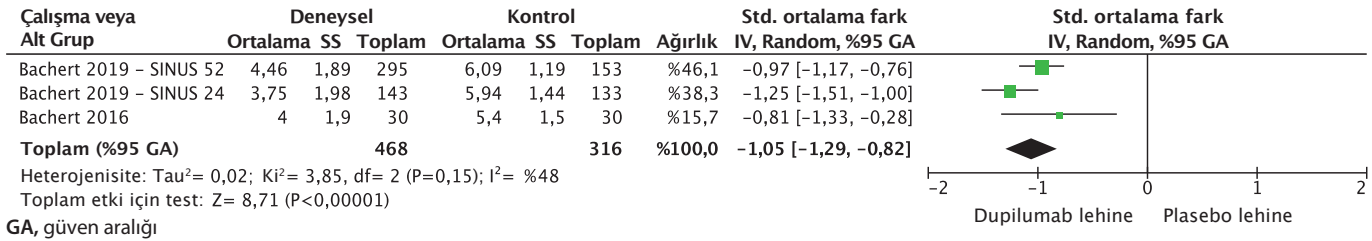
Şekil 6.1.16.3. NP'li KRS hastalarında 4-6. ayda, burun tıkanıklığı/obstrüksiyon skorunda plaseboya kıyasla dupilumab etkisinin Forest grafiği.



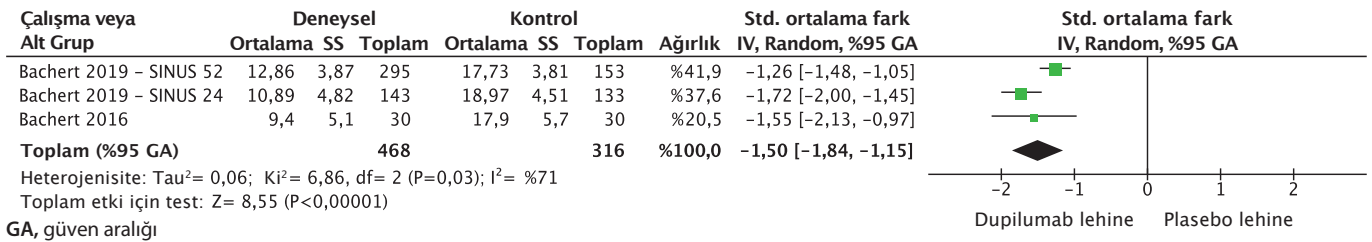
Şekil 6.1.16.4. NP'li KRS hastalarında 4-6. ayda, UPSIT skorunda plaseboya kıyasla dupilumab etkisinin Forest grafiği.



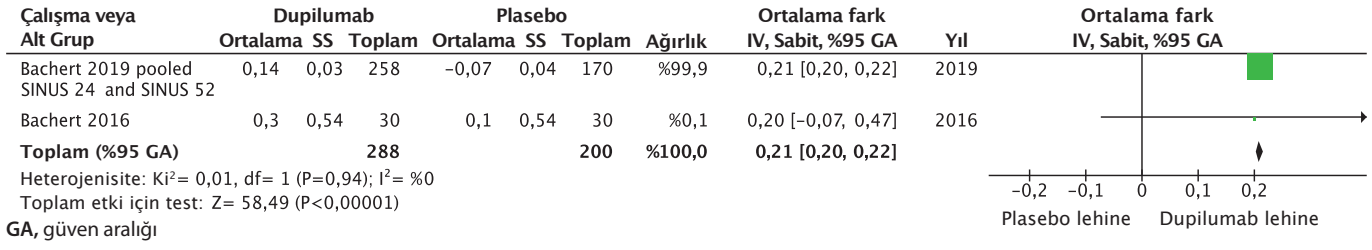
Şekil 6.1.16.5. NP'li KRS hastalarında 4-6. ayda, nazal polip skoru değişikliğinde plaseboya kıyasla dupilumab etkisinin Forest grafiği.



Şekil 6.1.16.6. NP'li KRS hastalarında 4-6. ayda, Lund-Mackay skoru plaseboya kıyasla dupilumab etkisinin Forest grafiği.



Şekil 6.1.16.7. NP'li KRS hastalarında 4-6 .ayda, FEV<sub>1</sub> değişikliğinde plaseboya kıyasla dupilumab etkisinin Forest grafiği.



Tablo 6.1.16.1. NP'li KRS hastalarının tedavisinde Dupilumab.

Çalışma	Yöntemler	Katılımcılar	Girişimler	Sonuçlar	Bulgular
Bachert 2019 <sup>248</sup>	2xÇKPKÇ	SINUS-24: 276 NP'li KRS hastası SINUS-52: 448 NP'li KRS hastası	SINUS-24: • Dupilumab (300 mg, 2 haftada bir) 24 hafta boyunca (n=143) • 1 plasebo 24 hafta boyunca (n=133) SINUS-52: • Dupilumab 300 mg iki haftada bir, 52 hafta (n=150) • Dupilumab 300 mg, iki haftada bir, 24 hafta boyunca, sonra 300 mg her 4 haftada bir, 28 hafta boyunca (n=145) • Plasebo iki haftada bir, 52 hafta boyunca (n=153) • Her iki çalışmada 4 haftalık hazırlık dönemi ve çalışma boyunca mometazon burun spreyi günde iki kez 100 µg her burun deliğine	24. ve 52. haftada: • SNOT-22 • Rinosinüzit hastalık şiddeti (GAÖ) • Burun tıkanıklığı • Koku (UPSIT) • Nazal polip skoru (NPS) • BT görüntüleme (LMS) • ACQ5 • FEV <sub>1</sub>	Her iki çalışmada, 24. ve 52. haftada plaseboya kıyasla Dupilumab ile anlamlı olarak düzelmiş sonuçlar görülmüştür: • SNOT-22 • Rinosinüzit hastalık şiddeti (GAÖ) • Burun tıkanıklığı • Koku (UPSIT) • NPS • LMS • ACQ5 • FEV <sub>1</sub>
Bachert 2016 <sup>247</sup>	ÇKPKÇ	İKS'ye dirençli 60 NP'li KRS hastası	• Dupilumab (600 mg yükleme, 300 mg haftalık) (n=30) • Plasebo (n=30) • 4 haftalık hazırlık dönemi ve çalışma boyunca mometazon burun spreyi günde iki kez 100 µg her burun deliğine	16. haftada değerlendirilmiştir: • YK (SNOT-22) • Rinosinüzit hastalık şiddeti (GAÖ) • Burun tıkanıklığı • Koku (UPSIT) • Nazal polip skoru (NPS) • BT görüntüleme (LMS) • ACQ6 • FEV <sub>1</sub>	16. haftada plaseboya kıyasla Dupilumab ile anlamlı olarak düzelmiş sonuçlar görülmüştür: • SNOT-22 • Rinosinüzit hastalık şiddeti (GAÖ) • Burun tıkanıklığı • Koku (UPSIT) • NPS • LMS • ACQ6 • FEV <sub>1</sub>

ÇKPKÇ, çift kör, plasebo kontrollü çalışma; NP'li KRS, nazal polipli kronik rinosinüzit; SNOT, sinonazal sonuç testi; GAÖ, görsel analog ölçek; UPSIT, Pensilvanya Üniversitesi koku tanımlama testi; NPS, nazal polip skoru; LMS, Lund-Mackay skoru; ACQ5, astım kontrol anketi 5; FEV<sub>1</sub>, birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim; İKS, intranasal kortikosteroid; YK, yaşam kalitesi; ACQ6, astım kontrol anketi 6.

Tablo 6.1.17.1. KRS hastalarının tedavisinde probiyotikler.

Çalışma	Yöntemler	Katılımcılar	Girişimler	Sonuçlar	Bulgular
Martensson 2017 <sup>258</sup>	ÇKPKÇ çapraz geçişli çalışma, en az 4 haftalık arınma dönemiyle	21 NP'siz KRS hastası	• LAB içeren burun spreyi (9 laktobasil ve 4 bifidobakteri karışımı), 14 gün boyunca • Plasebo burun spreyi, 14 gün boyunca	• SNOT-22 • Mikrobiyoloji • Burun lavajı sıvısında inflamatuvar medyatörler	• Ölçülen hiçbir parametrede anlamlı fark yok
Mukerij 2009 <sup>257</sup>	ÇKPKÇ	77 KRS hastası	• Probiyotik Lactobacillus rhamnosus R0011 suşu (500 milyon aktif hücre/tablet) günde iki kez, 4 hafta için (n=39) • Oral plasebo tedavisi günde iki kez, 4 hafta boyunca (n=38)	4 ve 8. haftada: • SNOT-20 • Semptomlar	• Probiyotik ve plasebo arasında anlamlı fark yok

KRS, kronik rinosinüzit; NP'siz KRS, nazal polipsiz kronik rinosinüzit; ÇKPKÇ, çift kör, plasebo kontrollü çalışma; SNOT-22, sinonazal sonuç testi-22; SNOT-20, sinonazal sonuç testi-20.

çıkıştır. Sağlıklı bireyler ve KRS hastalarında benzer toplam bakteri yükü ve birçok ortak filum vardır. Bununla birlikte, KRS hastalarında rutin olarak biyoçeşitlilik markerlarında azalma görülür. Hem medikal hem cerrahi tedaviler, birtakım bakteri suşları tedaviye daha iyi yanıt vermekle beraber, sinonazal mikrobiyomu etkilemektedir. KRS'de mikrobiyal disbiyoz varlığı artık çok sayıda çalışmayla desteklenmektedir. Bu disbiyozun bir sebep mi yoksa hastalığa eşlik eden bir süreç mi olduğu henüz belirsizdir.<sup>255,256</sup>

Biri oral<sup>257</sup> diğeri bir nazal spreyi değerlendiren,<sup>258</sup> probiyotiklerle ilgili iki çalışma tespit ettik (Tablo 6.1.17.1.). Her iki çalışma da SNOT'u değerlendirmiş ve probiyotik ve plasebo arasında anlamlı bir fark gösterilmemiştir. Mukerij ve ark. probiyotik grubunda (plasebo grubunda değil), dört haftalık tedaviden sonra SNOT-20 ve semptomlarda başlangıca göre anlamlı bir azalma göstermiştir, ancak gruplar arasındaki farklar anlamlı değildir ve başlangıca göre değişim sekiz hafta sonra bulunmamıştır.

Aynı şekilde, kültürü yapılan bakterilerde veya inflamatuvar mediyatörlerde fark bulunmamıştır.

### 6.1.17.2. Sonuç

Her ne kadar probiyotik terapiler teorik olarak umut vadetse de şimdiye dek yapılan iki çalışma plasebo ile karşılaştırıldığında herhangi bir fark göstermemiştir. Dolayısıyla, EPOS 2020 yönlendirme grubu KRS hastalarının tedavisinde probiyotikleri önermemektedir.

## 6.1.18. Mukoaktif ilaçlar

### 6.1.18.1. Kanıtların özeti

Mukoaktif ilaçlar hipersekresyon da dahil olmak üzere mukus değişikliği için terapötik seçenek olarak düzenli kullanılmaktadır. Bu ilaçlar; ekspektoranlar (hipertonik serum gibi), mukus sekresyonunu düzenleyen mukoregülatuarlar (karbosistein, antikolinergik ajanlar gibi), mukus viskozitesini azaltan mukolitikler

(N-asetilsistein, erdostin, DNase gibi) ve siliyayı etkileyerek mukosilier klirensi arttıran mukokinetikler (örn: bronkodilatatörler ve sürfaktanlar) şeklinde gruplandırılabilir.

Alt solunum yolları değerlendirmesi, mukolitik tedavilerin akut alevlenmelerde küçük azalmalar ve kronik bronşit veya KOAH hastalarının genel yaşam kalitesinde küçük etkileri olabileceğini göstermektedir.<sup>259</sup> KF dışındaki kronik akciğer hastalıkları olanlarda, mannitol, normal ve hipertonic tuzlu su inhalasyonunun küçük yararları bulunmuştur.<sup>260</sup> rhDNase'in akciğer fonksiyonu üzerindeki olumsuz etkileri, KF dışı bronşektazilerde verilmemesi gerektiğini düşündürmektedir.<sup>260</sup>

KRS hastalarındaki veriler çok sınırlıdır (Tablo 6.1.18.1.). Klaritromisine (200 mg/gün) S-karboksümetilsistein (1500 mg/gün) eklenmesini değerlendiren randomize kontrollü bir çalışma (RKÇ) bulunmaktadır.<sup>261</sup> Yazarlar SNOT-20 veya BT görüntülemeye 12. haftada anlamlı bir fark bulunmamıştır, ancak anlamlı bir şekilde daha yüksek bir hasta yüzdesinde 12. haftada olağanüstü etkili bir semptomatik yanıt kaydedilirken, 4. ve 8. haftada bu yanıt görülmemiştir. Benzer şekilde daha yüksek bir hasta yüzdesinde burun akıntısı ve postnazal akıntıda belirgin azalma görülmüştür. Tek başına klaritromisine kıyasla biraz daha fazla yan etki görülmeyle beraber, hiçbir ciddi bulunmamıştır.

İkinci bir çalışma erdosteinin etkisini değerlendiren nonrandomize, prospektif, girişimsel olmayan bir çalışmadır.<sup>262</sup> Erdostein aslında mukolitik ajan olarak geliştirilmiştir. Ayrıca antibakteriyel, antioksidan ve en önemlisi antiinflamatuvar etkileri de gösterilmiştir.<sup>262,263</sup>

### 6.1.18.2. Sonuç

KRS'de mukoaktif ajanların etkilerine ilişkin verileri çok sınırlıdır. Tek ÇKPKÇ anlamlı olarak daha yüksek bir hasta yüzdesinde etkili yanıt ve burun akıntısında 12. haftada düzelmeye özelliklerini göstermiştir. EPOS 2020 yönetim kurulu KRS hastalarının tedavisinde mukoaktif ajanları önermek için veri kalitesini yetersiz bulmuştur.

Tablo 6.1.18.1. KRS hastalarının tedavisinde mukoaktif ilaçlar.

Çalışma	Yöntemler	Katılımcılar	Girişimler	Sonuçlar	Bulgular
Hozza 2013 <sup>262</sup>	Nonrandomize, prospektif, girişimsel olmayan çalışma	60 NP'li KRS hastası	<ul style="list-style-type: none"> <li>Erdostin, 3 ay boyunca, günde iki kez 300 mg (n=33)</li> <li>Erdostin 300 mg günde iki kez, mometazon burun spreyi ile kombine edilmiş (doz bilinmiyor) 3 aylık dönem için (n=27)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>SNOT-22</li> <li>NPS</li> <li>Yan etkiler</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>3 ay sonra sadece erdostin grubunda, erdostin ve mometazon kullanan gruba kıyasla daha iyi SNOT-22 değişikliği ve polip skoru</li> <li>Yan etkilerde fark yok ve yan etkiler hafif</li> </ul>
Majima 2012 <sup>6261</sup>	RKÇ	425 KRS hastası (318'i analiz edilmiş)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Klaritromisin (200 mg/gün) 12 hafta boyunca (n=213)</li> <li>Klaritromisin (200 mg/gün) ve S-karboksümetilsistein (1500 mg/gün; kombinasyon grubu) 12 hafta boyunca (n=212)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>SNOT-20, 12. haftada</li> <li>BT görüntüleme, 12. haftada</li> <li>4., 8. ve 12. haftada kayda değer etkili veya etkili yanıtı olan hasta yüzdesi</li> <li>Endoskopi düzelmeleri olan hasta yüzdesi</li> <li>Yan etkiler</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>12. Haftada SNOT-20 veya BT görüntülemeye anlamlı fark yok</li> <li>12. haftada kayda değer etkili veya etkili yanıtı olan hasta yüzdesinde anlamlı artış, fakat 4 ve 8. haftada yok</li> <li>Burun akıntısı özellikleri düzelen ve postnazal akıntısı azalan hasta yüzdesinde anlamlı artış</li> <li>Ciddi yan etkiler yok</li> </ul>

KRS, kronik rinosinüzit; NP'li KRS, nazal polipli kronik rinosinüzit; SNOT-22, sinonazal sonuç testi-22; NPS, nazal polip skoru; SNOT-20, sinonazal sonuç testi-20; RKÇ, randomize kontrollü çalışma.

## 6.1.19. Bitkisel tedavi

### 6.1.19.1. Kanıtların özeti

Bitkisel ilaçlar KRS tedavisinde sıklıkla tamamlayıcı ve alternatif bir tedavi olarak kullanılmaktadır. Bununla beraber, KRS tedavisi için bitkisel ilaçların güvenliliği ve etkililiği şu an için belirsizdir. Çalışmaların çoğu randomize değildir. Dört topikal uygulamalı<sup>264-267</sup> ve bir çok geniş BNO 1016 tableti<sup>268</sup> ile yapılan 5 randomize kontrollü çalışma (RKÇ) bulduk.

BNO 1016 akut rinosinüzit hastalarında kullanım için geliştirilmiş ve "sinupret ekstresi CT" adı altında pazarlanmaktadır. Beş bitkisel ilacın kurutulmuş özünün karışımını içermektedir (gentian kökü, primula çiçeği, sorrel otu, elder çiçeği, verbana otu 1:3:3:3 oranında). Akut rinosinüzitteki etkililiği randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada gösterilmiştir.<sup>269</sup>

KRS'de 929 hastadan oluşan bir ÇKPKÇ'de BNO 1016 (sinupret ekstresi) incelenmiştir. İki farklı sinupret ekstresi dozu (240 mg veya 480 mg/gün) 12 haftalık bir tedavi süresinde plaseboyla karşılaştırılmıştır. Primer sonlanım noktası tedavinin 8.ve 12. haftalarındaki ortalama majör semptom skoruydu (MSS). Sekonder sonlanım noktaları GAÖ ile semptom şiddeti, iş aktivitesi ve YK'yi (SNOT-20 skoru) kapsamıştır. Sinupret ekstresi, primer sonlanım noktası açısından, plasebodan üstün bulunmamıştır. Bununla beraber, 1 yıldan uzun süre önce KRS tanısı konulmuş ve başlangıç MSS >9 (15 üzerinden) olan hastalarda yapılan post hoc duyarlılık analizinde, 12 haftalık sinupret ekstresi tedavisi sonrası MSS ve çalışma aktivitesinde (WPAI:GH) plaseboyla karşılaştırıldığında anlamlı fayda bulunmuştur.<sup>268</sup> Tedavi döneminde toplam 528 hasta tarafından, çoğu hafif orta şiddette 1.215 yan etki bildirilmiştir (%57). 480 mg sinupret ile tedavi edilen 18 hastada (%5,9), 240 mg sinupret ile tedavi edilen 14 hastada (%4,4) ve plasebo verilen 12 hastada (%3,9) çalışma ilacıyla ilişkiden şüphelenilmiştir. 480 mg, 240 mg ve plasebo için en yaygın ilaçla ilişkili yan etkiler üst batın ağrısı (%1,3, %1,3, %0,7), diyare (%0,3, %0,6, %1,3) ve baş ağrısı (%1,3, %0,3, %0,7) olarak bildirilmiştir. Yan etkiler nedeniyle 20 hasta tedaviye devam edememiştir (toplam %2,2, %1,6 plasebo grubunda, %2 240 mg ve %3 480 mg grubunda). Tedavi döneminde 11 hastada (%1,2) ciddi yan etkiler (%1,2) tespit edilmiştir; bunlarla çalışma ilacı arasında nedensel ilişki kurulamamıştır. Sinupret özü ile tedavi edilen hastalarda, plaseboyla kıyaslandığı zaman, laboratuvar parametrelerinde veya vital bulgularda tıbbi olarak anlamlı farklar saptanmamıştır.

Dört lokal çalışmanın üçü, SNOT ile yaşam kalitesini,<sup>264-266</sup> ikisi semptom şiddetini<sup>265,267</sup> ve ikisi BT görüntülemeyi<sup>264,266</sup> ölçmüştür. Bu çalışmalar bir meta analizde birleştirilemeyecek kadar farklıdır. Bir çalışmada, serum fizyolojiye kıyasla Nigella sativa burun spreyi ile tedavi edilen grupta 4. haftada SNOT-20, endoskopi ve BT görüntüleme anlamlı düzelme görülmüştür. İki çalışmada FPNS tedavisiyle karşılaştırılmıştır. Biri flutikazon propionat burun spreyiyle (FPNS) karşılaştırıldığında fark göstermemiş, fakat diğerinde, sinipium (P. anisium) damlaların intranasal uygulaması FPNS ile karşılaştırıldığında, ilginç olarak P. anisium damlaların intranasal uygulaması anlamlı bir şekilde SNOT-22 skorunda daha iyi bir düzelmeye yol açmıştır (p=0,012). Bununla beraber, çalışmada kör yöntem uygulanmaması yanlığı arttırmaktadır.<sup>266</sup> Sinupim hastalar tarafından iyi tolere edilmiştir. Hiçbir grupta ciddi yan etkiler görülmemiştir.

### 6.1.19.2. Sonuç

Bitkisel tedaviyi değerlendiren beş RKÇ'den geniş bir ÇKPKÇ, duyarlılık analizlerinde, tedavinin 12. haftasında plaseboyla karşılaştırıldığında majör semptom skorunda anlamlı bir fark göstermesine rağmen, KRS tanısı 1 yıldan fazla olan hastalarda ve bazal MSS>9 (15 üzerinden) olan hastalarda toplamda etki göstermemiştir.<sup>268</sup> Farklı topikal bitkisel tedavileri değerlendiren dört çalışmanın üçü yararlı etkiler göstermiştir. Bununla beraber, tüm çalışmalar kör yöntemli değildi ve çalışmaların kalitesi değişkendi. Tedavi plaseboya göre anlamlı düzeyde daha çok yan etkiye yol açmamıştır. Lokal tedavi için bulgu kalitesi düşüktür.

Eldeki veriler değerlendirilerek, EPOS2020 grubu KRS'de bitkisel tedavileri önermemektedir.

### 6.1.20. Geleneksel Çin tedavileri ve akupunktur

Tamamlayıcı ve alternatif ilaçlar (TAİ) KRS hastaları tarafından sıklıkla araştırılıp kullanılmaktadır.<sup>270</sup> Bitkisel tedavi, homeopati ve geleneksel Çin tedavileri dahil birçok TAİ terapisi bulunmaktadır. Biz derleme için beş RKÇ tanımladık.

#### 6.1.20.1. Geleneksel Çin tedavileri

İki çalışmada KRS'de geleneksel Çin tedavisi araştırılmıştır. Bir çalışmada 53 NP'siz KRS hastasında Çin bitkisel tedavisi (CHM) olan Tsang-Erh-San Houuttunya ile eritromisin kontrol grubu karşılaştırılmıştır<sup>34</sup> (Tablo 6.1.20.1.). 8. haftada her iki grupta SNOT-20 skorlarında düzelme görülmüş, bununla beraber iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Tedavilerin hiçbiri endoskopik skoru veya bakteriyel kültür oranını etkilememiştir. Plasebo kontrolü olmadığından bu düzelmelerin geçerliliği net değildir. Postoperatif 97 KRS hastasında yapılan başka bir çalışma aynı Çin bitkisel tedavisini (Tsang-Erh-San Houuttunya) amoksisilin ve plasebo ile karşılaştırmıştır.<sup>271</sup> Postoperatif 8. haftada üç grupta da RSOM-31 ve endoskopik skorlarda anlamlı düzelmeler görülmüş, ancak üç grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Akustik rinometri ve BT skorlarında üç grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

#### 6.1.20.2. Geleneksel Çin akupunktur

Etkisiyle ilgili kanıt olmamasına rağmen bazı ülkelerde KRS tedavisinde akupunktur kullanılmaktadır. Geleneksel Çin akupunktur, sham akupunktur ve 2-4 haftalık antibiyotik, kortikosteroid, %0.9 NaCl solüsyonu ve lokal dekonjestanlar ile tedaviyi karşılaştırarak sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini değerlendiren aynı ekibin iki çalışmasını bulduk.<sup>272,273</sup> Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi değişikliği, 4-52 hafta boyunca, kronik sinüzit anketi (KSA), kısa form-36 (SF-36), toplam semptom skoru ve BT görüntülemeyle değerlendirilmiştir. Bir çalışmada<sup>274</sup> hem Çin akupunktur hem sham akupunktura kıyasla konvansiyonel tedavinin daha iyi etki gösterdiği, diğer çalışmada ise geleneksel Çin akupunktur ve sham akupunktur grupları arasında KSA ya da SF-36 üzerinde etkiler açısından fark olmadığı görülmüştür (Tablo 6.1.20.2.).



Tablo 6.1.20.1.KRS hastalarının tedavisinde geleneksel Çin ilaçları.

Çalışma	Yöntemler	Katılımcılar	Girişimler	Sonuçlar	Bulgular
Jiang 2012 <sup>34</sup>	ÇKPKÇ	53 NP'siz KRS hastası	<ul style="list-style-type: none"> <li>Çin bitkisel tedavi (2 g Tsang-Erh-San özü granülleri ve 1 g Houத்துynia özü tozu günde iki kez, 8 hafta boyunca) ile eritromisin plasebo (n=26)</li> <li>Eritromisin (250 mg günde iki kez 8 hafta boyunca) ile Çin bitkisel tedavi plasebo (n=27)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>SNOT-20</li> <li>Endoskopik skor</li> <li>Sakkarin transit testi</li> <li>Bakteriyel kültür oranı, 8 haftalık tedaviden önce ve sonra</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>İki grup arasında anlamlı fark yok</li> </ul>
Liang 2011 <sup>271</sup>	ÇKPKÇ	97 postoperatif KRS hastası	<ul style="list-style-type: none"> <li>Çin bitkisel ilaçlar (2 g Tsang-Erh-San özü granülleri ve 1 g Houத்துynia özü tozu günde iki kez, 8 hafta boyunca) ile 4 hafta amoksisilin plasebo ve Çin bitkisel tedavi plasebo (n=33)</li> <li>Amoksisilin (250 mg günde üç kez 4 hafta ve Çin bitkisel tedavi plasebo 8 hafta (n=34)</li> <li>Plasebo (n=30)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RSOM-31</li> <li>Endoskopik skor</li> <li>Akustik rinometri</li> <li>Postoperatif 8.haftada nazal örnekleme</li> <li>BT (LM skoru postoperatif 12. haftada)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>İki grup arasında anlamlı fark yok</li> </ul>

KRS, kronik rinosinüzit; NP'siz KRS, nazal polipsiz kronik rinosinüzit; ÇKPKÇ, çift kör, plasebo kontrollü çalışma; SNOT-20, Sinonazal sonuç testi-20; RSOM-31, rinosinüzit sonuç ölçütü-31; BT, bilgisayarlı tomografi; LM, Lund-Mackay.

Tablo 6.1.20.2. KRS hastalarının tedavisinde akupunktur.

Çalışma	Yöntemler	Katılımcılar	Girişimler	Sonuçlar	Bulgular
Stavem 2008 <sup>272</sup>	RKÇ (araştırmacı kör değil, hastalar kısmen kör)	66 NP'siz KRS hastası (49'u değerlendirilmiştir)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Geleneksel Çin akupunkturu (4 haftada 10 tedavi) (n=17)</li> <li>Sham akupunktur (4 haftada 10 tedavi) (n=15)</li> <li>Medikal tedavi (ksilometazolin ve normal serum irrigasyonu 1 hafta boyunca, 14 gün boyunca oral kortikosteroid ve antibiyotikler-sephaleksin 10 gün boyunca günlük 1500 mg veya azitromisin 7 gün boyunca 500 mg)(n=17)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>KSA</li> <li>SF-36 başlangıçta ve 12. haftada</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>İki grup arasında anlamlı fark yok</li> </ul>
Rössberg 2005 <sup>274</sup>	RCT	55 KRS hastası (49 4. haftada değerlendirilmiştir, 37'si 12. haftada ve 29'u 1. yılda)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Geleneksel Çin akupunkturu (4 haftada bilateral akunoktalı 10 tedavi) (n=25)</li> <li>Akunoktasız minimal akupunktur (4 haftada bilateral akunoktalı 10 tedavi) (n=19)</li> <li>Geleneksel medikal tedavi (ksilometazolin serum topikal olarak 1 hafta boyunca, 14 gün boyunca oral kortikosteroid (n=21), ek olarak sephaleksin 10 gün boyunca günlük 1500 mg (n=14) veya azitromisin 7 gün boyunca 500 mg)(n=6)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>SF-36 12. haftada</li> <li>YK (GAÖ) 12. haftada</li> <li>Toplam semptom skoru 4,1 2 ve 52. haftada</li> <li>BT görüntüleme 14. haftada</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Geleneksel tedavi iki akupunktur grubun aksine 4. haftada BT görüntülemeyi düzeltmiştir</li> <li>Toplam semptom skoru iki akupunktur grubuna kıyasla 4. haftada düzelmeye eğiliminde (p=0.06)</li> <li>Geleneksel tedavinin 12. haftasında iki akupunktur grubun aksine SF-36 ve YK'de anlamlı düzelmeye,</li> <li>12. ayda 15 hasta cerrahi girişim uyguladığını bildirmiştir (geleneksel grup 5, akupunktur 6 ve sham 4 hasta) ve gruplar arasında semptom skorunda az fark vardı</li> </ul>

KSA, kronik sinüzit anketi; KRS, kronik rinosinüzit; NP'siz KRS, nazal polipsiz kronik rinosinüzit; RKÇ, randomize kontrollü çalışma; SF-36, kısa form 36; YK, yaşam kalitesi; GAÖ, görsel analog ölçek; BT, bilgisayarlı tomografi.

### 6.1.20.3. Sonuç

KRS tedavisinde geleneksel Çin ilaçları veya akupunkturun plasebodan daha etkili olduğuna dair kanıt yoktur. Çin ilaçlarının güvenliği açık değildir çünkü yazıların çoğu değerlendirilebilir değildir.<sup>275</sup> Akupunkturun zararsız olduğuna dair olan genel izlenime rağmen, akupunktur sırasında minör ve ciddi yan etkiler meydana gelebilir.<sup>276</sup> Bu sebepten dolayı, EPOS 2020 yönlendirme grubu Çin geleneksel tedavi veya akupunkturu önermemektedir.

### 6.1.21. Topikal furosemid ve oral verapamil

#### 6.1.21.1. Kanıtların özeti

Nazal polip tedavisinin temeli cerrahi girişim olmasına rağmen

bazı hastaların rekürrense doğal eğilimi rekürrensi önleyen daha ileri terapilerin arayışına yönlendirmiştir. Bu tedavilerin ikisi furosemid ve verapamildir.

Verapamil oral yolla verilen dihidropiridin dışı Ca+ kanal blokeri ve P-gp inhibitörüdür, ayrıca IL-5, IL-6 ve timik stromal limfopoyetin (TSLP) salımını bloke edebilir. Çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma<sup>277</sup> NP'li KRS hastalarında oral verapamil kullanımını değerlendirmiştir. Hastalara 8 hafta boyunca günde üç kez 80 mg verapamil ya da plasebo verilmiştir.

Hastalar iki, dört ve sekizinci haftada yaşam kalitesinde değişiklik (SNOT-22), semptomlar (GAÖ) veya BT görüntülemeye değişiklik (LMS) yönünden değerlendirilmiştir. Hastalar ilaç yan etkisi

açısından da değerlendirilmiştir. Başlangıçtan 8. haftaya kadar, plaseboyla kıyaslandığında verapamil grubunda SNOT-22 (OF -27,7 %95 GA [-49,36 ila -6,05], p=0,01) ve GAÖ skorunda (OF -37,97 %95 GA [-60,01 ila -15,93], p=0,001) anlamlı bir düzelme görülmüştür. Aynı zamanda verapamil grubunda Lund-Mackay skorunda -5,20'lik (%95 GA, -9,66 ila -0,74'e; p=0,02) mutlak ortalama fark ile düzelme görülmüştür. Verapamil grubunda 4. haftada toplam Lund-Kennedy skorunda da -2,8'lik (%95 GA, -4,3 ila -0,98'e; p=0,003) LSM fark ile anlamlı düşüşler görülmüştür. Bu eğilim sekizinci haftaya kadar devam etmiştir, ancak sonra istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Daha yüksek VKİ'si olan hastalar verapamil ile daha az düzelme göstermiştir ve bu durumun daha yüksek doz gereksinimine bağlı olduğu ve aksi halde doz aşımı olacağı düşünülmüştür (Tablo 6.1.21.1.). Lokal verapamil ile çalışmalar devam etmektedir (<https://ichgcp.net/clinical-trials-registry/NCT03102190>).

Furosemid, bunun tersine, Na<sup>+</sup> ve K<sup>+</sup> kanallarını etkileyerek bu iyonların ve aynı zamanda suyun emilimini arttırabilen bir loop diüretigidir. Respiratuar epitelyal yüzeyi dehidrate etmektedir. Nazal polip rekürrensini önlemedeki etkilerini değerlendiren birkaç çalışma tamamlanmıştır (Tablo 6.1.21.2). Hashemian ve ark.<sup>219</sup> topikal furosemidin nazal poliplere etkisini değerlendiren çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma yürütmüştür. Hastalar postoperatif nazal sprey olarak 2 ay boyunca günde iki kez iki puf olarak günde 300 µg furosemid veya plasebo kullanmak üzere randomize edilmiştir. Hastalar cerrahiden 6 ay sonra, NPS (Melzer skoru), BT skoru (LMS), YK (SNOT-22) ve GAÖ polip skoru açısından değerlendirilmiştir. Her grupta 42 hasta olacak şekilde 84 hasta tedaviyi tamamlamış ve değerlendirilebilmiştir. Çalışma süresince klinik olarak anlamlı yan etkiler görülmemiştir. Tedaviden sonra plaseboya kıyasla furosemid grubunda anlamlı bir şekilde daha fazla hastanın polip skoru 0 olarak bulunmuştur (%79 vs %38; p=0,01). Plaseboyla karşılaştırıldığında furosemidin SNOT-22 skorları (OF, 8,05; %95 GA, 3,24-12,85) ve GAÖ skorlarına (OF, 0,81; %95 GA, 0,22-1,39) anlamlı bir etkisi saptanmıştır. Ancak Lund-Mackay skorunda anlamlı bir fark görülmemiştir (OF, 2,52; %95 GA, -0,35-5,39).

Kroflac ve ark.<sup>278</sup> oral metilprednizolon (1 mg/kg/gün) veya jet nebulizatör ile 6,6 mmol/l furosemid solüsyonu/10 dk etkililiğini değerlendirmiştir. Örneğin; 7 gün boyunca maksimum 20 mg/gün furosemid verilen hastalarda bildirilen semptomlar (burun tıkanıklığı, burun hipersekresyonu, koku alma duyusu kaybı (0-3), postnazal akıntı, horlama, hapsizlik, öksürük, şişlik, epistaksis, baş ağrısı (0-1), halsizlik, ateş, önceki cerrahi (0-1), 20 olan toplam semptom skoruna ekleniyor), NPS (Malm 0-6), eozinofiller ve mastositlerin histomorfometrik analizi ve ödem değerlendirilmiştir. Her iki grupta subjektif semptom skorlarında (presteroid ortalama 15,5 ±3,4'ten poststeroid 9,5±3,6'a, p<0,001; prefurosemid 15,6±3,9'dan postfurosemid 9,8±3,7'e, p<0,001) ve NPS'de (steroid: 2,4±0,7'den 2,0±0,8'e, p<0,001; furosemid: 2,2±0,9'dan 1,7±0,9'a; p<0,001) anlamlı düzelme görülmüştür. İki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Küçük örneklem göz önüne alındığında, bu bir tip 2 hata olarak düşünülebilir. Steroid grubu polip eozinofil sayısında anlamlı düzelme görülürken (50-2,35±392,66'dan 190,65±291,41'e; p<0,01), furosemid grubunda düzelme görülmemiştir (280,95±364,58'den 382,80±370,60'a; p=0,185). Her iki grupta da ödem veya doku mastositlerinde anlamlı değişiklik görülmemiştir.

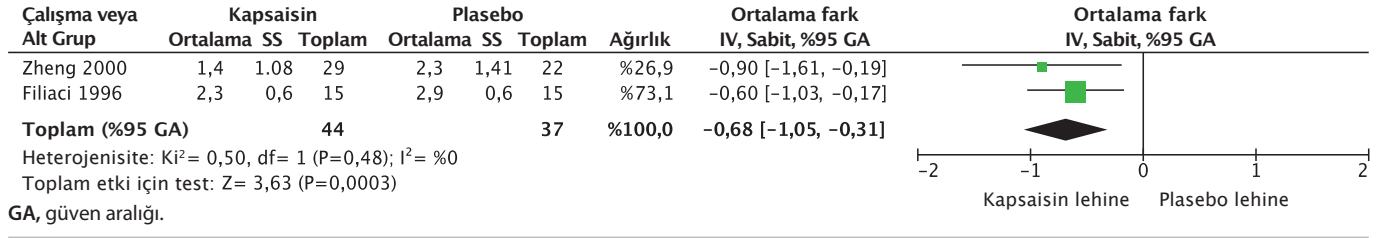
Passali ve ark.<sup>279</sup> cerrahi sonrası NP'li KRS hastalarında bir psödorandomize çalışma yürütmüştür. Hastalar anterior veya tam etmoidektomi sonrası postoperatif topikal furosemid, tedavi almayan veya topikal mometazon furoat burun spreyi (MFNS) olmak üzere üç gruba randomize edilmiştir. Altı yıl boyunca (1991-1997) hastalar topikal furosemid grubuna veya tedavi almayan gruba randomize edilmiştir ve 1997'den sonra randomizasyon topikal furosemid ve MFNS arasında yapılmıştır. Randomizasyon süreci hakkında ayrıntı verilmemiştir. Tüm grupta takip 1-9 yıl arasında sürmüştür. Furosemid grubunda hastalar furosemidi 30 gün boyunca iki puff/burun deliği/gün almış (her puf=50 µg), sonra tedavisiz bir ay ve sonra furosemid tedavisinin tekrarı şeklinde toplam yılda dört ay verilmiştir. MFNS grubu 30 gün boyunca her gün 2 puf/burun deliği (her puf=100 µg) aldıktan sonra furosemid grubu gibi bir rejim takip edilmiş ve tedavisiz gruba cerrahi sonrası daha fazla girişim uygulanmamıştır. Hastalar relaps için değerlendirilmiştir. Relaps, akustik rinometri aktif

Tablo 6.1.22.1. NP'li KRS hastalarının tedavisinde kapsaisin.

Çalışma	Yöntemler	Katılımcılar	Girişimler	Sonuçlar	Bulgular
Zheng 2000 <sup>282</sup>	ÇKPKRKÇ	Polipektomi sonrası NP'li KRS (n=51)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kapsaisin (3x10<sup>-6</sup> mol, %70 ethanolde çözülmüş)(n=29)</li> <li>• Yalnızca araç, (%70 ethanol,)(n=22), haftada bir x 5 hafta</li> </ul>	9. ayda değerlendirilmiş: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Burun tıkanıklığı (0-5)</li> <li>• Rinore (0-5)</li> <li>• NPS (0-6)</li> </ul>	9. ayda hiçbir grupta subjektif rinorede fark yoktu <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kapsaisin grubunda 9. ayda NR'de anlamlı bir düşüş gösterdi araç grubuna kıyasla</li> <li>• NPS verileri?</li> </ul>
Filiaci 1996 <sup>281</sup>	ÇKPKRKÇ	NP'li KRS (n=30)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kapsaisin 0.1ml (30µmol) beş hafta boyunca her fossaya haftada bir (nazal kavitenin anestezisi yapıldıktan sonra) (n=15)</li> <li>• Beş hafta boyunca her fossaya haftada bir 0.1ml serum fizyolojik</li> </ul>	1.ve 3.ayda değerlendirilmiş: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nazal semptomlar: tıkanıklık, sekresyon, kaşıntı, hapsizlik (0-5)</li> <li>• NPS (0-6)</li> <li>• Nazal direnç (aktif anterior rinomanometri)</li> <li>• Spesifik nazal hiperreaktivite (soğuk suyla provokasyon testi rhinomanometrik değerlendirme)</li> <li>• Nazal doku eozinofilleri</li> </ul>	1.ve 3. ayda kapsaisin grubu kontrol grubuna kıyaslandığı zaman kapsaisin grubunda: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tüm nazal semptomlarda anlamlı bir şekilde daha fazla azalma</li> <li>• NPS'da anlamlı olarak daha fazla düşüş</li> <li>• Nazal dirençte anlamlı olarak daha fazla düzelme</li> <li>• Anlamlı olarak düzelmiş nazal hiperreaktivite</li> <li>• Nazal doku eozinofillerinde anlamlı artış</li> </ul>

NP'li KRS, nazal polipli kronik rinosinüzit; ÇKPKRKÇ, çift kör, plasebo kontrollü, randomize kontrollü çalışma; NPS, nazal polip skoru.

Şekil 6.1.22.1. NP'li KRS hastalarında, burun tıkanıklığında plaseboya kıyasla kapsaisin etkisinin Forest grafiği.



anterior rinomanometriye ve nazal polip rekürrens varlığına dayanarak değerlendirilmiştir. Akustik rinometri ve nazal endoskopi her hastada 6 ayda bir değerlendirilmiştir. NPS: evre 0, nazal polip görülmemiştir; evre 1, nazal polip orta mea ile sınırlı ve normal sınırlarda akustik rinometri değerleri ( $24,5 \pm 1,5$  cm<sup>3</sup>); evre 2 orta konkanın ilerisine prolabe olan nazal polipler ve %10'dan az bir nazal hacim azalması (AR için); ve evre 3 başka bir cerrahi gerektiren subobstrüktif nazal polipler (>%50 nazal hacim azalması). Tedavi almayan grupta, 6 yıllık takibin sonunda nazal hacimde anlamlı kötüleşme görülmüştür ( $16,6 \pm 1,3$  cm<sup>3</sup>;  $p = 0,02$ ). Tedavi almayan grupta furosemid veya mometazona kıyasla daha fazla hastada relaps görülmüştür (%30 vs %17,5 vs %24,2;  $p$  değeri mevcut değil). Tedavi almayan hastalarda, furosemid ve mometazon furoat burun spreyine kıyasla (%20 vs %2 vs %3;  $p < 0,05$ ) anlamlı oranda daha yüksek bir polip rekürrensi NPS'isi görülmüştür.

Passali'nin bir diğer bildirisinde<sup>280</sup> 2003 çalışmasının<sup>279</sup> hastalarının bir alt grubunu yayınladığı görülmektedir.

### 6.1.21.2. Sonuç

Verapamil antiinflamatuar etkileri olabildiğine ilişkin bulgular vardır. Çok küçük bir pilot çalışmada oral verapamil plaseboya kıyasla, YK (SNOT-22), polip skoru (GAÖ) ve BT görüntülemeye (LMS) anlamlı düzelmeye göstermiştir. Potansiyel yan etkiler dozla sınırlıdır.

Topikal furosemidin NP'li KRS semptom ve bulgularında yararlı etkileri olabileceğine dair kanıtlar var. Son zamanlarda yapılan bir ÇKPKÇ'de anlamlı düzeyde azalmış YK (SNOT-22) skoru ve polip skoru (GAÖ) gösterilmiş ve furosemid burun spreyi grubunda plaseboya kıyasla anlamlı olarak daha fazla hastada NPS 0 saptanmıştır. Topikal furosemid ve plasebo arasında yan etkilerin farklı olduğunda dair bir kanıt yoktur. Oral verapamil ve topikal furosemid için kanıt kalitesi çok düşüktür. Potansiyel yan etkileri göz önüne alındığında, EPOS2020 yönlendirme grubu oral verapamilin kullanılmasını önermemektedir. Grup aynı şekilde, topikal furosemidi de önermemektedir. Hem lokal furosemid hem lokal verapamilin etkililiğini ve uygun hasta seçimini belirlemek için daha fazla plasebo kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır.

## 6.1.22. Kapsaisin

### 6.1.22.1. Kanıtların özeti

Nöropeptidler ve nazal mukozadaki parasempatik sinirlerin nazal polip oluşumunda potansiyel rolü olduğu düşünülmektedir. Dolayısıyla, topikal olarak kullanılabilen bir ilaç olan kapsaisin nazal polip rekürrensini önleyebileceği düşünülmektedir. C fiberler üzerinde etkisini gösteren kapsaisinin nazal hiperreaktiviteyi

nöromodüle ettiği ve nazal polip rekürrensini önleme potansiyeli olduğu düşünülmektedir. Çift kör, plasebo kontrollü, randomize kontrollü iki çalışma tamamlanmıştır (Tablo 6.1.22.1.).

Filiaci ve ark.<sup>281</sup> 30 hastayı değerlendirmiş, hastaların yarısı 5 hafta boyunca, haftada bir her iki burun boşluğuna kapsaisin 0,1 mL (30 µmol) alırken, diğer yarısı da 0.1 mL serum fizyolojik almıştır. Hastalar 3. ayda, burun tıkanıklığı, hapşırma, endoskopik polip skoru, nazal direnç, spesifik nazal aşırı duyarlılık ve nazal polip dokusunda eozinofil dahil nazal semptomlar açısından değerlendirilmiştir. Kapsaisin grubunda, plaseboya kıyasla tüm nazal semptomlarda önemli bir düşüş gösterilmiştir ( $p < 0,01$ ). Kapsaisin ve kontrol grubu arasında 1. ay ( $p < 0,05$ ) ve 3. ayda ( $p < 0,01$ ) nazal polip skorunda (NPS) anlamlı fark bulunmuştur. Tedavi sonrası 3. ayda, kapsaisin grubunda plaseboya karşılaştırıldığında, nazal dirençte önemli bir düzelmeye görülmüştür ( $p < 0,01$ ). Üçüncü ayda nazal hiperreaktivitede, kapsaisin ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p < 0,01$ ). Kapsaisin tedavisi alan hastalarda 1. ve 3. ayda nazal doku eozinofilleri anlamlı bir şekilde artış göstermiştir ( $p < 0,01$ ).

Zheng ve ark. da<sup>282</sup> nazal polipektomi sonrası 5 hafta boyunca haftada bir, kapsaisini ( $3 \times 10^{-6}$  mol, %70 etanolde çözülmüş) sadece taşıyıcı (%70 etanol) ile karşılaştırarak çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma yürütmüştür. Hastalar 9. ayda nazal direnç (0-5), rinore (0-5) ve NPS (0-6 tek taraflı) açısından değerlendirilmiştir. Kapsaisin grubu diğer grupla kıyaslandığında, nazal dirençte önemli bir düşüş göstermiştir ( $p < 0,01$ ). Subjektif rinore açısından her iki grup arasında fark bulunmamıştır. Kapsaisin ile tedavi edilen hastalarda, nazal polip skoru kontrol grubuna kıyasla daha düşük bulunmuştur (evre 0: %41 vs %4,5,  $p < 0,01$ ). Her iki çalışmada da yan etkilerden bahsedilmemiştir, ancak NAR çalışmalarından bilindiği gibi yan etkiler çoğunlukla lokal irritasyon ile sınırlıdır.<sup>283</sup>

Nazal tıkanıklık ölçümünün (0-5) havuzlanmış veri analizi kapsaisin grubunda anlamlı bir fayda olduğunu göstermiştir (SOF-0,68 [-1,05,-0,31],  $p < 0,0003$ , iki çalışma, 81 hasta). Heterojenite olmadığı kabul edilerek ( $X^2 = 0$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0,98$ ) I<sup>2</sup> %0 (Şekil 6.1.22.1.). Nazal polip skorunun havuzlanmış veri analizi, kapsaisin grubunda anlamlı bir fayda olduğunu göstermiştir (SOF-1,82 [-2,93,-0,7],  $p < 0,01$ , iki çalışma, 81 hasta). Heterojenite olmadığı kabul edilerek ( $X^2 = 0$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0,98$ ) I<sup>2</sup> %0 (Şekil 6.1.22.1.).

### 6.1.22.2. Sonuç

İki küçük çift kör, plasebo kontrollü çalışma<sup>281,282</sup> kapsaisinin etkililiğini değerlendirilmiştir. Kapsaisin nazal tıkanıklık ve nazal polip skorunda önemli bir düşüş göstermiş, ancak rinore ve koku gibi diğer semptom verileri anlamlı bulunmamış ya da bildirilmemiştir. Veriler iki çalışmada da tutarlı bulunurken,

biz belirsizlik ve yanlılık riskine karşı kalite düzeyini düşürdük. Kapsaisin tedavisinin körlemesinin çok zor/imkansız olduğunu belirtmemiz gerekir. Kanıt kalitesi düşüktür ve EPOS yönlendirme grubu NP'li KRS hastalarının tedavisinde kapsaisin bir tedavi seçeneği olabileceğini, ancak daha büyük çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna varmaktadır.

### 6.1.23. GERH hastalarında proton pompa inhibitörü

#### 6.1.23.1. Kanıtların özeti

Gastroözofageal reflü hastalığı (GERH) ve KRS arasında bağlantı olduğunu gösteren bazı kanıtlar mevcuttur. GERH, rahatsız edici semptomlar ve/veya komplikasyonlarla sonuçlanan mide içeriği reflüsü şeklinde tanımlanmaktadır. KRS hastalarında gastroözofageal reflü insidansının asemptomatik kontrollere göre, anlamlı oranda daha yüksek olduğu gösterilmiştir.<sup>284</sup>

Boğazda mukus hissi gibi örtüşen semptomları olmakla birlikte, GERH hastalarında GERH olmayanlara göre, KRS daha yaygındır.<sup>285</sup> KRS multifaktöriyel bir süreç olsa da en azından bazı hastalarda bulgular GERH'nin KRS'de rolü olabileceğini gösteriyor. KRS'de GERH açısından potansiyel patojenik roller intranazal H. pylori'nin daha yüksek prevalansı ve burna/nazofarinkse asit reflüsü olabilir. GERH'nin KRS tedavisinin başarısızlığında etken olabileceğini gösteren bulgular çelişkilidir.<sup>286</sup>

KRS'de proton pompa inhibitörlerinin rolünü değerlendiren bir ÇKPKKÇ mevcuttur<sup>287</sup> (Tablo 6.1.23.1.). KRS ve GERH olan 60 hasta (28'i kadın, 19-87 yaşında) 8 hafta günde bir kez (o.d.) 20 mg omeprazol ile tedavi edilmiştir. Yazarlar tekrarlayan ölçümler için ANOVA veya McNemar Testi kullanarak, 8 hafta omeprazol tedavisinin ardından, plaseboya kıyasla, KRS semptom skoru, nazal endoskopi skoru, reflü semptom (indeks) skoru ve reflü bulgu skorunun anlamlı düzeyde azaldığı sonucuna varmakla beraber, sadece reflü bulgu skoru 8. hafta ölçümünde gruplar arasında anlamlı bir değişiklik göstermiştir. Ne yazık ki başlangıçta gruplar iyi eşleştirilmemiştir çünkü başlangıçta KRS ve reflü semptom indeksi (RSI) anlamlı düzeyde farklıydı. Proton pompa inhibitörlerin uzun süre kullanımı risksiz değildir ve artmış kardiyovasküler hastalık ve morbidite riskiyle ilişkilidir.<sup>288,289</sup>

#### 6.1.23.1. Sonuç

Sonuçların değerlendirilmesini zorlaştıran, başlangıçta birbiriyle uyumsuz 60 hastada 8 hafta boyunca, günde bir kez 20 mg omeprazolün etkisini değerlendiren bir ÇKPKKÇ mevcuttur. Sekiz haftalık tedavinin sonunda KRS ve nazal endoskopi skorlarında fark bulunmamıştır. Ayrıca proton pompa inhibitörlerin uzun süreli kullanımı kardiyovasküler riskte artışla ilişkili bulunmuştur.

EPOS2020 yönlendirme grubu dolayısıyla KRS tedavisinde proton pompa inhibitörlerini önermemektedir.

### 6.1.24. Bakteriyel lizatlar

#### 6.1.21.1. Kanıtların özeti

Bakteriyel lizatlar farklı respiratuar bakteri türlerinden türetilmiş bir bakteriyel antijen karışımından oluşmaktadır. Lizat tabletleri oluşturmak için farklı antijenler karıştırılır ve katkı maddeleri eklenir. Bakteriyel lizatlar hem spesifik hem de nonspesifik immünoestimülan özellikler içerir. Broncho-Vaxom® (OM-85 BV) 8 bakterinin (S. aureus, H. influenza, S. pyogenes, M. catarrhalis, K. pneumonia, K. ozaenae, S. viridans ve D. pneumonia) 21 suşunun lizatıdır. Bu lizat üst ve alt solunum yolu enfeksiyonlarının önlenmesi ve tedavisi için immünoestimülan olarak kullanılmaktadır, mukozal bariyer fonksiyonu arttırabilmekte ve immün yanıtı düzenleyebilmektedir.<sup>290,291</sup> Son dönemde yapılan bir meta analizde, kontrol grubuna kıyasla Broncho-Vaxom'un solunum yolu enfeksiyon sıklığında azalmayla pozitif ilişkili olduğunu gösterilmiştir [OF=-2,33, %95 GA (-2,75, -1,90, p<0,00001]. Broncho-Vaxom grubu kontrol grubuna göre; antibiyotik süresi, enfeksiyonlar, ateş, öksürük, hırıltı, artan serum immünglobülin seviyeleri (IgG, IgA veya IgM) ve T lenfosit alt tipleri (CD3+, CD4+ veya CD8+) ile ilgili daha etkili bulunmuştur.<sup>292</sup> OM-85 BV bir epitelyal hücre kültürü sisteminde, siliostimülatuar ve immünojenik özellikler göstermektedir ve bu respiratuar terapötik olarak gözlemlenen etkinliğinden kısmen sorumlu olabilir. Bu yanıtlar NO'ya bağımlı ve T2R aktivasyonu ile tutarlı bulunmuştur.<sup>293</sup> Broncho-Vaxom® (OM-85 BV) oral kullanımının alerjik rinit semptomlarını hafiflettiği ve Th1/Th2 sitokin dengesini alta yatan hücresel/iletim mekanizmasını yeniden düzenleyip sürdürerek genel mukoza immüniteyi geliştirdiği de gösterilmiştir.<sup>290</sup>

Popülasyonun yetersiz tarif edilmesine ve bazı hastalarda sinüs pnömonisi sonrası inatçı RS olmasına rağmen potansiyel KRS olan erişkinlerde yapılmış ÇKPKKÇ bulunmaktadır (Tablo 6.1.24.1.).<sup>294</sup> Kronik pürülan sinüzit ile başvuran 284 hastaya Broncho-Vaxom veya plasebo uygulanmıştır (günde bir kapsül olacak şekilde, ayda 10 gün süreyle, ardışık 3 ay boyunca). Hastalar çalışmaya kabul edilmeden önce klinik olarak incelenmiş ve plasebonun 6 aylık süreciyle karşılaştırıldığında Broncho-Vaxom tedavisi, başlatıldıktan sonra bir, iki, üç ve altıncı ayda pürülan burun akıntısı ve baş ağrısında azalmayla sonuçlanmıştır. Aynı şekilde sinüs grafisi opasifikasyonundaki etkisi de Broncho-Vaxom tedavisi alan grupta, plasebo grubuna kıyasla, daha iyi bulunmuştur. OM-85 ve plasebo için benzer ve iyi tolere edilebilirlik söz konusudur ve ciddi yan etki bildirilmemiştir.

Tablo 6.1.23.1. KRS hastalarının tedavisinde omeprazol.

Çalışma	Yöntemler	Katılımcılar	Girişimler	Sonuçlar	Bulgular
Anzic 2018 <sup>287</sup>	ÇKPKKÇ	60 GERH'li KRS hastası	<ul style="list-style-type: none"> <li>Günde 1 kez 20 mg omeprazol, 8 hafta (n=33)</li> <li>Günde 1 kez plasebo, 8 hafta (n=27)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>8. haftada:</li> <li>KRS semptom skoru (0-48)</li> <li>Nazal endoskopi skoru</li> <li>RSI skoru</li> <li>RBS</li> </ul>	8. haftada omeprazol ve plasebo arasında reflü bulgu skoru dışında fark yok

KRS, kronik rinosinüzit; ÇKPKKÇ, çift kör, plasebo kontrollü çalışma; GERH, Gastroözofageal reflü hastalığı; RSI, Reflü semptom indeksi; RBS, Reflü bulgu skoru.

Tablo 6.1.24.1. KRS hastalarının tedavisinde bakteriyel lizatlar.

Çalışma	Yöntemler	Katılımcılar	Girişimler	Sonuçlar	Bulgular
Heinz 1989 <sup>294</sup>	ÇKPKÇ	284 KRS hastası (sinüs ponksiyonu sonrası bazı hastalarda inatçı RS vardı) (258'i analiz edildi)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Broncho-Vaxom, ardışık 3 ay boyunca, her ay 10 günlük bir dönemde günde bir kapsül (n=127)</li> <li>Plasebo, ardışık 3 ay boyunca, her ay 10 günlük bir dönemde günde bir kapsül (n=121)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Semptom skoru (0-4)</li> <li>Baş ağrısı, pürülan burun akıntısı, öksürük ve balgam çıkarma için</li> <li>Sinüs grafisi</li> <li>Yan etkiler</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Semptomlarda anlamlı azalma</li> <li>Sinüs grafisinde anlamlı opasite azalması</li> <li>Yan etkilerde fark yok</li> </ul>

KRS, kronik rinosinüzit; ÇKPKÇ, çift kör, plasebo kontrollü çalışma; RS, rinosinüzit.

### 6.1.24.2. Sonuç

Geniş bir KRS hasta grubunda bakteriyel lizat Broncho-Vaxom ile plaseboyu karşılaştıran ve 6 aylık dönemde pürülan burun akıntısı, baş ağrısı ve sinüs grafisinde opasifikasyonda azalma görülen 1989 yılından bir ÇKPKÇ bulunmaktadır. Bu sınırlı kanıt dayanarak, EPOS2020 yönetim kurulu KRS tedavisinde Broncho-Vaxom kullanımını önermemektedir. Uygun hasta tanımlaması ve sonuç değerlendirmesi yapılan daha uzun süreli geniş çalışmalar yapılması gerekmektedir.

### 6.1.25. Homeopati

#### 6.1.25.1. Kanıtların özeti

Homeopati alternatif tıptır. Homeopat olarak bilinen uygulayıcıları, sağlıklı insanda hastalık belirtileri oluşturan maddenin hasta bireylerdeki benzer semptomları iyileştirebileceğine inanmaktadır. Homeopatik solüsyonlara ilaç (remedies) denmektedir ve bir çeşit homeopatik dilüsyon süreci kullanılarak üretilmekte, seçilen bir madde alkol veya suda, orijinal maddeye benzer hiçbir şey kalmayana dek defalarca dilüe edilmektedir. KRS'de alternatif tıp, hastalığı oluşturan/başlatan maddelerin dilüsyonuyla hem altta yatan hastalığı hem de baskın semptomlarının tedavisini kapsamaktadır. Bu solüsyonların aslında orijinal maddeden herhangi bir molekül içerip içermediği konusunda çok tartışma mevcuttur, dolayısıyla herhangi bir klinik etkinin plasebo etkisine mi yoksa çalışma yanlılığına mı atfedileceği tartışma konusudur.

#### 6.1.25.2. Sonuç

KRS'de 1990'dan sonra yayınlanan homeopatiyle ilgili RKÇ bulamadık. Mevcut bulgular ışığında, EPOS2020 yönlendirme grubu KRS tedavisi için homeopatiyi önermemektedir.

### 6.1.26. Fototerapi

#### 6.1.26.1. Kanıtların özeti

Fototerapinin immünomodülatör etkisi KRS hastaları için potansiyel terapötik hedef olarak araştırılmıştır. Ultraviyole fototerapinin Langerhans hücrelerinin sayısında ve fonksiyonunda azalmaya yol açarak derin bir immünoşüpresif etkisi olduğu, infiltratif T hücrelerinde apoptoz induksiyonu ve TNF- $\alpha$ , IL-10 gibi immüno-modülatör sitokinlerin induksiyonunu yaptığı bulunmuştur.<sup>295</sup> İki RKÇ yapılmıştır (Tablo 6.1.26.1.). Dulguerov ve ark. (2017)<sup>296</sup> EPOS tanı kriterlerine göre belirlenen 50 nazal polipsiz KRS hastasında, karışık görülebilir ve ultraviyole ışık terapisini (310-600 nm ışık spektrumu) yalnızca görülebilir ışık ile karşılaştıran randomize, kör ve plasebo kontrollü bir çalışma yapmıştır.<sup>297</sup>

Tedavinin sonunda kontrollerle karşılaştırıldığında, tedavi grubundaki hastalarda YK (RSEE; 0,71 vs 0,72; p=0,84), burun tıkanıklığı (4,87 vs 4,56; p=0,63), koku duyusu (3,78 vs 4,25; p=0,54), rinore (5,56 vs 4,18; p=0,09), yüz ağrısı (3,76 vs 3,78; p=0,43), vazokonstriktör sonrası total nazal direnç (0,56 vs 0,44; p=0,12), vazokonstriktör öncesi ve sonrasının total nazal direnç farkı (0,09 vs 0,24; p=0,21) veya nitrik oksit üretiminde (571.45 vs 656.85; p=0,21) anlamlı bir düzelmeye görülmemiştir. Benzer bulgular tedavi sonrası 1. ayda da gözlemlenmiştir. Yazarlar tedavinin sonunda, kontrollerle kıyaslandığında tedavi alan grupta karbon monoksit üretiminde artış tespit etmiştir (5,24 vs 3,88; p=0,048), ancak bu fark tedaviyi takip eden 1. ayda devam etmemiştir (5,25 vs 4,07; p=0,13).

Karışık ultraviyole/görülebilir ışık çalışmaları, bu ışık terapisinin nüfuz edici etkisini göstermiştir; polip dokusuna nüfuz ederek stromadaki inflamatuvar hücrelere ulaşarak doza bağımlı eozinofil artışını ve T hücreleri apoptozunu tetiklemektedir.<sup>298,299</sup> Kirisci ve ark.<sup>87</sup> NP'li KRS hastasında, karışık ultraviyole/görülebilir ışık fototerapisi ve intranasal kortikosteroid tedavi kombinasyonunu intranasal steroidlere karşılaştıran bir randomize klinik çalışma yapmıştır.<sup>300</sup> Çalışmada, 280 ve 650 nm spektrumunda, %5 UVB, %25 UVA ve %70 görülebilir ışık içeren bir karışık ultraviyole/görülebilir ışık cihazı kullanılmıştır. Karışık ultraviyole/görülebilir ışık fototerapisi; burun tıkanıklığı, burun akıntısı, toplam nazal skor, burun tıkanıklığı semptom değerlendirme (NOSE) skoru ve koku duyusunda anlamlı düzelmeye yol açmıştır (p<0,001). Nazal endoskopik skorda, sağ ve sol taraf polip evrelemesinde de (sırasıyla p<0,001 ve 0,008) anlamlı düzelmeye saptanmıştır. Kontrol grubunda bu parametrelerde anlamlı düzelmeye görülmemiştir. Fototerapi veya kontrol grubunda akustik rinometri skoru veya ekshale edilen nazal NO'de anlamlı bir düzelmeye bulunmamıştır. İki grup arasında karşılaştırma yapılmamıştır.

#### 6.1.26.2. Sonuç

KRS'de fototerapiyle ilgili iki randomize çalışmada farklı sonuçlar gösterilmiştir. ÇKPKÇ çalışmasında herhangi bir etki görülmemiştir. NP'li KRS hastalarında yapılan, kör yöntemli olmayan RKÇ'de nazal kortikosteroid ve fototerapi verilen hasta grubunda NOSE ölçeği, semptomatoloji, koku ve polip skorunda anlamlı bir azalma tespit edilirken tek başına kortikosteroid verilen hasta grubunda tespit edilmemiştir. Bununla beraber, gruplar arası karşılaştırma yapılmamıştır.

KRS hastalarında fototerapi kullanımının kanıt kalitesi çok düşüktür. Delillere dayanarak EPOS2020 yönlendirme grubu KRS hastalarında fototerapi kullanımıyla ilgili öneride bulunmamaktadır.

Tablo 6.1.26.1. KRS hastalarının tedavisinde fototerapi.

Çalışma	Yöntemler	Katılımcılar	Girişimler	Sonuçlar	Bulgular
Dulgueroğlu 2017 <sup>296</sup>	ÇKPKÇ	50 NP'siz KRS hastası	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Karışık görülebilir ve ultraviyole (UVA ve UVB) ışık kaynağı uygulaması, 3 hafta boyunca (n=26)</li> <li>• Yalnızca düşük yoğunluklu görülebilir ışık, 3 hafta boyunca (n=24)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 haftalık tedavinin sonunda ve tedaviden bir ay sonra:</li> <li>• RSEE</li> <li>• Semptom şiddeti (burun tıkanıklığı, koku duyusu, rinore, ve yüz ağrısı) (GAÖ)</li> <li>• Rinomanometri</li> <li>• Olfaktor eşik</li> <li>• Nazal nitrik oksit</li> <li>• Karbon monoksit</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Karbon monoksit dışında ölçülen hiçbir sonuçta anlamlı fark yok</li> <li>• Tedavinin sonunda, tedavi grubunda kontrollere kıyasla, karbon monoksit üretiminde anlamlı artış (5,24 vs 3,88, p=0,048), buna rağmen tedavi sonrası 1. ayda anlamlı fark yok (5,25 vs 4,07, p=0,13)</li> </ul>
Kiricsi ve ark. 2017 <sup>300</sup>	RKÇ	87 (76'sı değerlendirilmiştir) NP'li KRS hastası	<ul style="list-style-type: none"> <li>• İntranazal mUV/VIS fototerapi haftada 3 kez, 12 hafta boyunca ve 200 µg MFNS günde 2 kez, 12 hafta boyunca (n=52)</li> <li>• MFNS günde 2 kez, 12 hafta boyunca (n=24)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>12. hafta, 16. ve 26. haftada</li> <li>• NOSE anketi</li> <li>• Nazal semptom skoru (total nazal semptom ve ayrı semptom)</li> <li>• Nazal endoskopi ve polip boyutu (0-5) 3</li> <li>• PNIF</li> <li>• Akustik rinometri 3</li> <li>• Koku eşik</li> <li>• Ekshale edilen nazal NO</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fototerapi alan hastalarda önemli düzeltilmeler gösterilmiştir:</li> <li>• NOSE (p&lt;0,001) 12., 16. ve 26. haftada</li> <li>• Total nazal semptom skoru ve burun tıkanıklığı ve akıntısında 12., 16. ve 26. haftada</li> <li>• Koku eşik testi (p&lt;0,001) 12., 16. ve 26. haftada</li> <li>• PNIF 26. haftada</li> <li>• Nazal polip boyutu 16. ve 26. haftada</li> <li>• Akustik rinometri veya eksahale edilen nazal NO'te anlamlı fark yok</li> <li>• Kontrol grubunda 12. 16. ve 26. haftada anlamlı değişiklikler saptanmamıştır</li> <li>• Gruplar arası istatistik yapılmamıştır</li> </ul>

NP'siz KRS, nazal polipsiz kronik rinosinüzit; NP'li KRS, nazal polipli kronik rinosinüzit; ÇKPKÇ, çift kör, plasebo kontrollü çalışma; RKÇ, randomize kontrollü çalışma; mUV/VIS, karışık ultraviyole ve görülebilir ışık; UVA, ultraviyole A; UVB, Ultraviyole B; MFNS, mometazon furoat burun spreyi; RSEE, rinosinüzit engellilik indeksi; GAÖ, görsel analog skala; NOSE, burun tıkanıklığı semptom değerlendirme anketi; PNIF, nazal inspiratuar tepe akımı; NO, nitrik oksit

Tablo 6.1.27. KRS hastaların tedavisinde Filgastrim (r-met-HuG-CSF)

Çalışma	Yöntemler	Katılımcılar	Girişimler	Sonuçlar	Bulgular
Van Agthoven 2001 <sup>301</sup>	ÇKPKÇ	56 NP'siz KRS hastası inatçı KRS'li	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Filgastrim 300 mg subkutan olarak, ilk 14 gün günde bir kez ve sonraki 10 haftada gün aşırı</li> <li>• Plasebo subkutan olarak, ilk 14 gün günde bir kez ve sonraki 10 haftada gün aşırı</li> </ul> <p>Tüm hastalara çalışmanın başında 14 gün boyunca kombine tedavi uygulandı; 500-750 mg siprofloksasin günde iki kez ve 450-600 mg klindamisin günde üç kez</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 4, 8, 12 ve 24. haftada:</li> <li>• SF-36</li> <li>• Euro-QOL</li> <li>• McGill ağrı anketi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gruplar arasında anlamlı fark yok</li> </ul>

KRS, kronik rinosinüzit; NP'siz KRS, nazal polipsiz kronik rinosinüzit; ÇKPKÇ, çift kör, plasebo kontrollü çalışma; SF-36, kısa form-36.

### 6.1.27. Filgastrim (r-met-HuG-CSF)

Nötrofillerin proliferasyonu ve diferansiyasyonu rekombinant insan granülosit koloni stimulan faktörü (rG-CSF) uygulamasıyla desteklenebilir. Nötropenik olmayan bireylerde yapılan çalışmalar, nötrofil fonksiyonlarında değişiklik olanlar dahil, rG-CSF'nin ciddi bakteriyel ve fırsatçı fungal enfeksiyonların tedavisinde faydalı bir ek terapi olabileceğine işaret etmektedir.

Van Agthoven ve ark. çift kör, plasebo kontrollü, randomize bir çalışmada, düzenli tedavilere yanıt vermeyen dirençli 56 kronik rinosinüzit hastasında EuroQol, kısa form (SF)-36 ve McGill ağrı anketini kullanarak YK'de filgastrim uygulamasının etkisini değerlendirmiştir.<sup>301</sup> İki grup arasında YK'ye etki açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.

### 6.1.28. Topikal bariyerler örn. Algae-carrageenans (yosunlar)

Nazal mukoza enfeksiyonlarının önlenmesi ve tedavisinde alternatif bir yaklaşım nazal kavitede yosunlarla koruyucu fiziksel bir bariyerin oluşturulmasıdır. Bunlar kırmızı deniz yosunundan elde edilen yüksek molekül ağırlıklı sülfatlaştırılmış polisakkaridlerdir (Rhodophyceae). Çeşitli randomize klinik çalışmalarda yosunlar, üst solunum yolu enfeksiyonların tedavisinde güçlü bir antiviral ajan olarak araştırılmıştır.<sup>302-305</sup> Şimdiye kadar, KRS'de yosunları konu alan herhangi bir randomize klinik çalışma yapılmamıştır.

### 6.1.29. Kolloidal gümüş

Yaygın kullanılan bir naturopatik ajan olan kolloidal gümüş (CS), hem in vitro hem de rinosinüzitin hayvan modellerinde

antibiyofilim özellikler göstermiştir. 22 hastada yapılan bir çalışmada CS'nin dirençli NP'siz KRS hastalarında topikal nazal sprey olarak etkinliği değerlendirilmiş ve sübjektif ya da objektif, anlamlı herhangi bir düzelme saptanmamıştır.<sup>306</sup> Hiçbir katılımcıda, CS'nin intranasal uygulanmasına atfedilebilecek sağlıkla ilgili olumsuz etki görülmemiştir.

### 6.1.30. İmmünoterapi

İmmünoterapi (IT) etkisini değerlendiren bir sistematik incelemede RKÇ bulunmamıştır. Üçü prospektif, yedi çalışmada daha düşük kalitede bulgular saptanmıştır.<sup>307</sup>

Yazarlar, başlangıç verileri ve kontrol hastalarla karşılaştırıldığı zaman, IT ile tedavi edilen hastaların semptom skorlarının düzeldiği sonucuna varmıştır. Kısa süreli çalışmalarda, objektif endoskopik inceleme ölçümleri IT tedavisiyle düzelme göstermiştir. Radyolojik değerlendirmelerde, anlamlı düzelmeler görülmüş ve revizyon cerrahisi gerekliliği, muayenehanede girişim ziyaretleri, intranasal ve oral steroid kullanımında azalmalar saptanmıştır. Kanıtların zayıflığı belirtildikten sonra, özellikle postoperatif dönemde, KRS hastalarında, IT'nin ek tedavi olarak kullanımını destekleyecek kanıtların yetersiz olduğu sonucuna varılmıştır. Bu sistematik incelemeden sonra çalışmaların yayınlanıp yayınlanmadığını bilmiyoruz.

### 6.1.31. Bugün piyasada olmayan yeni olasılıklar

#### 6.1.31.1. Giriş

Potansiyel terapötik hedefler olarak kullanılabilen birçok sitokin, alarmin, efektör hücreleri belirteçleri ve yeni seçenekler (DNAzim ve biyofajlar gibi) bölüm 5.2.2'de tartışılmıştır, daha fazla ayrıntı orada bulunabilir. Biz burada, şu an yeni potansiyel tedavi olarak düşünülen sitokin, alarmin ve efektör hücreleri belirteçleri üzerine odaklanmaktayız.

#### 6.1.31.2. GATA-3 DNAzim

Tip 2 immün reaksiyon nazal polipoziste klinik olarak en önemli immün sapmalardır ve sinüs cerrahisi rekürren hastalık ve komorbid astım ilişkili olduğu açıktır.<sup>308</sup> Anti-IgE, anti-IL-5 veya IL-5 reseptör alfa stratejileri veya anti-IL-4 reseptör alfa ile yapılan güncel Faz 3 çalışmalarla klinik önem vurgulanmıştır (daha fazla ayrıntı için Bölüm 6.1.13-6.1.15'e bakın). Gelecek konseptleri GATA-3 dahil daha üst hedefler kullanarak, tip 2 immün yanıtlara daha da fazla odaklanmaktadır çünkü GATA-3 TH2 ve ILC2 gelişimi ve fonksiyonu için esansiyel bir transkripsiyon faktörüdür.<sup>309</sup> DNAzimler tek sarmallı katalitik DNA molekülleridir, GATA3 mRNA gibi hedef bir mRNA molükülüne (örneğin GATA3 mRNA) bağlanır ve spesifik sekansları böler; bu, TH2 ve ILC2 hücrelerinin oluşumunu önler.<sup>310</sup> Yeni terapötik ajanlar olarak potansiyeli, alerjik astım<sup>310,311</sup> ve KOAH<sup>312</sup> dahil birçok hastalık modelinde gösterilmiştir. Başlangıçla kıyaslandığında, GATA-3 DNAzim; alerjik astımı olan bireylerde hava yolu geç astım yanıtını ve balgam eozinofilisini ortalama %34 ve erken astım yanıtını ortalama %11 azaltmaktadır.<sup>313</sup> Çalışma aynı zamanda ilacın, nazal polip dokusuna ve özellikle TH2 hücrelerine nüfuz ettiğini göstermiş, NP'li KRS hastalarındaki potansiyeli vurgulamıştır. Tedavi aynı zamanda iyi tolere edilmiştir. Astımda gösterildiği gibi, NP'li KRS için lokal nazal terapi geliştirilebilir.

#### 6.1.31.3. Anti-siglec-8

Eozinofiller, mast hücreleri ve bazofiller selektif olarak, hasta ve sağlıklı bireylerde yüksek oranda, sialik asit bağlayıcı immüoglobülin benzeri lektin (Siglec)-8 üretmektedir. Siglec-8, aktivasyonu hücre ölümüne sebep olabildiğinden potansiyel bir terapötik hedef oluşturmaktadır.<sup>314</sup> Siglec-8'in kısa süreli IL-5 ile aktive olmuş eozinofillere katılımı reaktif oksijen türlerinin üretimine ve Src aile kinazları fosforilasyonuna sebep olmaktadır ve her ikisi de Siglec-8 kaynaklı hücre ölümünde önemlidir.<sup>315</sup> Ancak AK001 antikoruyla yapılan kanıt çalışması etkililik gösterememiştir (yayınlanmamış). Siglec-8'e karşı yeni antikolar halen erken klinik geliştirme aşamasındadır.

#### 6.1.31.4 Anti-OX40L

Şiddetli astımda anti-OX40L, inflamatuvar T hücrelerini baskılayabilen, regülatuar T (Treg) hücrelerinin gelişimine izin verdiği için potansiyel bir terapötik hedef olabilir. Bununla beraber, iki monoklonal antikor tedavisinin kombinasyonu (anti-OX40L ve anti TSLP) insan alerjik astım modelinde Treg sıklığında beklenen baskıyı oluşturamamıştır.<sup>317</sup> Ek olarak, antiinflamatuvar etkililiğine, serum IgE (%17) ve balgam eozinofilleri (%75) azaltmasına rağmen, anti-OX40L monoklonal antikolarıyla tedavi inhale edilen alerjene erken ve geç hava yolu yanıtını zayıflatamamıştır.<sup>318</sup> Şimdiye dek NP'li KRS'de anti-OX40L ile çalışma yapılmamıştır.

#### 6.1.31.5. Anti-TNF alfa

Tip 2 inflamatuvar bileşenlere ek olarak, tip 2 olmayan/ düşük tip2 veya tip1, bakterilerin veya endotoksinlerin tetiklediği nötrofilik yanıtlar KRS'de monoklonal antikor tedavisi için gelecek hedefleri oluşturabilir.<sup>319</sup> Anti-TNF ile oral kortikosteroidleri (OKS) karşılaştıran sağlıklı gönüllülerin katıldığı plasebo kontrollü bir çalışmada, balgamdaki endotoksin kaynaklı nötrofilik yanıt OKS ve kontrol tedavisinin aksine anti-TNF ile anlamlı düzeyde değiştirilmiştir.<sup>319</sup> Bu nedenle anti-TNF'nin, enfeksiyöz nedeni olmayan nötrofilik KOAH hastalarında,<sup>320</sup> fakat aynı zamanda ağır astımda T1/T2 karışık immün yanıtlarda potansiyeli olabilir.<sup>321,322</sup> Teorik olarak, KRS'de anti-tip 1 stratejiler yararlı olabilir, ancak henüz hiç çalışma yapılmamıştır. Bir uyarı olarak: Birkaç çalışmada, anti-TNF tedavisi ciddi yan etkiler, özellikle enfeksiyonlarla ilişkili bulunmuştur.<sup>323</sup>

#### 6.1.31.6. Anti-IL 17 alfa

Kistik fibrozlu (KF) hastalardaki NP'de olduğu gibi, NP'siz KRS'de nötrofilik inflamasyon baskın olarak IL-17 tarafından yönlendirilirken, ILC3'ler önemli bir IL-17 kaynağı olarak karşımıza çıkmaktadır. IL-17'nin astımlı veya astımsız NP'li KRS'deki rolü tartışmalıdır.<sup>324</sup> Brodalumab, secukinumab ve ixekizumab dahil olmak üzere anti- IL-17 ajanlarıyla yapılan erken klinik çalışmalardan elde edilen bulgular, birçok inflamatuvar hastalığın patofizyolojisinde IL-17 sinyal iletiminin rolü için güçlü kanıtlar sunmaktadır.<sup>325</sup> Bununla birlikte, orta şiddette- ağır astımı olan 300 hastada brodalumab ile yapılan randomize, plasebo kontrollü, çift kör bir çalışmadan elde edilen veriler oldukça umut kırıcı görünmektedir.<sup>326</sup> Bu yaklaşımın bu hastalıktaki potansiyelini anlamak için NP'siz KRS ve NP'li KRS'li KF hastalarında çalışmalar yapılmalıdır.

### 6.1.31.7. Anti-CXCR2 reseptörü

Nötrofilik hava yolu hastalığındaki bir başka terapötik strateji, hava yolu nötrofilini azaltmak için, IL-8 reseptörü CXCR2'yi hedeflemektedir.<sup>327</sup> Kontrolsüz ağır (nötrofilik) astımı olan hastalarda CXCR2 antagonistleriyle iki plasebo kontrollü çalışma yapılmıştır.<sup>328,329</sup> Bir çalışmadaki balgam ve kan nötrofillerindeki azalmaya rağmen<sup>328</sup> her iki çalışmada da önemli klinik etkililik elde edilmemiştir. IL17RA'yı hedefleyen klinik çalışmalarda olumsuz sonuçlara paralel olarak, bu bulgular nötrofillerin astımda potansiyel terapötik hedefler olarak önemli bir rol oynamasına karşın, şimdiki dek KRS'de nötrofilleri hedefleyen hiçbir çalışma yapılmamıştır.

### 6.1.31.8. Anti-GM-CSF/IL-3/IL-5

Granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF), IL-3 ve IL-5, ortak  $\beta$  ( $\beta$ c, CD131) reseptörünü<sup>330</sup> içeren reseptör kompleksiyle etkileşim yoluyla hematopoetik hücrelerin pro-enflamatuar aktivitelerini uyandırır. Bu sitokinler, inflammatuar hava yolu hastalığının patogenezi için kritik medyatörlerdir. Yeni bir insan monoklonal antikoru (CSL311), üç sitokinle aynı anda etkileşime girebilir, özellikle eozinofil sağkalımını hedefler. Ex vivo bir çalışmada, alerjenle bronkoprovokasyon uygulanan alerjik astımlı bireylerin uyarılmış balgamında, CSL311 inflammatuar hücrelerin sağkalımını inhibe etmiştir.<sup>330</sup> Hafif astımda CSL311'in bir faz 1 çalışması başlatılmıştır (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04082754>).

### 6.1.31.9. Anti-TSLP

Hava yolu epitelinin uyarılmasıyla hem doğal hem edinilmiş yolaklar aracılığıyla aşağıya doğru tip 2 yanıtlarını indükleyebilen timik stromal lenfopoietin (TSLP), IL-33 ve IL-25 dahil olmak üzere birçok alarmin salınabilir. Bu sitokinler, tip 2 hastalığın gelecekteki tedavisi açısından hedef işlevi görebilir.<sup>331</sup> TSLP, dendritik hücre aracılı TH2 inflammatuar yanıtlarını tetikleyen, mast hücrelerinde IL-1'e bağımlı TH2 sitokin üretimini arttıran ve IL-33 veya IL-25 ile beraber ILC2'leri aktive eden bir sitokindir. Nazal polip türevi epitelin virüse maruz kalması, sağlıklı kontrol epitelinin aksine, TSLP üretimini tetiklemektedir.<sup>332</sup> NP'li KRS hastalarının nazal poliplerinde, KRS hastaları veya kontrol bireylerdeki unsinat dokusu ile karşılaştırıldığında yüksek düzey TSLP mRNA bulunmasına rağmen, doku proteazları TSLP proteinini önemli ölçüde azaltılmıştır.<sup>333</sup> Hafif alerjik astımı olan 31 hastada görece küçük, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma, üç aylık doz AMG 157 (700 mg) veya intravenöz plasebo kullanarak gerçekleştirilmiştir.<sup>334</sup> AMG 157, alerjene bağlı erken ve geç astım yanıtlarını zayıflatmış, kan ve balgam eozinofillerini azaltmıştır. Anti-TSLP terapötiklerinin NP'li KRS'de klinik değerinin olup olmayacağı henüz gösterilmemiştir.

### 6.1.31.10. Anti IL-25

Yukarıda belirtildiği gibi, hava yolu epitelinin uyarılmasıyla çeşitli alarminler salınabilir, hem doğal hem de edinilmiş yolaklarla aşağı doğru tip 2 yanıtlarını indükleyebilen ve böylece tip 2 hastalığın gelecekteki tedavisi için hedef olarak işlev görebilen IL-25 bunlara dahildir. IL-25 ekspresyonunun, NP'li KRS hastalarının mukozasında sağlıklı kontrollere göre arttığı ve GATA-3 (yukarıda bakınız), TGF- $\beta$ 1

ve TGF-  $\beta$ 2 dahil olmak üzere çeşitli inflammatuar belirteçlerin ekspresyonu ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Anti-IL-25 tedavisi, NP'li KRS'li bir fare modelinde, nazal polip sayısını ve ödemin yanı sıra inflammatuar hücre infiltrasyonuna bağlı olarak meydana gelen mukoza kalınlığını azaltmıştır.<sup>335</sup> Bu verilere dayanarak, IL-25 antagonizminin Asya nazal polipozunda spesifik olarak umut verici olabileceği düşünülmüştür.

### 6.1.31.11. Anti-IL33

İnterlökin 33, solunum yollarında tip 2 inflamasyonun yukarı doğru kilit medyatörüdür. Bu alarmin; TH2 hücreleri, ILC2'ler, bazofiller, eozinofiller, mast hücreleri, dendritik hücreler (DC'ler) ve diğerleri gibi bağışıklık hücreleri üzerindeki bir IL-1 reseptör aksesuar proteini ve ST2'den oluşan heterodimerik bir hücre yüzeyi reseptörüne bağlanır, hücre içi sinyal iletim yollarını aktive eder ve böylece alerjik hava yolu inflamasyonunu destekler. Hava yolu epitelinin S. aerusa doğrudan maruz kalması, nazal polip dokusunda IL-33 ve TSLP'nin, ardışık olarak IL-5 ve IL-13'ün ekspresyonunu artırır, buna TSLP ve IL-33 reseptörlerinin artmış üretim düzeyleri eşlik eder.<sup>336</sup> Farelerde, bir stafilokok proteini olan SpID'ye tekrarlayan intratrakeal maruziyet, hava yollarında IL-33 ve eotaksin üretimi, eozinofili, bronşiyal hiperreaktivite ve goblet hücresi hiperplazisine yol açmıştır. IL-33 aktivitesinin çözünür bir ST2 reseptörüyle bloke edilmesi, bu modeldeki eozinofili sayısını anlamlı düzeyde azaltmıştır.<sup>337</sup> Ayrıca IL-33, insan epitel hücrelerinde mukus aşırı üretimini tetikleyebilir.<sup>338</sup> NP'li KRS'de, IL-5 ve IL-13 dahil tip 2 sitokinleri spontan olarak salan kontrol ve NP'siz KRS dokusuna karşı ILC2'lerin arttığı bulunmuştur.<sup>339</sup> ILC2'ler, astım gibi tip 2 komorbid hastalığı olan NP'li KRS hastalarında özellikle yüksek sayılarda bulunabilir.<sup>340,341</sup> IL-33'ün düzenlenmesi ve dolayısıyla serin proteaz benzeri proteinlerin (SPLP) dokudaki etkisi büyük ölçüde proteazların ve antiproteazların düzenlenmesine bağlıdır.<sup>342</sup> Bu düzenleme, IL-33'e spesifik antikorlar veya reseptörlerinde olduğu gibi, gelecekte NP'li KRS terapötik girişimlerinde kullanılabilir.

### 6.1.31.12. Bifazik antikorlar

Yeni, oldukça güçlü bispesifik antikorlar, örn. iki veya daha fazla sitokin sinyal iletimini eş zamanlı olarak inhibe eden anti-TSLP / IL13 antikorları, örn. anti-IL4Ralpha / anti-IL5, insan hava yolu yolu hastalıkları için tasarlanabilir ve geliştirilebilir.<sup>343</sup>

### 6.1.31.13. Anti-IL7R (CD127)

İnterlökin (IL) -7, hematolojik olmayan dokulardaki stromal hücreler, lenfoid doku (timus ve kemik iliği) ve lenfatik endotel hücreler tarafından yapısal olarak üretilen bir sitokindir. Hem preklinik hem de klinik kanıtlar artmış IL-7 ve/veya IL-7 reseptör (IL-7R, CD127) seviyelerinin çeşitli hastalık/ inflammatuar durumlarla ilişkili olduğunu göstermiştir. İnflamasyon olan dokularda, makrofajlar, dendritik hücreler ve fibroblastlar gibi hücreler IL-7 üretir. IL-7 öncelikle CD127'yi bolca eksprese eden inflammatuar alanlarda artmış T hücreleri ve ILC'ler üzerinde etki eder.<sup>344</sup> IL-7 sinyal iletimi daha çok T lenfositler ve ILC'ler için önemli olmasına rağmen, çoğu zaman ILC2 ve ILC3'lerden oluşan ILC'ler, düzenleyici T hücreleri (Tregler) düşük veya tespit edilemeyen



düzeyde reseptör ekspresyonu sergiler.<sup>345</sup> IL-7R sinyal iletiminin bloke edilmesinin, patojenik T hücre tipleri üzerinde inhibitör etkiler uygularken Treg işlevlerini seçici olarak koruyabileceği varsayılmıştır.<sup>346</sup>

IL-7 (reseptör) blokajıyla hayvan modellerinde inflamasyon ve immünopatolojinin önemli ölçüde iyileştirilmesi, IL-7'nin bu rolünü destekler ve IL-7 ve reseptörünün immünoterapi için yeni hedefleri temsil ettiğini gösterir.<sup>347</sup>

CD127 aynı zamanda TSLPR'nin bir bileşenidir ve verimli TSLP sinyal iletimi için gereklidir.<sup>348</sup> Ayrıca, TSLPR kompleks aracılı inflamasyon, bir dizi alerjik inflamatuvar hastalıkla ilişkilendirilmiştir.<sup>349</sup>

Bugüne kadar, bir çift kör çalışma (anti-CD127 mAb'nin tek bir intravenöz infüzyonunun bir çalışması) gerçekleştirilmiştir.<sup>350</sup> Tedavi iyi tolere edilmiş ve IL-7 reseptör sinyal iletimini bloke etmiştir. Sağlıklı kişilerde periferik T hücresi alt kümeleri üzerinde belirgin bir etki olmamasına rağmen, anti-CD127 hastalıklı dokularda patojenik T hücrelerinin/ ILC'lerin otoenflamatuvar aktivitesini etkili bir şekilde modüle edebilir.

#### 6.1.31.14. Anti-DP2 veya CRTH2

Prostaglandin D2 (PGD2) alerjik rinit, kronik rinosinüzit ve astım patofizyolosinde önemli bir medyatör olan siklooksijenaz (COX) yolağındaki araşidonik asitin bir metabolitidir.<sup>351</sup> PGD2, biyoaktif aktivitelerini, birçok yapısal ve inflamatuvar hücre üzerinde bulunan Th2 hücreleri (CRTH2) üzerindeki DP1 reseptörü ve DP2 veya kemoatraktan reseptör homolog molekülüyle etkileşim yoluyla gerçekleştirir. PGD2, Th2 hücreleri, doğal lenfoid tip 2 hücreleri (ILC2) ve eozinofiller üzerinde bulunan DP2 reseptörleri aracılığıyla, edinilmiş ve doğal bağışıklık yollarını birbirine bağlar ve bu nedenle tip 2 bozukluklar için çekici bir hedef gibi görünür.<sup>352,353</sup> CRTH2 antagonistleri şu anda astım ve ilgili sendromların tedavisi için geliştirilmekte olan küçük moleküller (SM) kategorisini temsil etmektedir.<sup>354-355</sup> Kavram kanıtlama çalışmaları, CRTH2 antagonistlerinin, üst<sup>356</sup> ve alt solunum yolunun<sup>357,358</sup> alerjen aracılı hava yolu yanıtlarına karşı orta düzeyde koruma etkisini göstermiştir. Dört ila 12 hafta boyunca hafif ila orta şiddette astımı olan hastalara monoterapi olarak veya standart kontrol edicilere ek olarak verildiğinde, semptom skorları hastalık kontrolü, akciğer fonksiyonları ve inflamasyon belirteçleri gibi klinik endekslerde benzer şekilde orta düzeyde bir etkililik gözlenmiştir.<sup>359-362</sup> Yakın zamana kadar alerjik hava yolu hastalığı çalışmalarında, CRTH2 antagonistlerinin antihistaminikler<sup>356</sup> ve lökotrien reseptör antagonistlerine (LTRA)<sup>362</sup> kıyasla genel terapötik etkinliği çalışılmış, bazı çalışmalarda seçilmiş hasta popülasyonlarında etkinliğinin fazla olduğu gösterilmiştir. Önceki veriler, kontrol altında olmayan (daha fazla) ağır tip 2 astımda<sup>364</sup> PGD2 yolağı ve CRTH2'nin upregülasyonunu göstermiştir, ancak ikili DP/CRTH2 antagonisti (AMG853) ile 12 haftalık tedavi sonrası, kortikosteroidlerle kontrol altına alınamayan orta-ağır astım hastalarında klinik etkililik gösterilememiştir.<sup>365</sup> Alternatif olarak, benzer bir çalışma popülasyonunda, bir diğer CRTH2 antagonisti, fevipiprant, balgam eozinofilleri olan orta-ağır astım hastalarında, 12 hafta boyunca kortikosteroidlere ek olarak, hava yolu eozinofillerini azaltmış ve klinik ve fizyolojik parametreleri düzeltmiştir.<sup>366</sup>

Ancak şimdiye kadar NP'li KRS'de CRTH2 antagonistleri hakkında hiçbir veri yayınlanmamış olsa da etki mekanizmalarına dayanarak, şiddetli eozinofilik ve/veya kortikosteroid dirençli astım ve NP'li KRS içeren farklı klinik tablolara rağmen, bu küçük moleküllerin tip 2 hastalığı olan hastalarda klinik potansiyeli olabileceğini varsaymak mantıklıdır. Gelecekteki çalışmalar CRTH2 antagonistleri veya kortikosteroidlere ek olarak LTRA veya biyolojiklerle kombinasyonlar hakkında kanıt sağlamalıdır.<sup>367</sup>

#### 6.1.31.15. Bakteriyofajlar ve antibiyofilm ajanlar

Antibiyotik tedavisi etkili olmayacağından veya organizmaların direncine neden olabileceğinden, *S. aureus*'a ve burun ve paranazal sinüslerdeki diğer mikroorganizmalara karşı alternatif tedavi stratejileri daha faydalı olabilir. Teorik olarak, bakteriyofaj olarak adlandırılan organizmaları hedefleyen ve öldüren virüslerin, çoklu ilaç dirençli *S. aureus*'u öldürmesi dahi hedeflenmiştir.<sup>368</sup> Ek olarak, bir bakteriyofaj grubu in vitro biyofilm oluşumunu azaltabilir.<sup>369,370</sup> Bu yaklaşım, Bakteriyel büyüme, sağkalım ve patogenez için gerekli demir metabolizması hedeflenerek uygulanabilir.<sup>371</sup> Nazal polip mukozasının kullanıldığı bir ex vivo deneyde, *S. aureus*-bakteriyofajın doğal olarak oluşan nazal *S. aureus*'u öldürebildiği ve *S. aureus* nedenli IL-5 sentezini azaltabildiği gösterilmiştir.<sup>372</sup> Bununla birlikte, insan hava yolu hastalığında henüz klinik çalışma yapılmamıştır, ancak önce potansiyel güvenilirlik konularının ele alınması gerekmektedir.

*Gebelik sırasında, KRS tedavisi için nazal kortikosteroid spreylere devam edilmesi tavsiye edilmektedir.*

#### 6.1.32. Gebelik sırasında KRS tedavisi

##### 6.1.32.1. Kanıtların özeti

Gebelik sırasında KRS tedavisini değerlendiren yakın tarihli bir sistematik derlemede düzey 1, 2 veya 3 çalışma bulunmamıştır.<sup>373</sup> Bir uzmanlar paneli bir dizi öneri formüle etmiştir. Budesonid, flutikazon ve mometazon gibi modern nazal kortikosteroidlerin gebelik sırasında KRS tedavisinde önerilen dozlarda kullanımı güvenli olduğu için nazal kortikosteroid kullanımına devam edilmesi önerilmiştir. Budesonid irrigasyonlarının veya kortikosteroid burun damlalarının reçetesiz kullanılması önerilmez. Gebelik sırasında astım hastalarında inhale kortikosteroidlerin güvenli olduğuna dair oldukça güçlü kanıtlar vardır. Budesonid gebelik kategorisi B'dir ve güvenilirlik verileri vardır.<sup>374</sup> Yeni nesil spreylere sistemik emilimi ihmal edilebilir düzeydedir ve kullanımı güvenli olabilir, ancak gebelik sırasında bu ilaçların istenmeyen risklerle ilişkili olmadığına dair kanıtlar yoktur.

Panelde, ilk üç aylık dönemden sonra kısa ataklarda oral kortikosteroidlerin güvenli olabileceği sonucuna varılmıştır. Özellikle astım alevlenmesine neden olan KRS vakalarında kullanımı önerilmektedir. Hastanın kadın doğum uzmanına danışılması önerilmektedir. Astımla ilgili literatüre göre, oral kortikosteroid kullanımının, bebeklerde yarı damaklı ya da yarı damaksız yarı dudak riski, yüksek preeklampsi insidansı ve hem erken doğum hem de düşük doğum ağırlığıyla ilişkili olabileceği beklenmektedir. Ayrıca oral kortikosteroidler hiperglisemiye neden

olarak diyabete yol açabilir veya diyabeti kötüleştirebilir, bu da ek maternal-fetal risklere neden olabilir. Uzun süre kortikosteroid tedavisi düşünülen hastalara önceden diyabet testi yapılmalıdır. İlk trimester kullanımı potansiyel teratojenisite riski taşır. Oral kortikosteroidlerin kullanım riskleri, tedavi edilmemiş astım risklerinden daha ağır basar, ancak bu gerekçe KRS'de daha azdır ve kliniğe göre karar verilmelidir. Oral kortikosteroidlerin emziren anneler için uygun olduğu düşünülmektedir.

Panel, ABRS veya KRS'nin akut alevlenmesi için fetüse zarar vermeyen oral antibiyotiklerin kullanılmasını önermiştir. Penisilin ve sefalosporin en güvenli sınıflardır ve endoskopik muayenede pürülan bulgular olduğunda verilebilir. Tetrasiklinler, aminoglikozitler, trimetoprim-sülfametaksazol ve florokinolonlar veya uzun süreli makrolid veya doksisisiklin gibi fetüsü risk altına sokan antibiyotikler, gebelikte sırasında kullanılmamalıdır.

Panel, KRS'de antilökotrienlerin etkililiğinin düşük olduğunu dair kanıt nedeniyle gebelik sırasında KRS'nin tedavisine yönelik antilökotrienlerden uzak durmayı önermektedir. Bununla birlikte, özellikle daha önceden yanıt alınmış hastalarda montelukast gebelik sırasında inatçı astım için devam edebilir veya başlatılabilir. Ayrıca, oral dekonjestanlardan ve sedatif, antikolinergik özellikleri göz önüne alındığında birinci kuşak antihistaminiklerden kaçınılmasını da önermektedir. Alerjen immünoterapisinin de gebelik sırasında güvenle devam edebileceği vurgulanmaktadır. Ancak gebelik sırasında immünoterapi başlatılmamalı ya da artırılmamalıdır. AAHYH için aspirin tedavisi gebelik sırasında kesilmelidir.

### 6.1.32.2. Sonuç

Gebelik sırasında rinosinüzit yönetimi için uzman panel önerileri arasında; KRS bakımı için sürekli nazal kortikosteroid spreyleri, akut rinosinüzit ve KRS alevlenmeleri için gebelikte güvenli antibiyotiklerin kullanılması ve AAHYH için aspirin duyarısızlaştırılmasının durdurulması yer almaktadır.

## 6.2. Cerrahi tedavi

### 6.2.1 Primer endoskopik cerrahi

#### 6.2.1.1 Preoperatif BT - operasyon öncesi BT zamanlaması önemli mi?

Bugüne kadar, mevcut Amerikan Radyoloji Koleji (ACR) uygunluk kriterleri KRS tanısında tercih edilen görüntüleme yöntemi olarak kontrastsız BT taramasını tanımlasa da, EPOS ve diğer kılavuzların önceki versiyonları zamanlama konusunda net bir yönlendirme yapmamaktadır.<sup>3</sup> BT, KRS hastaları için tanınal çalışmanın bir parçası olarak yapılmış olabilir veya olmayabilir; endoskopik bulguların tanıyı doğruladığı kişiler için ilk başvuruda mukosel gibi olağan dışı durumlar açısından endişe olmadığı sürece BT, cerrahi müdahalenin planlandığı döneme kadar ertelenebilir.<sup>375</sup>

C	Kribriiform niş – derinlik ve asimetri değerlendirilmeli
L	Lamine papiracea – dehians açısından değerlendirilir
O	(Onodi) sfenoetmoidal hücreler
S	Sfenoid sinüs – optik sinir ve karotis arteri örten kemiğin dehiansı açısından incelenir
E	Etmoid arterler – anterior ve posterior etmoid arterin kafa tabanına göre konumu değerlendirilmelidir

### BT hem hastalığın varlığını hem de kapsamını saptamak için, ameliyat öncesi zorunludur.

BT hem hastalığın varlığını, hem kapsamını saptamak, hem de herhangi bir anatomik komplikasyon riskine yatkın olabilen özellikleri tanımlamak için ameliyat öncesi dönemde zorunludur. Anatomiye tam olarak değerlendirmek için multiplanar görüntüler gereklidir. Preoperatif BT'yi sistematik olarak yorumlamayı kolaylaştırmak için bir dizi sistem yayınlanmıştır; CLOSE sistemi yaygın olarak kullanılmaktadır.<sup>376</sup>

### Bir cerrahi işlem yapılmadığı sürece, ara dönem BT görüntülemeyi tekrarlamak gerekli değildir.

Daha erken bir zamanda BT çekildiyse, ara dönemde hiçbir cerrahi işlem yapılmadığı sürece, BT görüntülemeyi tekrarlamak gerekmemektedir. Bugüne kadar sadece bir çalışma bunu değerlendirmiştir; Huang ve ark. ESC öncesi medyan 782 günlük arayla tekrarlanan görüntüleme yapılan 56 hasta belirlemiştir. Lund-Mackay skoru kullanılarak ölçülen hastalığın radyolojik boyutunda anlamlı bir fark yoktu ve BT tekrarı önerilen cerrahinin boyutunu değiştirmemiştir.

#### 6.2.1.2. Preoperatif ilaç tedavisi – Cerrahi alanı ve sonucunu optimize etmek için neleri içermelidir?

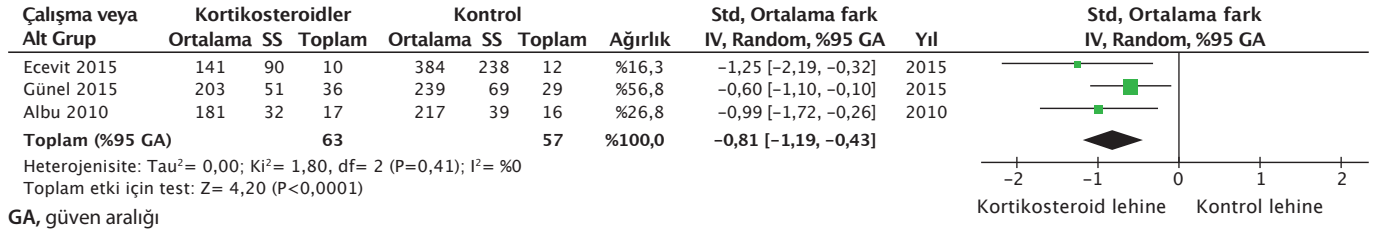
Sinüs cerrahisi sırasında aşırı kanama ameliyat süresinde, ameliyatın zorluğunda ve olası ciddi komplikasyonlarda artışa neden olabilir. FESC sırasındaki kanama kan kaybı miktarı ölçülerek değerlendirilir, bu oldukça ilkel bir yöntem olmasına rağmen, cerrah cerrahi alanın kalitesini ve cerrahi süresini değerlendirir.

Endoskopik sinus cerrahisi için fark gösteren çalışmalar olmasa da kanamayı azaltma yöntemleri, antikoagülanlar ve/veya aspirin/ NSAİİ'ler gibi kanamaya neden olabilecek ilaçların preoperatif dönemde kesilmesidir. Ancak tonsillektomi ameliyat sonrası postoperatif kanama nedeniyle hastanın tekrar ameliyat olmasına ilişkin bir meta analizde, aspirin kullanan grupta 7,2 kat artmış kanama riski gösterilmiştir.<sup>377</sup>

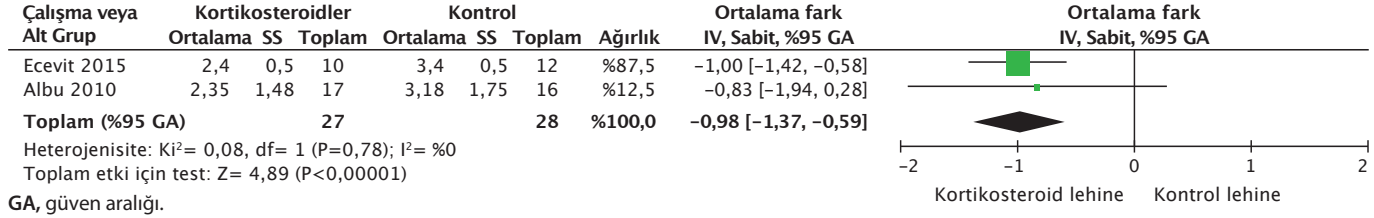
#### 6.2.1.2.1. Kortikosteroidler

Artmış inflamasyonun ameliyat sırasında kanama miktarını arttırdığı gösterilmiştir.<sup>378</sup> Preoperatif kortikosteroid kullanımı cerrahi alanın, ameliyat süresinin ve ameliyat süresinin kalitesini artırır. Dört ÇKPKÇ'de cerrahi sırasında kortikosteroidlerin etkisi değerlendirilmiştir (Tablo 6.2.1.1.).<sup>124,379-381</sup> Bu çalışmalardan ikisinde ameliyattan 5-15 gün önce sistemik kortikosteroidler kullanılmıştır.<sup>124,379</sup> Bir çalışmada sistemik kortikosteroidler cerrahiden beş gün önce ve dokuz gün sonra kullanılmış<sup>381</sup> ve birinde de kortikosteroid içeren nazal sprey ameliyattan önce dört hafta boyunca kullanılmıştır.<sup>380</sup> Tüm çalışmalarda cerrahi kan kaybı değerlendirilmiştir. Bir çalışmada standart sapmalar bildirilmemiştir<sup>381</sup> ve birinde de kan kaybı hesaplanmamıştır. Üç çalışma,<sup>124,379,380</sup> kanama miktarında anlamlı fakat oldukça küçük bir miktarda, ortalama 54 ml (GA -100 - -7), azalma gösteren bir meta analizde birleştirilebilirdi. Anlamlı bir heterojenlik (I2 %74) nedeniyle veriler SOF olarak verilmiştir (SOF -0.81 (GA -1,19 - -0,43), üç çalışma, 120 hasta) (Şekil 6.2.1.1.).

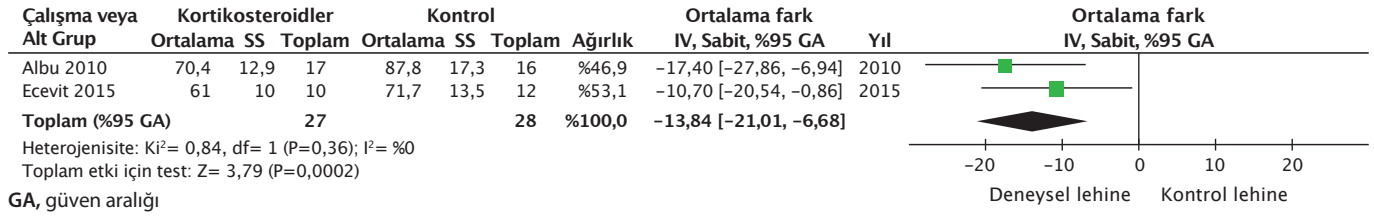
Şekil 6.2.1.1. Cerrahi kan kaybında preoperatif plaseboya karşı kortikosteroid kullanımının etkisi.



Şekil 6.2.1.2. Cerrahi alan kalitesinde perioperatif plaseboya karşı kortikosteroid kullanımının etkisi.



Şekil 6.2.1.3. Cerrahi süresinde preoperatif plaseboya karşı kortikosteroid kullanımının etkisi.



Cerrahi alan kalitesini Boezaart ölçeği (0-5)<sup>382</sup> kullanarak değerlendiren iki çalışma<sup>124,380</sup> bir meta analizde birleştirilebilmiştir. Preoperatif kortikosteroid kullanımının cerrahi alanın kalitesi üzerinde anlamlı bir etkisi olduğunu göstermiştir. (OF -0,98 (GA -1,37 - -0,059, iki çalışma, 55 hasta) (Şekil 6.2.1.2.).

Son olarak, kortikosteroidlerin cerrahi süresi üzerine etkisini değerlendiren dört çalışmanın ikisinden veriler bir araya getirilmiştir.<sup>124,380</sup> Kortikosteroidler ameliyat süresinde yaklaşık 14 dakikalık anlamlı bir azalmaya neden olmuştur (OF -13,84 GA -21,02 - -6,68, 2 çalışma, 55 hasta) (Şekil 6.2.1.3.).

Dört haftalık lokal kortikosteroid veya 15 günlük sistemik kortikosteroid arasında bir fark yok gibi görünmesi ilginçtir. Sistemik kortikosteroidlerin lokal kortikosteroidlerle birlikte mi yoksa ayrı olarak mı verildiği her zaman açık değildir. Lokal steroidlerden sonra sistemik kortikosteroid veren Ecevit'in çalışması<sup>124</sup> başarısız olmuş, ancak sonrasında lokal kortikosteroidlere devam edilip edilmediği belirtilmemiştir.

Sonuç olarak, perioperatif kortikosteroid kullanımı kan kaybı ve operasyon süresini azaltır ve cerrahi alan kalitesini artırır. Nazal kortikosteroidlerle yapılan bir çalışmada ve sistemik kortikosteroidlerle yapılan üç çalışmada bu etkinin ortaya çıktığı gösterilmiştir.

Nazal kortikosteroidlere ek olarak verilen sistemik kortikosteroidlerin ilave bir etkisinin olup olmadığı belirsizdir. EPOS yönlendirme grubu endoskopik sinus cerrahisinden önce (nazal) kortikosteroidlerin kullanılmasını önermektedir.

Cerrahi alanı ve sonucu iyileştirdiği gösterilen başka bir ilaç yoktur. Antibiyotikler yararlı değildir (ayrıca bkz. 6.1.1.)

Peroperatif olarak cerrahi alanı iyileştirmek için bazı önlemler alınabilir. Bunların gözden geçirilmesi için lütfen 6.2.4'e bakınız.

### 6.2.1.3. Cerrahi endikasyonları – ne zaman cerrahi uygulayacağımıza yönelik elimizde ne gibi kanıtlar var?

Endoskopik cerrahi ilk ortaya çıktığından beri sinüs cerrahisinin sadece primer medikal tedaviye dirençli sinüs hastalığı olan hastalar için düşünülmesi gerektiği prensibi savunulmaktadır.<sup>383</sup> Ancak yeterli medikal tedaviyi nelerin oluşturduğu (hem terapötik sınıflamanın hem de verilmiş biçimlerinin ve süresinin), hastanın tedaviye uyumunun önemi ve bu yaklaşımın başarısızlığının nasıl belirleneceği net değildir. Bunun nedeni, muhtemelen Kuzey Amerika ve Avrupa'da hem eyaletler hem de ülkeler arasında cerrahi tedavi oranlarındaki farklılıklardır. ABD'de, 2015 yılında her 1.000 kişide en yüksek (1,8) ve en düşük oranlar (0,5) arasında dört kat bir farkla ortalama düzeltilmiş oran 0,94 olarak bulunmuştur.<sup>384</sup> Birleşik Krallık'ta ortalama düzeltilmiş oran neredeyse bunun yarısıdır; 1.000 kişi başına en yüksek ile en düşük bölgeler arasında beş kat bir farkla 0,53'tür (<https://www.england.nhs.uk/rightcare/products/atlas/>). Yıllık ortalama düzeltilmiş oranlar, Kanada Alberta'da 0,33/1.000<sup>385</sup> ve Finlandiya'da<sup>386</sup> ülke çapında yıllık ESC oranı 1.000 kişi başına 0,71'dir, ancak oranlar arasında oldukça yüksek bir fark vardır. Finlandiya'da farklı bölge hastanelerindeki oranlar 0,25/1.000 (%95 GA, 0,18-0,32) ile 1,15/1.000 (%95 GA, 1,09-1,21) arasında değişmektedir. Kanada'da yapılan bir çalışmada, sağlık durumu alanları için ortalama uç oran 6,9'dur ve en yüksek ve en düşük bölgeler arasında yedi kat farkı göstermektedir. Genel olarak, düşen KRS tanı oranlarına rağmen girişim oranlarında ilerleyici artış<sup>387</sup> ve uygulanan sinüs

Tablo 6.2.1.1. Preoperatif kortikosteroidlerin sinüs cerrahisine etkisi.

Çalışma	Yöntemler	Katılımcılar	Girişimler	Sonuçlar	Bulgular
Ecevit 2015 <sup>124</sup>	ÇKPKÇ	FESC uygulanan 23 NP'li KRS hastası (22'si değerlendirilmiştir)	• 7 gün, günde bir kez 60 mg prednizolon, ardından gün aşırı, 10 mg prednizolon, 8-10 gün, preoperatif • 7 gün günde bir kez, ardından 8-10 gün gün aşırı plasebo, preoperatif	• Kan kaybı (ml) • Cerrahi alan kalitesi (Boezaart, 0-5) • Operasyon süresi • Hastanede yatış süresi	Plaseboya karşı topikal kortikoid tedavisi aşağıdaki anlamlı sonuçlara yol açmıştır: • Kan kaybında azalma • Cerrahi alan kalitesinde artış • Operasyon süresinde azalma • Hastanede yatış
Gunel 2015 <sup>379</sup>	ÇKPKÇ	FESC uygulanan 65 NP'li KRS hastası	• 2 gün, günde bir kez oral prednizolon (1 mg/kg), sonra 10 gün azaltarak kesme (n=36), preoperatif • 2 gün, günde bir kez plasebo ve sonra 10 gün azaltarak kesme (n=29), preoperatif	• Kan kaybı (ml) • Cerrahi alan kalitesi (GAÖ)	Plaseboya karşı topikal kortikoid tedavisi aşağıdaki sonuca yol açmıştır: • Kan kaybı ya da cerrahi alan kalitesinde fark yok
Albu 2010 <sup>380</sup>	ÇKPKÇ	FESC uygulanan 70 KRS hastası (33 NP'li KRS)	• 4 hafta günde iki kez 200 mcg mometazon nazal sprey (n=35), preoperatif • 4 hafta günde iki kez plasebo nazal sprey (n=35), preoperatif	• Kan kaybı (ml) • Cerrahi alan kalitesi (Boezaart, 0-5) • Operasyon süresi	Plaseboya karşı topikal kortikoid tedavisi aşağıdaki anlamlı sonuçlara yol açmıştır: • Kan kaybında azalma • Cerrahi alan kalitesinde artış • Operasyon süresinde azalma
Wright 2007 <sup>381</sup>	ÇKPKÇ	FESC uygulanan 26 NP'li KRS hastası	*5 gün günde bir kez 30 mg oral prednizolon, preoperatif, ve sonra 9 gün günde bir kez 30 mg (n=11), preoperatif * Plasebo 5 gün günde bir kez, preoperatif, ve sonra 9 gün (n=15) preoperatif	• Kan kaybı (ml) • Operasyon süresi	Plaseboya karşı topikal kortikoid tedavisi kan kaybı ya da cerrahi alan kalitesinde farka yol açmamıştır

ÇKPKÇ, çift kör, plasebo kontrollü çalışma; NP'li KRS, nazal polipli kronik rinosinüzit; GAÖ, görsel analog ölçek; FESC, fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi.

prosedürlerinde sayıca artış mevcuttur. Hastalık prevalansındaki coğrafi farklılık, sağlık hizmetlerine erişim ve çeşitli hasta tercihleri bazı değişkenlikleri açıklayabilir, ancak her birinde düşük değişiklik alanlarının hemen yakınında yüksek değişkenlikteki çalışma alanları bulunmuştur. Son zamanlarda yapılan bir çalışma, KRS polip varlığına göre sınıflandığında da farklılığın devam ettiğini göstermektedir.<sup>388</sup>

*Yeterli medikal tedaviyi nelerin oluşturduğu (hem terapötik sınıflama hem de uygulama biçimleri ve süresi), hastanın tedaviye uyumunun önemi ve bu yaklaşımın başarısızlığının nasıl belirleneceği net değildir.*

Literatürde cerrahi endikasyonları standardize etmek üzere yapılmış birkaç çalışma vardır. ESC'lerin sonuçlarını inceleyen çalışmaların sistematik derlemesinde beş yıl içinde yayınlanmış<sup>387</sup> çalışma tespit edilmiştir. Bununla birlikte, sadece %21'inde cerrahi girişimden önce medikal tedavi kullanıldığı bildirilmiştir.<sup>389</sup> Bildirilen medikal tedaviler çalışmaların %91'inde topikal intranasal steroidler (ortalama süre 8 hafta), %61'inde sistemik kortikosteroidler (18 gün), %89'unda oral antibiyotikler (23 gün), %39'unda tuzlu su irrigasyonu ve %11'inde oral antihistaminiklerdir.

*Cerrahinin amacı hastanın şikayetlerinin şiddetini iyileştirmek olduğu için komplikasyon gelişebilecek ve komplikasyonlu hastalar hariç, sadece semptomatik hastalarda ameliyat kararı verilmelidir.*

Hastanın cerrahi kararını etkileyen faktörleri (demografik özellikler, klinik bulgular, sosyal destek ve kişilik tipi dahil) değerlendiren bir çalışma, sadece Sinonazal Sonuç Testi (SNOT)-22 ile ölçülen preoperatif semptom şiddetini, cerrahi girişim tercihi açısından tahmin faktörü olarak bulmuştur.<sup>390</sup> Ameliyat öncesi semptom skorları, ameliyat sonrası iyileşme ve semptom skorlarında klinik olarak anlamlı bir değişim elde etme olasılığı açısından tahmin faktörüdür.<sup>84,391</sup> Ayrıca, semptom skorlarında ameliyat sonrası değişiklikler de revizyon cerrahisi ihtiyacı açısından tahmin faktörü olabilmektedir.<sup>392</sup>

Daha önce de belirtildiği gibi BT, cerrahi planlama için sinüs cerrahisi yapmadan önce zorunlu olarak kabul edilir. Bununla birlikte, ameliyat edilen hastaların görece yüksek bir oranında Lund-Mackay skoru kullanılarak BT skorları ölçülür, normal nüfus aralığında; 2006'da Birleşik Krallık'ta cerrahi açıdan karşılaştırma yapılan 87 farklı hastanede sinüs cerrahisi yapılan 3.128 hastayı inceleyen prospektif bir çalışmada,<sup>393</sup> NP'siz KRS hastalarının %35'inde ve NP'li KRS hastalarının %8'inde LMS ≤ 4 bulunmuştur. Preoperatif LMS ile yaşam kalitesi ölçümleri arasında zayıf bir korelasyon vardır,<sup>394</sup> yine de BT'de en azından bazı hastalık bulgularına ait kanıt beklenirdi. Rudmik ve ark. tarafından BT'de düşük evreli KRS (LMS1-3) bulguları olan hastalarla yapılan küçük bir çalışmada, YK'deki iyileşmeler daha yaygın hastalığı olanlarla benzer bulunmuştur.<sup>395</sup> Balon ile sinüs dilatasyonu geçiren hastalarda hastalığın şiddetini değerlendiren 2017'de yayınlanmış bir çalışmada, balon sinüs dilatasyonu geçirenlerin %57'sinde LMS ≤4 iken, tüm çalışma kohortunun %19'unda hiçbir sinüste opaklaşma veya mukozal kalınlaşma yoktur. Düşük evreli hastalarda yapılan bu çalışmanın aksine sinüs hastalığı kanıtı olmayan (LMS=0) hastalarda yapılan balon dilatasyon ile ilgili randomize klinik çalışmada, cerrahi, YK veya baş ağrısı şiddetindeki iyileşme açısından sahte operasyon uygulanan gruptan daha iyi bulunmamıştır.<sup>396</sup>

Sinüs cerrahisi endikasyonlarına ilişkin eski bir makale, sinüs cerrahisi endikasyonunu "Hastanın uygun hikayesi, uygun fizik muayene bulguları ve uygun BT bulguları varsa, endoskopik sinüs cerrahisi tipik olarak endikedir ve faydalı olacaktır." olarak özetlemiştir.<sup>383</sup> Yayınlanmasını takiben 25 yıl içinde, bu tanımı daha da geliştirecek çok az şey olmuştur. Kanıta dayalı olarak cerrahi endikasyonları tanımlama girişiminde Rudmik iki tur modifiye Delphi sıralama sürecini yüz yüze görüşmeyle tamamlamış, KRS'de uzman 10 kişinin bulunduğu uluslararası, multidisipliner bir panel ile RAND/UCLA uygunluk metodolojisini kullanmıştır.<sup>397</sup> Her biri nazal polipli ve nazal polipsiz KRS için 312 senaryo içeren toplam 624 klinik senaryo sıralanmıştır. Komplike olmamış nazal polipli yetişkin hastalar için BT'de Lund-Mackay skoru  $\geq 1$  olduğunda ve minimum olarak kısa süreli sistemik kortikosteroid artı en az 8 haftalık topikal intranasal kortikosteroid kullanımından sonra tedavi sonrası toplam SNOT-22 skoru  $\geq 20$  ise, ESC uygun şekilde önerilebilir. Komplike olmamış nazal polipsiz yetişkin hastalar için BT'de Lund-Mackay skoru  $\geq 1$  olduğunda ve minimum olarak en az 8 hafta topikal intranasal kortikosteroid artı kısa süreli geniş spektrumlu/kültüre dayalı sistemik antibiyotik veya uzun süreli düşük doz anti-inflamatuar etkili sistemik antibiyotik kullanımından sonra, tedavi sonrası toplam SNOT-22 skoru  $\geq 20$  ise, ESC uygun şekilde önerilebilir. Bu kriterler, minimum eşik olarak belirlenmiştir ve kriterleri karşılayan tüm hastalar ameliyat olmalı denilmemiştir, ancak uygulama gereksiz cerrahi ve pratikteki farklılıkları azaltmalıydı. Sonraki bir çalışmada, çok merkezli kohorta alınan hastalara geriye dönük olarak bu kriterler uygulanmış ve ameliyat durumu 'uygunsuz' kabul edilen hastaların yaşam kalitesinde daha az iyileşme bildirilmiştir.<sup>398</sup>

Yüksek kaliteli düzey 1 kanıta dayanarak<sup>399,400</sup> intranasal kortikosteroidler ve tuzlu su irigasyonu kuvvetle önerildiği için, kılavuzlar ameliyat önermeden önce kullanımı tavsiye etme konusunda tutarlıdır. Bunun aksine, literatürdeki çelişkili kanıtlar<sup>297,397,401</sup> ve yan etkiler açısından endişeleri nedeniyle, uluslararası kılavuzlarda uzun süreli antibiyotiklerin ve oral steroidlerin yeterli medikal tedavi kısmına dahil edililmeyeceği konusunda fikir birliği yoktur.

#### 6.2.1.4. Cerrahinin başarısını öngörme

Brooks ve ark. prospektif gözlemsel bir kohort çalışmasında, Lund-McKay CT skorunun (LMS) medikal tedaviye dirençli erişkin hastalarda (n=665) ameliyat sonrası YK sonuçlarına ilişkin tahmin faktörü olup olmadığını araştırmıştır.<sup>402</sup> Preoperatif BT skorları ile preoperatif ve postoperatif SNOT-22 skorları arasında, YK anketinin ektranazal ve rinolojik alt alanlarında anlamlı bir ilişki gösterilmiştir. Perioperatif en düşük LMS çeyrek dilimindeki hastalarda, 12. ayda SNOT-22 skorlarında en düşük ortalama değişimi göstermiştir (16,8 puan; %95 güven aralığı [GA], 12,2-21,3). Perioperatif LMS skorunda en düşük ikinci ve üçüncü çeyrek dilimdeki hastalarda, 12. ayda SNOT-22 skorlarında sırasıyla, 21,1 puan (%95 GA, 16,7-25,4) ve 23,1 puan (%95 GA, 18,3-27,9) ortalama değişim görülmüştür. Perioperatif en yüksek LMS çeyrek dilimindeki hastalarda FESC sonrasında SNOT-22 skorlarında en büyük iyileşme görülmüştür (29,9 puan; %95 GA, 24,9-34,8). En yüksek ve en düşük preoperatif LMS çeyrek dilimleri arasında 12.

aydaki YK değişim farkı 13,1 puandı (%95 GA, 6,0-20,2;  $p < 0,001$ ). Bu çalışmanın önemli kısıtlılığı yapılmış olduğu yerdir; büyük bir üçüncü basamak kulak burun boğaz hastanesinde yapıldığı için daha geniş bir hasta kitlesine aktarılamamasıdır.

Lal ve ark. ESC yapılan 146 erişkin hastada geriye dönük olarak endoskopik sinüs cerrahisi (ESC) sonuçlarını öngörebilecek durumları; klinik ve endotipik özellikler, BT, histopatoloji ve SNOT-22 yardımıyla belirlemeye çalışmıştır.<sup>403</sup> NP'siz KRS'nin şiddet derecelerini orta şiddette (küme D) - şiddetli (küme A) şeklinde kümeler halinde ayırt edebilmişlerdir (ikincisi dört alanda da yüksek puanlıdır). Astım yükü ve eozinofili C kümesinde anlamlı olarak daha yüksekti ( $p=0,03$ ) ve ESC'den üç ay sonra, tüm gruplar anlamlı derecede iyileşti ( $p < 0,0001$ ). Altıncı ayda, C kümesindeki hastalarda kötüleşme eğilimi görülmüştür.

Soler ve ark. KRS'li 690 hastada yapılan prospektif, gözlemsel çok merkezli bir çalışmada, üç sık görülen klinik değışkene göre hasta kümeleri tespit etmeye çalışmıştır.<sup>404</sup> SNOT-22 başlangıçta ve devam eden tıbbi tedaviden veya cerrahi tedaviden (hasta tercihlerine göre) 18 ay sonra yapılmıştır. Hastaların %42'si (289/690) önceden sinüs cerrahisi geçirmiştir ve alerji (%25, 172/690), astım (%37, 255/690) ve nazal polip (%37, 254/690) gibi komorbiditeler sık olarak bulunmuştur. Medikal veya cerrahi tedaviden sonra, her bir YK ölçümü için klinik olarak önemli farkı (MCID) sağlamaya ilişkin faktörleri değerlendirmek için başlangıç değeri ve takip süresi kontrol edilerek, lojistik regresyon uygulanmıştır. Üç değışkenin, hastaları ayırt edebildiği gösterilmiştir: Preoperatif SNOT-22 skoru, yaş ve üretkenlik kaybı. Ancak ameliyatın boyutu, tedavi eden cerrahinin kriterine bırakılmıştır ve bu durum cerrahinin değışen boyutlarının potansiyel etkileri hakkında sonuç elde edilmesine izin vermemektedir.

Hopkins ve ark.<sup>393</sup> riske göre düzeltilmiş sonuçları belirlemek için yapılan benzer bir regresyon kullanarak, sinüs cerrahisi geçiren 3.128 hastayı içeren prospektif kohortta, preoperatif SNOT-22 skorunun postoperatif SNOT-22 açısından güçlü bir tahmin faktörü olduğunu bulmuştur, preoperatif skorları daha yüksek olanlarda semptom skorlarında daha çok düşme olsa da, postoperatif skorları yine yüksek kalmıştır. Yaşlı hastalarda daha fazla iyileşme sağlanmışken, astımı olan hastalarda iyileşme daha azdır. Erkek hastalarda tüm zaman dilimlerinde daha düşük puanlar görülmekle birlikte, genel semptom iyileşme miktarında cinsiyete göre bir fark bulunmamıştır.

Yakın zamanda, bir sistematik derleme ve meta regresyon analizi içeren bir meta-analizde 3.048 hastadaki SNOT-22 skorlarında iyileşmeyle anlamlı korelasyon gösteren değışkenler tespit edilmiştir.<sup>405</sup> İleri yaş, astım, önceki ESC ve yüksek preoperatif SNOT-22 skoru. Başlangıçtaki daha yüksek SNOT-22'nin ameliyattan sonra azalma olasılığı daha yüksektir. Bu ilişki preoperatif SNOT-22 skoru daha yüksek olan yaşlı hastalar için de geçerlidir. Mevcut sigara kullanım durumu ve takip süresi daha kötü SNOT-22 sonuçlarıyla bağıntılı bulunmuştur.

Özetle, preoperatif semptom skorları daha yüksek olanlarda tutarlı bir şekilde semptom skorlarında daha çok düzelleme gerçekleştiği görülmüştür, ve preoperatif semptom skoru cerrahi başarı açısından en iyi tahmin faktörü olarak gösterilmektedir.

*Preoperatif semptom skorları daha yüksek olanlarda tutarlı bir şekilde semptom skorlarında daha çok düzelme gerçekleştiği görülmüştür, ve preoperatif semptom skoru cerrahi başarı açısından en iyi tahmin faktörü olarak gösterilmektedir.*

#### **6.2.1.5. Hastalığın süresi ile ilgili cerrahinin zamanlaması – bu, sonucu etkiler mi?**

Cerrahi zamanlamanın sonuçlar üzerine etkisini değerlendirmek için hem Birleşik Krallık'taki KRS cerrahisi üzerine yapılmış prospektif çalışmaların raporları hem de elektronik veriler Hopkins ve ark. tarafından analiz edilmiştir.<sup>406</sup> Hastalar KRS için ilk cerrahi girişim öncesindeki KRS süresine göre sınıflandırılmıştır. Üç grup hasta kohortu tanımlanmıştır: Erken kohort - 12 aydan az; orta kohort - 12-60 ay; geç kohort - 60 aydan fazla süredir semptomları olanlar. Birleşik Krallık verilerinde primer cerrahi yapılan 1.493 hasta tespit edilmiştir; hastaların %11,5'i erken grupta, %50,2'si orta grupta ve %38,2'si geç gruptadır. Erken gruptaki hastalarda sadece semptom skorlarında iyileşme sağlanmamış, semptomlardaki bu iyileşme beş yıldan uzun süre korunmuştur. Beşinci yılda, orta (%57,3) veya geç (%53,0) gruplara oranla, erken gruptaki hastaların büyük çoğunluğu başlangıca göre klinik olarak anlamlı iyileşme göstermiştir (%71,5). Klinik Uygulama Araştırması Veri Bağlantısı'nda semptomatik iyileşme için sağlık hizmetleri kullanımına bakıldığında (daha sık sağlık birimi ziyaretlerinin ve reçete yazım sıklığının cerrahiden daha kötü sonuç alındığını gösterdiği varsayılarak), benzer bir patern bulunmuştur. Erken cerrahi uygulanan hastalar, orta ve geç kohortlara göre, ameliyattan sonraki her yıl aile hekimlerini daha az sıklıkta görmüş ve daha az reçeteli ilaç almıştır. Bu sonuçların benzeri ABD kaynaklı Marketscan elektronik veri setinde de saptanmıştır.<sup>407</sup>

Belki bir bütün olarak toplum açısından daha büyük önem taşıması nedeniyle, ESC'nin sonradan astım gelişimi üzerindeki etkisi analiz edilmiştir. Hem Birleşik Krallık hem de ABD verileri kullanılarak ESC'nin cerrahi sonrası yeni gelişen astım insidansında bir azalmayla ilişkili olduğu ve azalmanın erken cerrahi geçirenlerde en fazla olduğu saptanmıştır.<sup>408</sup>

Daha sonra diğer gruplar cerrahi zamanlamanın etkisini incelemiştir. İsveç'te yapılan prospektif bir çalışmada, 12 aydan daha az süreli sinüs hastalığı olanların ESC'den daha fazla fayda gördüğü saptanmıştır.<sup>409</sup> Buna karşılık ABD'de yapılan çok merkezli bir kohort çalışmasında, YK'deki iyileşmelerin preoperatif semptom süresi daha uzun olanlarda daha fazla olduğu bulunmuştur. En son yayınlanan bir çalışmada cerrahiye bekleme sürelerinin etkisini değerlendirilmiş, ve uzun bekleme sürelerinin olumsuz sonuçlarla ilişkili olduğunu bulunmuştur.<sup>410</sup>

Cerrahinin zamanlaması daha önce randomize bir çalışmada değerlendirilmemesine rağmen, literatürde girişim yapmak için uzun gecikmelerin semptom iyileşmesine olumsuz etkileri olduğunu gösteren artan sayıda kanıt vardır ve mekanizması henüz net değildir. Topikal tedavilerin sinüslere erişimini kolaylaştırarak mukozanın geri dönüşsüz remodelling sürecini engellemesi ve tip 2 inflamatuvar yanıtta azalma sağlama, cerrahinin hastalığın seyrini değiştirebilen olası faydalarıdır.

*Literatürde girişim yapmak için uzun gecikmelerin semptom iyileşmesine olumsuz etkileri olduğunu gösteren giderek artan sayıda kanıt vardır.*

#### **6.2.1.6. Cerrahi prosedürün tipi veya boyutu klinik sonuçları etkiler mi?**

1980'lerde başladığı dönemden beri cerrahi prosedürün boyutunu tanımlamak için FESC'ye birçok akronim uygulandı. İlk olarak 1996'da bildirilen minimal invaziv sinüs tekniği (MIST) günümüzde hala bazıları tarafından savunulan ve şiddetli hastalığı olan hastalara bile uygulanabilecek alttaki sinüslerin basit ventilasyonunu içeren konservatif bir yaklaşımdır,<sup>411,412</sup> ancak MIST kullanımı için KRS'nin daha az agresif endotipleri olan hastaların seçilmesi daha uygun olacaktır. MIST'nin literatürdeki önemli savunucusu ABD Massachusetts'te 2003 yılında MIST uygulanan 85 hastadan oluşan bir olgu serisini ilk yayınlayan Peter Catalano'dur.<sup>413</sup> Bu olgu serisi eşit oranda kadın/erkek cinsiyet dağılımına rağmen, dört ile 81 yaş arasında farklı bir yaş aralığı içermiştir. Kronik Sinüzit Anketi (KSS) kullanılarak, hastalar ortalama iki yıl takip edilmiştir. Ortalama KSS ilaç skorunda %30 iyileşme ve ortalama KSS toplam skorunda %62 iyileşmeyle, ortalama KSS semptom skorunda %124 iyileşme görülmüştür (tüm p değerleri <0,00001). Hastaların %13'ü semptomatik olarak daha kötüleşmiş ve %8'inde semptomatik değişiklik görülmemiştir. Takip sonunda, %6'sında revizyon MIST cerrahisi uygulanmış ve daha sonra bunların da iyileştiği bildirilmiştir.

##### **6.2.1.6.1. Maksiller sinüs**

Anterior etmoid sinüslerden sonra, hastalığın boyutu ne olursa olsun<sup>393</sup> ostiomeatal kompleks fonksiyonunu iyileştirmek için, veya tersi prensiple sinüs cerrahisinin tüm formlarında sıklıkla en çok hedef alınan sinüs, maksiller sinüstür.<sup>414</sup>

Wadwongtham ve Aejumjaturapat, benzer oranda polipozisi olan NP'li KRS tanılı 60 hastada yaptıkları randomize çalışmada, geniş orta mea antrostomisi ile endoskopik sinüs cerrahisi sırasında dokunulmamış maksiller ostium arasındaki patent ostium oranları arasındaki farkı incelemiştir.<sup>415</sup> Patent ostium sağlama oranları geniş orta mea antrostomisinde %71,7-85, cerrahi sırasında dokunulmamış maksiller ostiumda ise %61,7-65'ti. İki cerrahi teknik arasında, sadece erken evre değerlendirmesinde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür (p=0,002). Altmış olgunun 36'sında (%60) son muayenede enfeksiyon bulgusu ve polip olmadan yeterli drenaj açıklığıyla, iyi sonuçlar elde edilmiştir. Erken ve küçük nazal poliplerin bulunması (derece I polip) NP'li KRS'de sinüs cerrahisinin başarısını etkileyen başlıca korelasyon faktörü olarak belirlenmiştir (p=0,017). Ostium açıklığı büyük ölçüde obstrüksiyona neden olan polipozisin rekürrensine bağlıydı.

Albu ve Tomescu, kronik maksiller rinosinüzitte (obstrüksiyon, baş ağrısı ve burun akıntısı) küçük bir orta mea antrostomisi (<6 mm) veya büyük bir antrostomi (>16 mm) boyutunun semptomların giderilmesindeki etkilerini saptamak için 133 hasta üzerinde prospektif, randomize kontrollü bir çalışma yapmıştır. Postoperatif ostium büyüklüğü klinik sonuçlarla bağıntılı bulunmamıştır. Ancak kalıcı aksesuar maksiller ostium ve etmoid kavite/sinüslerde skar

dokusu, kötü cerrahi sonuç açısından istatistiksel olarak anlamlı tahmin faktörleriydi.<sup>416</sup>

Benzer şekilde, Kim ve ark. inflame/polipoid mukozanın radikal olarak (ancak tamamen değil) güçlendirilmiş mikrodebrider ile çıkarıldığı 32 hastayı (grup A), nazal mukozanın sadece bir kısmının çıkarıldığı (sinüsün alt yarısındaki mukozanın korunduğu) 28 hastayı (grup B), ve mukoza çıkarılmadan sadece maksiller ostiumun genişletildiği 38 hastayı (grup C) içeren, NP'li KRS tanımlı maksiller antrastomi uygulanan toplam 98 hasta üzerinde bir çalışma yapmıştır.<sup>417</sup> Üç grup arasında, semptomlarda preoperatif ve postoperatif değişiklikler, polipozisin endoskopik derecesi ve Lund-Mackay BT skorları karşılaştırılmıştır. On iki aylık takipten sonra, semptomlarda (GAÖ'de), 4 puanlı endoskopik sinüs mukoza derecesinde veya BT skorlarında (LMS) üç grup arasında anlamlı farklar saptanmamıştır.

Prospektif, randomize, tek kör bir çalışmada, Myller ve ark. maksiller sinüs ostiumunun korunması veya genişletilmesi açısından burnun iki tarafını karşılaştırmıştır.<sup>418</sup> NP'siz KRS tanımlı 30 hastada bir taraf burun pasajına unsinektomi yapılan ESC uygulanmış, diğer tarafa ise ek olarak maksiller antrastomi yapılmıştır. Büyütülmüş tarafta, doğal ostium boyutunu iki katına çıkacak şekilde ostium posteriora doğru genişletilmiş, ve ayrıca 30 hastanın 25'inde iki taraflı etmoid büllektomi de uygulanmıştır. Ameliyat öncesi ve ameliyattan dokuz ay sonra LMS ve ostium çapları 1 mm kesit kalınlığında BT taramalarıyla analiz edilmiş ve iki ameliyat tekniğinin karşılaştırılmasında kullanılmıştır. Ayrıca, BT bulgularıyla subjektif sonuçlar arasındaki korelasyon, toplam semptom skoru 16 puan üzerinden olmak üzere basit bir soru formuyla, ameliyattan bir ay önce ve ameliyattan sonra bir, 9 ve 36. aylarda olacak şekilde değerlendirilmiştir. Preoperatif ve postoperatif BT taramaları karşılaştırıldığında, yapılan işlemin tipinden bağımsız olarak her iki tarafta da LM skorunda önemli bir azalma sağlandığı görülmüştür. Postoperatif ostium alanı antrastomi tarafında unsinektomi uygulanan tarafa kıyasla önemli ölçüde daha geniş kalmıştır. Daha geniş maksiller sinüs ostium boyutu daha düşük postoperatif LMS ile ilişkili bulunmuş, ancak postoperatif semptom skorları postoperatif BT değerlerinden hiçbirleriyle korele bulunmamıştır ( $p>0,05$ ) ve bu da semptomları rahatlatma üzerinde üstün bir etki sağlamadığını düşündürmüştür.

Byun ve Lee, tek taraflı maksiller sinüziti (kronik maksiller sinüzit, fungal sinüzit, antrokoanal polip ve odontojenik sinüzit) olan 25 hastayı unsinat prosesin parsiyel veya total rezeksiyon gruplarına randomize ederek, iki prosedürü karşılaştırmıştır.<sup>419</sup> NP'li KRS tanımlı olgular çalışma dışı bırakılmıştır. Parsiyel grupta unsinat prosesin alt yarısı çıkarılmıştır. Unsinektomi için gerekli süre, unsinektomi alanındaki iyileşme süresi ve orta meatustaki sineşi gibi komplikasyonların varlığı gruplar arasında karşılaştırılmıştır. Parsiyel unsinektomide komplikasyon oranı daha düşük, cerrahi prosedür daha kısa süreli bulunmuş ve cerrahi bölgede daha hızlı iyileşme görülmüştür. Ancak, semptom faydası açısından sonuçlar ya da maksiller sinüsün durumu radyolojik veya endoskopik olarak değerlendirilmemiştir.

Bu çalışmaların bazılarının maksiller sinüsün normal fizyolojisini ele almada başarısız olması dikkate değerdir. Buradaki en önemli faktör, mukosilyer yolağın doğal ostiumun patent olup olmamasından bağımsız olarak her zaman doğal ostiuma doğru

ilerliyor olmasıdır. (radikal maksiller sinüs prosedürleri ile ilgili daha fazla bilgi için Bölüm 6.2.1.6.4'e bakınız.)

Kuehnemund ve ark. 2002'de 65 KRS hastasında (polip durumu bilinmiyor) yapılan randomize, prospektif bir çalışmada, bir merkezde sınırlı yaklaşım ve diğerinde daha geniş bir yaklaşımla yapılan cerrahi sonuçları karşılaştırmıştır.<sup>420</sup> Sınırlı yaklaşım infundibulotomi, etmoid büllektomi ve maksiller antrastomi; geniş yaklaşım ise etmoidektomi, sfenoidotomi, frontal resesin açılması, maksiller antrastomi ve orta konka redüksiyonunu içermiştir. Geçerliliği gösterilmemiş bir semptom skoru kullanıldığına ilişkin bir kısıtlılığı da bulunan çalışmada, yazarlar daha sınırlı bir cerrahi yaklaşımın iyi bir ventilasyon ve drenaj sağladığını ve daha az deneyimli ellerde perioperatif komplikasyonları önleyebildiğini belirtmiştir; açıkçası, grupları karşılaştırmak ve hastaları daha iyi tanımlamak için bu bulguların geçerliliği gösterilmiş bir HBSÖ kullanımıyla 20 yıl sonra yeniden doğrulanması gerekmektedir.

Pang ve ark. tarafından 1996 yılında 114 hastayla yapılan bir RKÇ'de, KRS'de medikal tedaviye antral yıkama eklemenin herhangi bir fayda sağlamadığının gösterilmesi üzerine, antral yıkama artık temelde tarihsel önemdedir.<sup>421</sup> Ancak 2013 yılında Güney Kore'de tek taraflı şiddetli maksiller sinüs hastalığı olan 25 hastada yapılan bir çalışmada, kanin fossa ponksiyonu (KFP) ile orta mea antrastomisi (OMA) karşılaştırılmıştır.<sup>422</sup> SNOT-20 ve görsel analog ölçeği (GAÖ) kullanılarak preoperatif ve postoperatif üç, 6 ve 12. ay subjektif sonuçlar değerlendirilmiştir. SNOT-20 ve GAÖ skorları her iki grupta da postoperatif üç, 6 ve 12. ayda anlamlı olarak iyileşmiştir. Ancak 6. ve 12. ayda KFP grubunda OMA grubuna göre SNOT-20 ve GAÖ'de pürülan akıntı, kötü koku ve postnazal akıntı açısından anlamlı düzelleme görülmüş ve bu durumun OMA ile başarısız olan ciddi maksiller mukozal hastalığın KFP ile temizlenebilmesine bağlı olduğu düşünülmüştür.

#### 6.2.1.6.2. Etmoid sinüsler

2017'de yayınlanan küçük bir prospektif çalışmada, medikal tedavinin başarısız olduğu NP'siz KRS tanımlı 10 hastada, Circa™ kullanarak etmoid punch sinüzotominin rolü araştırılmıştır.<sup>423</sup> Hastaların takibinde, anterior ve posterior etmoid bölgelerdeki ponksiyon yerlerinin %28'inde stenoz olsa da, %90'ı görülmüştür. LM skorları karşılaştırıldığında, 1 veya 2 puanların 0 puana düştüğü belirlenmiştir. Preoperatif ve postoperatif SNOT-22 skorları karşılaştırıldığında, skorlarda ortalama 33,1 azalma ( $p<0,0001$ ) görülmüştür; ancak açıkçası, cihazın MIST cerrahi stratejisinin bir parçası olarak yerini belirlemek için uygun güçte RKÇ'lerle değerlendirme yapmak gerekmektedir.

#### 6.2.1.6.3. Koku nişi

Tek bir RKÇ, NP'li KRS hastalarında olfaktör kleft poliplerinin ESC sırasında mikrodebrider ile temizlenmesinin koku duyusu üzerindeki rolünü incelemiştir.<sup>424</sup> Hastaları başlangıçta ve altıncı ayda değerlendirmek için GAÖ ve SNOT-20 ile birlikte Pennsylvania Üniversitesi Koku Tanımlama Testi (UPSIT) kullanılmıştır. On yedi hasta olfaktör kleftten polip çıkarılan veya olfaktör klefte dokunulmayan hastalar olarak randomize edilmiştir. Olfaktör kleft cerrahisi uygulananların hepsinde tüm parametreler

düzelmiş, olfaktör klefte dokunulmayanlarda ise sadece GAÖ skorları düzelmiştir ( $p<0,05$ ). Postoperatif 6. ayda gruplar arasında UPSIT skorlarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ( $p=0,00512$ ), ancak uzun vadeli sonuçlarda başlangıç skorlarına doğru gerileme görülmüştür. Bu çalışmada 17 hastalık küçük bir örneklem olmasına rağmen, NP'li KRS için ESC uygulanan hastalarda olfaktör klefte dikkatli yapılan bir debridmanın, uzun vadede tekrar azalma görülse de koku disfonksiyonu tedavisinde etkili olabileceğine ilişkin bazı bulgular görülmektedir.

#### 6.2.1.6.4. Radikal yaklaşımlar

2016 yılında yayınlanan bir kohort çalışmasında, genişletilmiş ESC (GESC) orta ve üst konkalının rezeksiyonunun dahil edildiği total etmoidektomi olarak tanımlanmıştır.<sup>425</sup> NP'li KRS ve astımı olan 47 hastaya GESC veya daha az radikal olan "FESC" yapılmıştır. Bir yıl sonraki bulgularda, GESC'de koku alma sonuçları (sadece GAÖ ile ölçülen) daha iyi bulunmuştur; endoskopik değişiklikler de bu grupta düzelmiş, ancak gruplar arasında başka açıdan fark bulunmamıştır. Bu çalışmanın örneklem boyutunun küçük olması ve randomize olmaması ve psikofiziksel koku testi kullanılmaması, sonuçların uygulanabilirliğini sınırlamaktadır.

Temmuz 2000 ile Aralık 2004 arasında, 119 NP'li KRS hastasıyla (grade III veya üstü) paralel tasarımlı randomize, kontrollü bir çalışma yapılmıştır.<sup>426</sup> Hastalar iki tedavi grubuna randomize edilmiştir: Klasik endoskopik orta mea antrostomisi ve endoskopik radikal antrektomi. Radikal antrektomi, maksiller sinüs mukozasının tam çıkarıldığı medial maksillektomi, orta meatustan bir mega antrostomi ve ek olarak kanin fossa ponksiyonu olarak tanımlanmaktadır. Antrostomi inferiorda inferior meatus seviyesine (alt konka orta kısmının rezeksiyonu ile) ve superiorda orbita tabanına kadar uzatılmıştır. Gruplar arasında anlamlı farklar bulunmuştur: Endoskopik radikal antrektomi yapılanların %14,5'ine kıyasla, endoskopik orta mea antrostomisi hastaların %32'si cerrahi başarısızlık olarak kabul edilmiştir ( $p=0,023$ ). Sağlıksız maksiller sinüs görünümü, endoskopik orta mea antrostomisi grubunda daha sık görülmüştür ( $p=0,029$ ).

Bir RKÇ'de Jakob ve ark. kronik maksiller sinüzit nedeniyle Caldwell-Luc ile tedavi edilen 40 olgu ile orta mea antrostomisi uygulanan 40 olgunun sonuçlarını karşılaştırmıştır.<sup>427</sup> Katılımcıların %77,5'inden fazlasında NP'li KRS vardı. Caldwell-Luc hastalarının %44'ü ve FESC hastalarının %89'u 12 ay sonra şikayetinde iyileşme bildirmiştir. Bu sonuç, NP'li KRS hastalarının cerrahi tedavisinde endoskopik orta mea antrostomisinin Caldwell-Luc'tan üstün olduğunu göstermiş ve Caldwell-Luc yaklaşımının artık rutin ESC uygulamaları içinde yer almaması açısından daha fazla kanıt sağlamıştır.<sup>428</sup> Kronik maksiller rinosinüziti olan 150 hastadan oluşan daha önce yapılmış bir RKÇ'de, Caldwell-Luc ve ESC yaklaşımlarının her ikisinin de postoperatif semptomlarda iyileşme sağladığı bulunmuş ve ESC uygulanan sinüslerin %18,6'sında maksiller ostium stenozu saptanırken, Caldwell-Luc grubundaki sinüslerin %31,4'ünde stenoz saptanmış ve ESC'den sonra büyük poliplere daha sık rastlanmıştır. Ayrıca, Caldwell-Luc uygulanan hastaların %41'inde yanakta his kaybı ve %23'ünde şiddetli ağrı görülmüştür. Ancak bu çalışmada Caldwell-Luc cerrahisini 16 farklı cerrahinin uyguladığını, ESC'yi ise sadece bir cerrahinin üstlendiğini belirtmek gerekir.<sup>102</sup> Cerrahiden 5-9 yıl sonra

128 hastadan oluşan orjinal kohortun takip çalışması 1997'de yayınlanmıştır. Ameliyattan bir yıl sonra C-L hastalarının %51'i ve ESC hastalarının %77'si herhangi bir şikayet bildirmemiş veya genel semptomlarında belirgin iyileşme bildirmiş, ameliyattan 5-9 yıl sonra ise C-L hastalarının %82'si ve ESC yapılan hastaların %76'sı bu sonucu bildirmiştir. C-L cerrahisi yapılan 13 hasta (%18) ve 14 ESC hastası (%20) 7-9 yıllık takipte tekrar ameliyat edilmiştir.<sup>429</sup>

Woodworth ve ark. KRS için medial maksillektominin sadece primer cerrahisi başarılı olmayan hastalar için düşünülebileceğini belirtmiştir.<sup>430</sup>

#### 6.2.1.6.5. Genişletilmiş frontal sinüs yaklaşımları

Alsharif ve ark. NP'li KRS tanılı 50 hastada bir retrospektif kohort çalışması yürütmüştür.<sup>431</sup> Bu hastalarda Draf tip III yoluyla frontal sinüsler dahil tüm sinüslerde mukoza tam rezeke edilmiş (reboot tekniği) ( $n=12$ ) ve postoperatif 30. ayda nazal polipozis rekürrensi mevcut mukoza koruyucu ESC'den anlamlı olarak daha az bulunmuştur. Bu yeni bir yaklaşımdır, ancak daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir ve sonuçlardaki iyileşmenin mukozanın çıkarmasıyla mı yoksa tam bir temizlenme için daha kapsamlı bir cerrahi yaklaşım uygulanmasıyla mı ilgili olduğu net değildir.

2009 yılında Silvermann ve ark. endoskopik frontal sinüs cerrahisi üzerine retrospektif kontrolsüz olgu serisi (16 makale), kontrolsüz prospektif olgu serisi (üç makale) ve retrospektif iç kontrollü olgu serisinden (dört makale) oluşan sistematik bir derleme yapmıştır; çoğunun kanıt düzeyi 3'tür.<sup>432</sup> Cerrahi teknik frontal sinüzotomi ( $n=4$ ), frontal sinüzotomi veya frontal sinüs drillout ( $n=1$ ), tek başına frontal sinüs drillout ( $n=1$ ), endoskopik modifiye Lothrop prosedürü (EMLP) ( $n=9$ ), Draf tip I, II veya III ( $n=6$ ); transseptal frontal sinüzotomi ( $n=1$ ); ve frontal sinüs kurtarma prosedürü ( $n=1$ ) olarak tanımlanmıştır. Ortalama hasta sayısı 44 ve ortalama takip süresi 23,6 aydır. Cerrahi başarı oranı %50 ile %100 arasında değişmiştir. Ne yazık ki bu özel derleme sırasında literatür dayanağındaki sınırlılık nedeniyle, bu derlemeden çıkarılacak sonuç çok azdır.

Abuzei ve ark. primer FESC sonrası başarısızlık durumunda yapılan Draf III üzerine kapsamlı bir meta-analiz gerçekleştirmiştir.<sup>433</sup> Buradaki kanıtlar primer ESS sonrası başarısızlık durumunda inatçı frontal sinüs hastalığında Draf III yaklaşımının kullanımını desteklese de, primer cerrahi olarak önerilmesi uygun bulunmamıştır. Silverman ve ark. tarafından aynı yıl yapılan daha önceki bir derleme yine sadece revizyon olguları içermiştir;<sup>434</sup> diğer çalışmalarda da aynı nedenle primer cerrahi tedavi olarak düşünülmesi uygun bulunmamıştır.<sup>435-440</sup>

#### 6.2.1.7. Daha kapsamlı veya radikal cerrahinin gerekli olduğu zamana ilişkin öneriler

DeConde gözlemsel bir çalışmada, hastalığın boyutundan bağımsız olarak cerrahide tüm sinüslerin açılması mı yoksa sadece etkilenen sinüslerin opere edilmesi mi gerektiği ikilemini dikkate almıştır.<sup>441</sup> Sonuçlar, komplet "tam" cerrahisi uygulanan 147 kişi ile, tüm sinüslerden daha azı hedef alınan 164 kişinin bulgularının karşılaştırılmasını sağlamıştır. "Komplet" cerrahi grubunda astım prevalansı, asetilsalisilik asit (ASA) duyarlılığı, NP'li KRS ve revizyon olgular anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ( $p\leq 0,002$ ). Bu



grupta ayrıca SNOT-22 ve koku testi skorlarında (B-SIT) daha yüksek ortalama iyileşme görülmüştür (sırasıyla  $p=0,011$  ve  $0,005$ ). Çalışmanın ana sınırlılığı karşılaştırma gruplarının, astım gibi sistemik haya yolu hastalığı olanları içeren, ve dolayısıyla kaçınılmaz olarak RKÇ dışı bir metodolojiye sahip olmasıdır.

Masterson ve ark. bölgesel bir hastanede "kapsamlı" ESC (KESC) uygulanan 149 hastayı içeren bir retrospektif bir derleme yapmıştır.<sup>442</sup> Preoperatif ve postoperatif SNOT-22 puanları, revizyon cerrahisi oranları ve perioperatif komplikasyonlar saptanmış ve bu veriler Birleşik Krallık Ulusal Karşılaştırmalı Denetim ile karşılaştırılmıştır. Hastaların çoğunda sadece polipektomi veya anterior etmoid kaviteye uzanan sınırlı cerrahi uygulanmıştı. 36. ayda revizyon oranları %12,3 olan Ulusal Karşılaştırmalı Denetim grubu ile karşılaştırıldığında, çalışma grubunda anlamlı olarak daha düşük ve %4 olarak bulunmuştur. Komplikasyon oranlarında fark görülmemiş ve SNOT-22 skorlarında önemli iyileşmeler görülmüştür. "Kapsamlı" olarak tanımlansa, da bu kohort olasılıkla yukarıdaki DeConde çalışmasına göre "tam" olarak kabul edilebilir. NP'siz KRS'lerde primer cerrahi için Draf 3 veya endoskopik medial maksillektomi gibi daha kapsamlı cerrahilerin patolojinin niteliği göz önüne alındığında, geleneksel olarak uygun tercih olma olasılığı daha düşüktür. Cerrah için hastanın tedavi düzenlenmesinde ana soru bireysel olarak o hastada cerrahinin amacının ne olduğuna yönelik olacaktır. Hatta NP'li KRS'lerde, genişletilmiş cerrahi yaklaşımlar için kanıtlar primer cerrahileri değil, revizyon olgularını göstermektedir ve özellikle de frontal sinüse yönelik daha konservatif bir cerrahi yaklaşım genellikle daha uygun kabul edilmektedir.<sup>443,444</sup>

### 6.2.1.8. Ek cerrahinin değeri nedir?

#### 6.2.1.8.1. Septoplasti

Nazal septum deviasyonunun ESC'deki rolünü belirlemek için tasarlanan, 26 hastayı içeren düşük güçlü bir prospektif çalışmada, KRS tedavisinde tek başına septoplastinin, septoplasti ve ESC yapılmasından daha etkili bir tedavi olduğu öne sürülmüştür.<sup>445</sup> Bu karşılaştırma için 14 maddeli bir semptom anketi ve BT skorları kullanılmış ve sadece septoplastiden hastaların %93'ünün semptomatik olarak daha çok fayda gördüğü bildirilmiştir. Septoplasti ve ESC (n=9) ile hastaların %81'i semptomatik olarak iyileşmiştir. Başka bir çalışmada maksiller rinosinüzit özelinde bu ele alınmıştır ve yine örneklem boyutu küçüktür (n=40), ancak sonuçlar tam tersini göstermiştir ve NP'li KRS varlığında septoplasti ile beraber ESC yapılması genel semptom kontrolünde daha üstün bulunmuştur.<sup>446</sup>

ESC sırasında nazal septum deviasyonuna (NSD) müdahale konusunda karar verirken sinüs cerrahisi uzmanlarının göz önünde bulundurması gereken üç soru vardır:

- NSD önemli burun tıkanıklığına neden oluyor mu?
- NSD, ESC sırasında sinüslere erişimi engelliyor mu?
- NSD'nin düzeltilmesi postoperatif takibi daha iyi hale getirecek mi?

Smith ve ark. Kuzey Amerika'da üç akademik merkezdeki hastaların cerrahi sonuçlarına bakarak, sadece bölgeler arası septoplasti oranlarındaki değişiklikler gibi septum deviasyonundaki prevalans

farklılığını (%16 ila %54) değil, aynı zamanda septoplastinin postoperatif SNOT-22 skorlarını önemli ölçüde iyileştirdiğini de bulmuştur.<sup>447</sup> Merkezler arasındaki septoplasti oranındaki farkın nedeni belirsizdi ve yazarlara göre, ESC sırasında septal cerrahi açısından kesin endikasyonları belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardı. Ancak iyileşme görülenin sadece SNOT-22'deki nazal alan olmadığı göz önüne alındığında, bu ek prosedürün postoperatif dönemde sinüslere topikal ilaç uygulamasının iyileşmesi gibi faydaları da olduğu izlenimi edinilmektedir.

#### 6.2.1.8.2. Konka cerrahisi

Ek olarak yapılan septal cerrahiye göre, konka cerrahisi konusunda kanıtlar sınırlıdır. 54 KRS'li hastanın ESC sırasında alt konka dışı kırılması ve alt konka radyofrekans ablasyonu ile sadece alt konka dışı kırılması gruplarına randomize edildiği bir çalışmada, iki yöntem dikkate alınmıştır. SNOT-20 ve Lund-Kennedy skorları koblasyon grubunda anlamlı derecede daha iyi bulunmuştur.<sup>448</sup> Sadece 16 hastayı içeren başka bir küçük çalışmada, orta konka rezeksiyonu uygulanan NP'li KRS hastalarında ameliyat sonrası altı ay içinde hastalarda fark edilebilir bir fayda görülmemiştir, ancak düşük güçlü bir çalışma olarak kanıt değeri azdır.<sup>449</sup>

#### 6.2.1.8.3. Septoplasti ile birlikte konka cerrahisi

Birleşik Krallık'taki hastane istatistiklerinden (Hospital Episode Statistics) elde edilen veriler, 2017-2018'de İngiltere'de, %6'sında septoplasti ve konka cerrahisi, %13'ünde septoplasti ve %11'inde konka cerrahisinin uygulandığı NP'li KRS nedeniyle ESC uygulanmış 11.177 ESS olgusu göstermektedir ve NP'li KRS için yapılan bütün ESC'lerin yaklaşık üçte biridir. Aynı verilere NP'siz KRS için bakıldığında ESC uygulanan 3.876 olgunun %12'sine septoplasti ve konka cerrahisi, %16'sına septoplasti ve %14'üne konka cerrahisi uygulanmıştır; tüm NP'siz KRS olgularının yaklaşık %40'ı. Genel olarak, tüm KRS hastaları için ESC uygulananların %33'üne ek olarak septoplasti ve/veya konka cerrahisi de uygulanmıştır. Bu veriler bize sonuçlar hakkında bir şey söyleyemese de, bu hastalar için cerrahin tercih ettiği tedavileri göstermektedir. Bu çalışmada, "konka cerrahisi" yapılanların orta konka mı, alt konka için mi olduğu belli değildi.

#### 6.2.1.9. Güçlendirilmiş aletler

Güçlendirilmiş aletler artık birçok hastanede standart olarak kullanılmasına rağmen, bu konuyu özel olarak inceleyen sadece dört çalışma vardır. 2013 yılında Saafan ve ark. NP'li KRS nedeniyle ESC uygulanan hastalarda tedavi etkinliği ve güvenli cerrahi açısından güçlendirilmiş aletleri, konvansiyonel endoskopik sinüs cerrahisi aletleriyle karşılaştırmak için 200 hastayı içeren prospektif RKÇ yapmıştır.<sup>450</sup> Çalışmada, hem intraoperatif durumlar hem de perioperatif komplikasyonları içeren postoperatif bulgular bildirilmiştir. İki grup arasında 12. ayda GAÖ'de semptom iyileşmesinde dikkate değer istatistiksel olarak anlamlı tek fark, güçlendirilmiş alet grubunda koku almada iyileşme olarak belirlenmiştir ( $p<0,001$ ). Ameliyat süresi ve cerrahi durumların yanı sıra güçlendirilmiş alet grubunda postoperatif sineşi insidansı da anlamlı derecede daha iyi bulunmuştur ve sinüs boşluklarının mukozalizasyon zamanında da iyileşme

eğilimi görülmüştür. Altmış hastanın burun tarafına göre randomize edildiği, burnun sadece bir tarafında güçlendirilmiş alet kullanıldığı, diğer tarafında konvansiyonel cerrahi yapıldığı başka bir çalışmada da, güçlendirilmiş alet kullanılan taraflarda ameliyat süresinin daha kısa olduğu görülmüştür.<sup>451</sup> Ancak daha yakın tarihli bir çalışma, konvansiyonel yöntemle tedavi edilen 48 hasta ve mikrodebrider kullanılan 49 hasta arasında 13. ayda, Kupferberg nazal endoskopi sınıflaması, 20 maddelik SNOT skorları, Lund-Mackay skorları ve mukosilyer klirens süresi ölçütleri kullanıldığında, sonuçlarda önemli bir fark olmadığını ortaya çıkarmıştır.<sup>452</sup> Bu çalışma, 2003'teki daha eski bir çalışmayla benzer sonuçlar göstermiştir.<sup>453</sup> Aslında Tirelli ve ark. 2013 yılında prospektif, randomize, tek kör bir çalışmada, bir tarafta Blakesley forseps ve karşı tarafta mikrodebrider kullanarak ve her hasta kendi kontrolü olarak, bilateral NP'li KRS tanılı 311 hastayı analiz etmiştir. Ortalama 13,3±1,2 aylık takip süresinden sonra, Blakesley forseps kullanılanlarda NP rekürrens oranının mikrodebrider kullanılanlardan anlamlı düzeyde daha düşük olduğu görülmüş ( $p<0,001$ ), sineşi oluşumunu önlemede mikrodebrider daha fazla etkili bulunmuştur ( $p<0,05$ ).<sup>454</sup>

İlginç bir şekilde, konvansiyonel kesici ve kesici olmayan forsepslerin kullanımını karşılaştıran bir çalışmada ortalama 12 yıllık takipte, kesici forseps kullanılan grupta daha az sineşi oluştuğu gösterilmiştir.<sup>455</sup>

McGarry ve ark.'nın güçlendirilmiş aletlerle alınan dokuların sıralı bir spesimen tuzağında toplanabileceğini ve histoloji için geleneksel yolla elde edilen dokuya eşdeğer olabileceğini gösteren çalışmasında, güçlendirilmiş aletlerle alınan dokunun histolojik tanı için uygun olmayacağına ilişkin başlangıçtaki görüşe son verilmiştir.<sup>456</sup>

Medtronic'in çok yeni geliştirdiği bir alet olan "hidrodebrider", ESC sırasında sinüs boşluklarını temizlemek için basınçlı SF kullanarak çalışır. Ancak sinüslerde "jet yıkama"yı araştıran bir çalışmada, subjektif veya objektif tedavi faydası gösterilmese de bu sadece 12 hastayla yapılan ve burnun iki tarafını birbiriyle karşılaştıran düşük güçlü bir çalışmadır.<sup>457</sup>

### 6.2.1.10. Balon sinoplasti

2012'deki bir RKÇ, REMODEL çalışmasında, 2012'de balon dilatasyonundan sonra semptom iyileşmesinin ESC'den daha az olmadığı ve balon dilatasyonunun ameliyat sonrası debridmanlar açısından ESC'den daha üstün olduğu hipotezleri test edilmiştir. Çalışmaya ön etmoid hastalığı olan veya olmayan, maksiller sinüslerle sınırlı hastalığı olan KRS hastaları alınmıştır. Doksan iki hasta (50 balon dilatasyonu; 42 ESC) tedavi edilmiştir ve sonuçlar balon ve FESC kollarında SNOT-20 skorlarında sırasıyla, ortalama 1,67±1,10 ve 1,60±0,96 iyileşme göstermiştir. Her iki grupta klinik olarak önemli ve istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0,0001$ ) iyileşme görülmüş ve balon grubunda iyileşme FESC'den daha düşük bulunmamıştır ( $p<0,001$ ). Balon grubu postoperatif debridmanlarda azalma açısından üstünlük göstermiştir ( $p<0,0001$ ). Balon grubunda burun kanaması, analjezik kullanımı ve iyileşme süresi gibi ameliyat sonrası komplikasyonlar anlamlı olarak düşük bulunmuştur ( $p<0,01$ ). Başka komplikasyon bildirilmemiştir, ancak her kolda birer

revizyon cerrahisi bildirilmiştir. Bu çalışma, hastaların sağlık kuruluşuna erken başvurduğu bir modelde, balon sinoplastinin daha hafif KRS olgularında tedavide etkin rol oynayabileceğinin altını çizmektedir.<sup>458</sup>

Birleşik Krallık'ta, Ulusal Sağlık ve Hizmetleri Mükemmelliği Enstitüsü, medikal tedavinin başarısız olduğu komplike olmayan kronik rinosinüzit tanılı hastaların tedavisinde XprESS multi sinüs dilatasyon sisteminin kullanılmasını onaylamıştır. Balon sinoplasti uygulaması için spesifik kriterler arasında şiddetli nazal polipozisi veya komplike olmayan KRS hastalarının seçilmesi ve işlemin lokal anestezi altında yapılması önerilmiştir, ancak buna uygun ekonomik modelleme Birleşik Krallık'taki uygulamaları yansıtmamaktadır.<sup>459</sup>

Bu öneriler, REMODEL RKÇ'nin de dahil olduğu 9 çalışmadan oluşan, orijinalinde 92 hastayı içeren, ancak genişletilmiş bir kohort olarak ESC veya ofiste balon dilatasyonu ile tedavi edilen medikal tedaviye dirençli 135 KRS hastasını içeren bir sistematik derlemeyle desteklenmiştir.<sup>460</sup> Yüz otuz hastada 12 aylık veriler, 66'sında 18 aylık veriler ve 25'inde 24 aylık veriler elde edilmiştir. Sonuçlar FESC ve balon dilatasyonu için benzer bulunmuş ve her iki grupta da semptom skorlarında, işe devamsızlıkta, hastane başvurusunda ve antibiyotik kullanımında belirgin azalma görülmüştür. İyileşmenin balon dilatasyon grubunda daha hızlı olduğu bulunmuştur. Bu derlemeye dahil edilen tüm hastaların radyolojik olarak çok sınırlı sinüs hastalığı olduğunu belirtmek gerekir. 2014'teki çalışmaları Jenks tarafından dahil edilen Bizhaki ve ark. daha sonra kohortlarında yaşam kalitesi, mukosilyer klirens ve nazal hava yolu direncini altı aylık takipte inceledikleri üç makale yayınlamıştır.<sup>461-463</sup> Her iki grupta da hastalarda YK'de (SNOT-22 ile ölçülen) iyileşme görülmüş, mukosilyer klirensde değişiklik görülmemiş (sakarın testi ile ölçülen, metilen mavisi boya ve albümin Tc99m ile işaretlenmiştir) ve nazal hava yolu direncinde azalma görülmüştür (akustik rinometri ve rinomanometri), ancak balon sinoplasti ve ESC arasında istatistiksel açıdan farklılık gözlenmemiştir.

Minni ve ark.<sup>464</sup> daha yeni bir çalışmada 102 hastayı LM skorlarına göre hafif ve orta/şiddetli frontal KRS olarak ve balon kateter dilatasyonu (BKD) veya ESC yapılan hastalar olarak randomize etmiştir. Birincil sonuçlar radyoloji skoru ve SNOT-20 skorlarıydı. Orta/şiddetli KRS nedeniyle BKD uygulanan hastalarda SNOT-20'de görülen anlamlı iyileşme dışında, gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

### 6.2.1.11. İlaç salan stentler (İSS'ler)

#### 6.2.1.11.1. İlaç emdirilmiş nazal tampon/ayırıcı (Nazal tamponlama ile ilgili aşağıdaki bölüme de bakınız)

İlaç salan stentler pahalıdır; daha ucuz bir alternatif olarak triamsinolon ile muamele edilmiş emilebilen sargıların kullanılması bir dizi çalışmada değerlendirilmiştir; ancak ilaç salım miktarı ve oranı bilinmemektedir. Cote ve Wright 19 hastayı steroidle veya tuzlu suyla muamele edilmiş emilebilen sargılar kullanmak üzere randomize etmiş ve postoperatif endoskopi skorlarında altı aya kadar devam eden belirgin iyileşme saptamıştır.<sup>465</sup> Xu ve ark. çalışmayı 80 hastada tekrarlamış ve triamsinolon ile postoperatif endoskopi skorlarında benzer sonuçlar elde etmiştir.<sup>466</sup> Hong ve ark.<sup>467</sup> triamsinolon

emdirilmiş sargıyla serum kortizol düzeylerinin ameliyat sonrası 2. günde baskılandığını, ancak bu düzeylerin 10. günde normale döndüğünü göstermiştir ve bu durum, triamsinolonun mukozadan kısa sürede emildiğini düşündürmüştür. Dautremont ve ark. bunu bir adım daha ileri götürmüş ve ESC sırasında 2 ml (80 mg) triamsinolon emdirilmiş bir Nasopore tampon kullandıkları 36 hastayı, yedi gün boyunca 30 mg prednizolon veya plasebo tablet kullanmak üzere randomize etmiştir.<sup>125</sup> Her iki grup arasında ikinci aya kadar SNOT-22 veya endoskopik skorlar açısından anlamlı bir fark bulunmamış, ancak küçük örneklem boyutu ve kısa takip süresi nedeniyle bu çalışmadan perioperatif OKS kullanımını bırakmak konusunda daha fazla sonuç çıkarmak mümkün olmamaktadır.

Triamsinolon ve tuzlu su emdirilmiş polivinil alkol tamponlar yakın tarihli bir çalışmada incelenmiştir. Postoperatif ikinci günde tampon alınmış ve nazal boşluklar değerlendirilmiştir. Endoskopik olarak postoperatif üçüncü haftada, tedavi tarafında, kontrol tarafına kıyasla ortalama Lund-Kennedy skorunda anlamlı düşüş ve daha az kabuklanma, ödem ve yara izlerinde azalma görülmüştür.<sup>468</sup>

ESC uygulanan sadece 10 KRS hastasını içeren bir pilot çalışmada, tedavi tarafında doksisisiklin salan stent MMP-9 konsantrasyonlarını ve bakteriyel kolonizasyonunu karşı taraftaki bir plasebo stentle karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde düşürmüş, ve ESC'den sonraki postoperatif 3. ayda iyileşme kalitesini arttırmıştır.<sup>469</sup>

#### 6.2.1.11.2 ESC sırasında yerleştirilen İSS'ler

Pazarda giderek artan sayıda İSS bulunmaktadır ve bunlardan en fazla verisi olan PROPEL sistemidir.<sup>470</sup> Biyolojik olarak emilebilen steroid salan Propel implantlar 370 µg mometazon furoat içermekte ve özellikle frontal sinüs ostiumu bölgesindeki postoperatif iyileşmeyi hedeflemektedir.<sup>471</sup> Bu yayında, 160 hastayı içeren iki RKÇ'nin bir araya getirilmiş analizinden veriler bildirilmiştir; hastalar frontal sinüs ostiumuna implant yerleştirilmek ve karşı taraf kontrol grubu olmak üzere randomize edilmiş ve üç ay boyunca takip edilmiştir. Değerlendirilen ana sonuç, tedavi edilen tarafta birinci ayda %47 azalan (%95 güven aralığı, -60,7 ile -27,9); üçüncü ayda da önemli ölçüde azalan ( $p < 0,05$ , rölatif azalma %30,2) postoperatif cerrahi girişim gereksinimi (obstrüktif adezyonların veya frontal sinüs ostiumu çevresindeki skar dokularının debridmanı). Oral kortikosteroid ihtiyacı da %37 oranında azalmıştır. Ayrıca frontal sinüs ostium çapında tedavi edilen taraf lehine tahmini artış bulunmuştur (mutlak fark, 1 mm). Diğer alt grup analizlerinde LMS'nin etkisi ve Draf IIB prosedürü gereksinimi konusunda anlamlı bir bulgu görülmemiştir. Ancak çalışmalar steroid salımı yapmayan implant yerleştirilen bir grubun olmaması nedeniyle yetersiz kabul edilmektedir.

Bununla birlikte, başka bir ürün, flutikazon propionat (FP) salan biyolojik olarak emilebilir bir implant olan Sinuband FP, küçük ölçekli, randomize, kısmen çift kör, üçüncü basamak sağlık kuruluşunda tek bir merkezde, NP'li KRS hastalarında ESC sırasında etmoidektomi yapılan kontrollü bir çalışmada ( $n=30$ ) kullanılmıştır. Steroid içeren ve içermeyen Sinuband, Merocele yerleştirilen kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Sinuband FP kolunda

postoperatif endoskopik görünümlemler daha iyi bulunmuştur.<sup>121</sup> İki RKÇ'nin 143 hastayı kapsayan sistematik derlemesinde, İSS'lerin kullanıldığı grupta Merocele grubuna göre, oral steroid kullanımında %40 azalma ve sineşi formasyonunda azalmayla birlikte polipoziste %46 azalma gibi postoperatif değişiklikler sağladığı bildirilmiştir.<sup>472</sup>

2015 yılında yapılan sistematik bir derlemede, sinüs içi steroid salan biyolojik olarak emilebilen burun içi implant kullanılan 394 sinüsü içeren 7 çalışma (5 prospektif randomize kontrollü çalışma ve iki prospektif tek kohortlu çalışma) incelenmiştir. Hastalar 2-6 ay takip edilmiştir. Altı çalışmada, İSS'lerin adezyon oluşumu, polip oluşumu, inflamasyon, Lund Kennedy skorları ve perioperatif sinüs endoskopi skorlarını azaltmada istatistiksel olarak anlamlı etkinlik sağladığı gösterilmiştir.<sup>473</sup>

ESC sonrası postoperatif 60 gün içinde postoperatif sineşi açılmasının önlenmesi amacıyla steroid içeren stentlerin kullanımının desteklenmesi için ekonomik modelleme yapılmıştır,<sup>474</sup> ancak bu açıkçası KRS hastası takibi için oldukça kısa bir süredir ve bu dönemde adezyonlar henüz klinik önem taşıyor olabilir. Aynı araştırmacıların yakın zamanda ABD'de yaptıkları bir ekonomik analizde de İSS'lerin polip rekürrensinde azalma sağladığı belirtilerek benzer önerilerle İSS'lerin kullanımının maliyet açısından etkin olduğu desteklenmiştir.<sup>475</sup>

#### 6.2.1.11.3. Ayaktan hastalarda İSS kullanımı

Poliklinikte uygulanabilecek başka stentler tasarlanmıştır. Bunlardan biri, SINUVA implantıdır. Bu implant üç aylık bir süre boyunca etmoid sinüs mukozasına 1350 µg mometazon furoat salmak üzere tasarlanmıştır. RESOLVE I çalışmasını<sup>120</sup> takiben, Kern ve ark. tarafından RESOLVE II RKÇ yapılmış ve daha önce etmoidektomi uygulanmış, sonrasında IKS ve en az bir OKS rejiminde ileri medikal tedaviye yanıt vermemiş ve revizyon ESC cerrahisi endike olan NP'li KRS tanılı 301 erişkin hasta çalışmaya dahil edilmiştir.<sup>118</sup> Uygun hastalarda implantlar lokal anestezi altında bilateral etmoid kaviteye yerleştirilmiştir. Kontrol kolunda yalancı prosedür uygulanmış ve hemen çıkarılmış. Her iki koldaki hastalar günde bir kez 200 µg mometazon furoat içeren burun spreyi kullanmıştır. Burun tıkanıklığı/konjesyon semptom skorları ve endoskopik polip skorları çalışmanın sonuç ölçütleri olarak kullanılmıştır. Randomizasyon, çalışma ve yalancı operasyon grubu yaklaşık 2:1 olacak şekilde yapılmıştır; 201 stent ve 99 yalancı operasyon (1 kişi ileri adezyonlar nedeniyle çalışmadan çıkarılmıştır) hastası. Tedavi kolunda semptom skorlarında ( $p=0,0074$ ) ve polip derecesinde ( $p=0,0073$ ) kontrollere kıyasla anlamlı azalma görülmüştür. Üç ay sonra anlamlı azalmalar, sekonder sonlanımlara da yansımış ve kontrollere kıyasla (%63), implantlı hastaların %39'una revizyon ESC yapılmıştır ( $p=0,0004$ ). Burun tıkanıklığı ve koku kaybı için semptom skorları da implant grubunda anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur ( $p=0,0248$  ve  $0,0470$ ). Yüz ağrısı/basınç hissi tedavi grubunda daha iyi bulunmamıştır ( $p=0,9130$ ), ancak burun kanaması olan bir hastada sadece ciddi advers olay görülmüştür. SINUVA implantının üç aylık sürenin sonunda çıkarılması gerekmektedir ve bu yüzden sadece daha önce ameliyat olan hastalarda kullanılmalıdır.

Buna karşılık, mometazon furoat için alternatif bir salım cihazı, kortikosteroidi 6 ay boyunca sinonazal mukozaya veren LYR-210'dur (Lyra) ve konvansiyonel medikal tedavi başarısızlığının ardından ESC yapılmayan hastalar için kullanılabilir. LYR-210 sistemi lokal anestezi altında orta meatusa yerleştirilir ve yavaş yavaş genişler. Bu cihaz, ESC yapılacak 20 KRS hastasının (12'si NP'siz KRS ve 8'i NP'li KRS) dahil olduğu prospektif, çok merkezli, açık etiketli bir çalışmada değerlendirilmiştir.<sup>476</sup> Erken faz çalışması olan bu çalışma, sonuç ölçütü olarak dört hafta içinde gelişecek advers olayları değerlendirmek üzere düzenlenmiştir ve hastalarda hiçbir advers olay saptanmamıştır. Plazma ilaç konsantrasyonu, sabah serum kortizol düzeyleri ve göz içi basınçları (GİB) açısından güvenilirlikle ilgili sorun saptanmamıştır. Biyolojik olarak emilebilir olarak tasarlanmış olmasına rağmen, altıncı ayda implantların %86'sı hala orta meada kalmıştır. Çalışma süresinin sonuna kadar SNOT-22 skorlarında anlamlı düşüş görülmüştür ( $p<0,01$ ). Bu cihaz, diğer komorbiditeleri nedeniyle genel anestezi altında ESC yapılması uygun olmayan hastalar için yararlı olabilecek, ESC'ye alternatif bir klinik uygulama olması açısından gelecek vadede de, etkililikleri daha fazla klinik çalışmayla değerlendirilmelidir ve tedavi süresi sonunda çıkarılmaları gerekebilir.

#### 6.2.1.12. Tampon ve ayırıcı

Son zamanlarda tampon ve ayırıcı kullanımı büyük ölçüde cerrahin tercihine bırakılmıştır. Bunlar nazal ve/veya sinüs boşluklarına yerleştirilebilen hemostatlar, jeller gibi emilebilen materyaller ve emilemeyen materyaller olarak ikiye ayrılabilir.

##### 6.2.1.12.1. Jeller, hemostatlar ve emilebilir sargılar

Coey ve ark. fibrin doku yapıştırıcısını (FDY) nazal tamponla kıyaslayan, anlamlı düzeyde heterojenlik ve yanlılık bulunan, sadece dört çalışmayı incelemiştir ve nazal tamponun kanamayı azaltma ve FDY'nin tıkanıklık ve granülasyon oluşumunu azaltma yönünde eğilim göstermesine rağmen, aralarında anlamlı bir fark olmadığı için FDY kullanma kararının günümüzde maliyete göre alınması gerektiği sonucuna varılmıştır.<sup>477</sup> Burnun tarafına göre randomize edilerek yapılan bir çalışmada, karboksimetil selüloz (CMC) (meş veya jel) değerlendirilmiş ve tedavi uygulanan tarafta, uygulanmayan karşı tarafa göre hasta konforunda daha üstün bir iyileşme görülmüştür.<sup>478</sup> Burnun bir tarafında Nasopore ve diğer tarafında gazlı bezle tamponlama yapılan bir çalışmada, taraflar arasında hasta konforunda benzer sonuçlar elde edilmiştir.<sup>479</sup>

Cho ve ark. Cutanplast adı verilen bir jelatin pansuman materyali, ESC uygulanan ve burnun tarafına göre randomize edilen 100 hastada incelemiştir.<sup>480</sup> Meroceol tampon çekilirken yaşanan burun kanaması görülene kadar, Meroceol yerleştirilen kontrol grubu ve Cutanplast yerleştirilen grubun her ikisi de postoperatif kanamayı önlemede etkili bulunmuştur. Her ikisi arasında maliyet veya yara iyileşmesi açısından fark bulunmamıştır, ancak Cutanplast hastalarda daha az rahatsızlık hissine neden olmuştur. Poliüretan tampon (Nasopore) uygulanan ve uygulanmayan tarafları karşılaştıran bir çalışmada, emilebilen Nasopore uygulanan tarafta dördüncü hafta sonunda ostiomeatal kompleks patentti ve 12. haftada sineşi formasyonunda ve nazal akıntıda belirgin iyileşme mevcuttu.<sup>481</sup>

Kortikosteroid emdirilmiş çözünebilir pansuman materyalleri Zhao ve ark. tarafından incelenmiştir. NP'li KRS tanılı bilateral ESC uygulanan 64 hasta burun taraflarına göre randomize edilmiş ve bir nazal pasaja 4 ml veya 8 ml mometazon furoat emdirilmiş Nasopore, karşı tarafa ise aynı miktarda normal tuzlu su emdirilmiş Nasopore yerleştirilmiştir.<sup>482</sup> Nasopore daha sonra postoperatif 7. veya 14. günde çıkarılmıştır, böylece dört grup tedavi karşılaştırılmıştır. POSE ve Lund-Kennedy skorları kullanılarak sonuçlar değerlendirilmiş, iki hafta pasajda kalan ve 8 ml steroid emdirilmiş Nasopore grubunda en iyi sonuçlar elde edilmiş ve skorlardaki anlamlı değişiklikler postoperatif 3 ay etkisini sürdürmüştür. Benzer şekilde, Xu ve ark. bilateral ESC uygulanmış NP'li KRS tanılı 80 hastada triamsinolon emdirilmiş Nasopore kullanmıştır.<sup>466</sup> Bu çalışmada, hastalar burnun tarafına göre değil, tedaviye göre randomize edilmiş, ancak postoperatif aynı aralıkla takip edilmiştir. Aynı endoskopik skorları kullanılmıştır, ancak aynı zamanda ek sonuç ölçütleri olarak SNOT-20 ve Sniffin'Sticks testleri de eklenmiştir ve triamsinolon uygulanan tedavi grubunda tuzlu su uygulanan kontrol grubuna göre SNOT-22 hariç tüm ölçütlerde anlamlı iyileşmeler saptanmıştır. Triamsinolon emdirilmiş Nasopore kullanılan başka bir çalışmada, sadece 19 hastalık bir örnekleme rağmen, tedavi grubunda tuzlu su uygulanan kontrol grubuna göre altıncı ayda endoskopik skorlarda anlamlı değişiklikler bulunmuştur.<sup>465</sup> En son Brezilya'da yapılan bir çalışmada, betametazon veya siprofloksasin emdirilmiş Nasopore ile tuzlu su emdirilmiş Nasopore grupları karşılaştırılmıştır; bu çalışmada 90. günde mukozal ödemde azalma açısından en iyi görünüm steroid grubunda ( $p=0,007$ ) saptanmıştır.<sup>483</sup> Bu çalışmalar ESC sonrasında steroid ile muamele edilmiş nazal pansuman materyallerinin güvenle kullanılabilirliğini göstermektedir. Bing ve ark.'nın yakın tarihli bir çalışmasında KRS tanılı 31 hasta, jelatin sponge (kontrol) veya topikal uygulama ile aselüler dermal matrisin bulunduğu jelatin sponge gruplarına randomize edilmiştir. Lund-Kennedy skorları 8. haftada aselüler dermal matris grubunda, kontrol grubuna (2 hafta) göre azalmıştır ( $p<0,05$ ) ve 8. haftadaki epitelizasyon süresi aselüler dermal matris grubunda, kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak kısa bulunmuştur.<sup>484</sup>

ESC uygulanan KRS tanılı 40 hastadan oluşan bir kohortta kalsiyum aljinat içeren emilebilir burun tamponu ile kitin kaplı gazlı bez sonuçları karşılaştırılmış, emilebilen tampon grubunda postoperatif semptomlar daha az görülmüş, YK iyileşmiş ve ağrı azalmıştır, ancak bu çalışmanın kontrol kolu yoktur.<sup>485</sup> ESC uygulanan 27 KRS hastasında kalsiyum aljinat, karboksimetil selüloz ile karşılaştırılmıştır. Cerrahiden sonra bir burun pasajı kalsiyum aljinatla, diğer taraf ise karboksimetil selülozlu materyalle tamponlanmıştır. Okushi'nin aksine, postoperatif ağrı için GAÖ skorlarında, materyalin çıkarılması sırasındaki burun akıntısı veya ağrı kaynaklı rahatsızlıkta iki taraf arasında önemli farklılıklar saptanmamıştır. Bununla birlikte, dördüncü haftadaki adezyon derecesi ve ödem skorları, kalsiyum aljinat grubunda belirgin olarak daha düşük bulunmuştur.<sup>486</sup>

##### 6.2.1.12.2. Ayırıcılar ve emilemeyen materyaller

Ayırıcılar, basit burun tamponları ve cerrahi eldivenler kullanılarak daha düşük maliyetle tasarlanabilirken, piyasada bir dizi malzeme de bulunmaktadır. Cerrahi eldiven parmağı içinde hazırlanmış

ve çıplak kullanılan burun tamponlarının (burun taraflarına göre hastalar randomize edilmiş) iyileşme üzerindeki etkilerini karşılaştıran bir çalışmada, eldiven parmağı içinde hazırlanan tamponun sadece hasta konforu açısından bir fayda sağladığı gösterilmiştir.<sup>487</sup> Bu ayırıcıların kullanımına yönelik kanıtlar, mevcut çalışmaların kalitesiyle sınırlıdır; örneğin postoperatif iyileşme üzerine yapılan çalışmalardan oluşan bir meta-analiz, bu malzemelerin sadece sineşi oluşumunda azalma eğilimi sağladığını göstermiştir; ancak dahil edilen 18 çalışmada önemli heterojenlik söz konusudur.<sup>488</sup> Baguley ve ark.'nın yaptığı RKÇ'ye KRS tedavisi için ESC uygulanan ve cerrahi sonunda bir taraf burun boşluğunda orta meaya silastik splint yerleştirilen, diğer tarafa yerleştirilmeyen gruplara randomize edilen 42 hasta dahil edilmiştir. Splintler postoperatif 2. haftada çıkarılmıştır. Semptom skorları ameliyat sonrası 12. haftaya kadar her bir taraf için ayrı ayrı kaydedilmiş, 6. ve 12. hafta vizitlerinde etmoid kavite adezyonlar açısından derecelendirilmiştir. Orta meadaki silastik splintler adezyonları azaltmıştır, ancak erken dönemde burun tıkanıklığını ve rahatsızlık hissini artırmıştır. Kullanımları 12. haftada semptomları veya etmoid kavite skorlarını önemli ölçüde değiştirmemiştir.<sup>489</sup>

Chan'ın 36 hastada yaptığı benzer bir çalışmada, tek taraflı orta meaya yerleştirilen silastik stentin hastalarda 24 haftaya kadar etkisi araştırılmıştır. Stent yerleştirilmeyen 13 tarafta orta konka lateralizasyonu gelişirken, stentli tarafların sadece birinde gelişmiştir. İkinci ve 8. haftalarda stent tarafında kontrole kıyasla adezyonlarda ( $p<0,001$ ) ve kabuklanmada ( $p<0,01$ ) anlamlı azalma görülmüş, ancak altıncı ayda çok az fark bulunmuştur, bu durum semptomlar için de geçerlidir, ve bu çalışmada stent hastalar tarafından iyi tolere edilmiştir.<sup>490</sup>

Emilebilir ve emilemeyen materyalleri cerrahi sonrası semptomlar açısından karşılaştıran bir meta-analizde materyaller arasında belirgin fark bulunmamıştır.<sup>491</sup> Sonraki bir başka meta analiz, emilebilir tampon kullanılan hastalarda daha az sineşi gelişimi gösterse de, yine heterojenlik nedeniyle diğerini destekleyememiştir.<sup>492</sup> Ancak tek bir RKÇ'de tuzlu suyla irrigasyona kıyasla emilebilir tampon kullanımında adezyonlarda iyileşme lehine bulgular saptanmıştır.<sup>493</sup> En son meta-analiz bulguları bu konuda daha fazla ümit vermiştir (öneri düzeyleri parantez içinde belirtilmiştir).<sup>494</sup>

Postoperatif kanamada azalma: Emilebilen tampon varlığı ve yokluğunu karşılaştırırken bir fark yok (A), ancak emilebilenler emilemeyen tamponlardan biraz daha etkili (C).

Postoperatif sineşilerde azalma: Emilebilir taponlar emilemeyenlerden (B) ve tampon bulunmayanlardan daha etkili (C); emilemeyen tamponlar da hiç tampon olmamasına göre daha etkili (A).

Postoperatif konforda azalma: Emilebilir taponlar emilemeyenlerden (A) veya tampon bulunmayanlardan (B) daha konforlu.

Tampon tartışmalarına ilginç bir bakış Stern-Shavit ve ark. tarafından yayınlanmıştır. Yazarlar ESC'de tampon koyma ve koymamayla ilgili tüm randomize kontrollü çalışmaların sistematik bir değerlendirmesini yapmıştır ve ESC uygulanan hastalarda orta meaya uzanan tampon kullanımının çok da avantajlı olmadığı, ancak emilebilen tamponların emilemeyenlere göre yaşam kalitesi

üzerinde daha az istenmeyen yan etki gösterdiği şeklinde bir karar analizi modeli oluşturmuştur.<sup>495</sup>

Bununla birlikte, tüm meta-analizlerde gelecekte daha kesin bulgular elde etmek için daha iyi tasarlanmış çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna varılmıştır. Sineşinin önlenmesinde tampon ve ayırıcı hakkında daha fazla bilgi aşağıda, Bölüm 6.2.1.22'de bulunabilir.

### 6.2.1.13. Görüntüleme rehberliği ve robot biliminin rolü

#### 6.2.1.13.1 Görüntüleme rehberliği, bilgisayarda navigasyon ve arttırılmış gerçeklik

ESC için görüntüleme rehberliğinde cerrahi uygulamaları her geçen gün artmaktadır ve ABD'de AAONHS kılavuzları tarafından ve 2016 yılında Rinosinüzit için oluşturulan Alerji ve Rinoloji üzerine Uluslararası Konsensus Bildirisi (International Concensus Statement on Allergy and Rhinology) tarafından da desteklenmektedir.<sup>496,401,497</sup> Görüntüleme rehberliğinde cerrahi (GRC) için uygun olabilecek örnekleri aşağıdaki gibi listelediler:

- Revizyon sinüs cerrahisi
- Postoperatif veya posttravmatik nedenle bozulmuş sinüs anatomisi
- Yaygın sinonazal polipozis
- Frontal, posterior etmoid ve sfenoid sinüsleri içeren patoloji
- Kafa tabanı, orbita, optik sinir veya karotis arter komşuluğunda hastalık bulgusu
- BOS rinore veya kafa tabanı defekti
- Benign ve malign sinonazal neoplazmlar

Görüntüleme rehberliğinde cerrahinin (GRC) veya bilgisayar destekli sinüs cerrahisinin (BDSC) rolünü değerlendirmek için ele alınması gereken temel konular şunlardır:

- Komplikasyon oranlarını azaltmadaki rolü
- Klinik sonuçları iyileştirmedeki rolü
- Eğitimdeki değeri
- Maliyet etkinliği

#### 6.2.1.13.1.1. GRC'de komplikasyon oranları

Smith ve ark. 2007 yılında yaptıkları sistematik derlemeye dahil etmek için beş çalışma belirlemiş, ancak sadece GRC'nin güvenilirliğini belirlemek için yapılması gereken çalışmalar etik olarak mümkün olmadığından, sınırlı çıkarımlar yapabilmıştır.<sup>498</sup> Tabee ve ark. GRC öncesi ve sonrası dönem için tek bir merkezden gelen komplikasyon oranlarını karşılaştırmıştır.<sup>499</sup> Bu seri, GRC yapılan 179 hasta ve GRC kullanılmayan 60 hasta içermiştir. Majör intraoperatif veya postoperatif komplikasyon insidansında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (her ikisi için de %5-6). Kayda değer önemli tek fark, GRC kullanılmayan grupta intraoperatif beyin omurilik sıvısı (BOS) kaçağı insidansında artış olarak belirlenmiştir (%0 ve %2,2). 2005-2008 yıllarını kapsayan ABD'den yapılan bir retrospektif kohort çalışmasında, Florida ve Kaliforniya'daki sigorta şirketlerinin veri tabanlarından primer FESC yapılan 78.944 ve revizyon olan 4.151 hastanın verileri incelenmiş ve frontal sinüs cerrahisi veya GRC kullanılanların majör

komplikeasyonlar açısından daha yüksek risk taşıdığı saptanmıştır.<sup>500</sup> Bu bulgular muhtemelen hastalık kapsamı, anatomik faktörleri ve cerrahın aşırı zguveni gibi hasta seçimiyle ilgili faktörleri yansıtılmaktadır. Masterson ve ark. GRC kullanılarak ESC uygulanan KRS tanılı 110 hastayı içeren sekiz yıllık olgu serilerini bildirmiştir.<sup>501</sup> Dört hastada majör komplikeasyon geliştiği (%3) ve üç hastada aşırı kanama nedeniyle cerrahinin tamamlanmadığı belirtilmiştir. Masterson ve ark. KRS/AFRS tanılı ESC uygulanan 250 hastayı içeren serisinde GRC kullanılmış, majör komplikeasyon oranını %1,2 olarak açıklamış ve dört yıl içinde revizyon cerrahisi gerektiren sadece iki olgu bildirmiştir.<sup>502</sup>

Cerrahi süresi ve kan kaybını göz önünde bulundurarak, Fried ve ark. ESC sırasında GRC kullanılan (n=97) ve kullanılmayan (n=63) olguları karşılaştırmıştır.<sup>503</sup> Bu çalışmanın dezavantajı gruplarda hasta kompozisyonunun farklı olmasındır; GRC grubunun %74' NP'li KRS hastası iken, GRC kullanılmayan grupta bu oran %40'tı. GRC grubunda ortalama 134 ml kan kaybı olmuş ve ortalama cerrahi süresi 154 dakika olarak belirlenmiştir, GRC kullanılmayan grupta ise bu değerler sırasıyla 94 ml ve 133 dakika olarak saptandı. Ancak GRC olmayan grupta 7 majör komplikeasyon ve bir minör komplikeasyon gelişirken, GRC grubunda bir majör ve üç minör komplikeasyon gelişmiş ve üç ay içinde GRC kullanılmayan grupta bir, GRC kullanılan grupta  revizyon cerrahisi gerekmiştir. Sonuç olarak bu çalışmada, GRC grubunda daha fazla hastalık yükü büyük olasılıkla daha uzun ameliyat sürelerine ve daha yüksek kan kaybına katkıda bulunmuştur, ancak yine de daha düşük komplikeasyon oranları grlmştir.

Dalgorf ve ark. 2013 yılında bir sistematik derleme ve meta-analiz yayınlamıştır.<sup>504</sup> Dahil edilen 55 çalışmadan GRC ve GRC dışı grupları karşılaştıran 14 kohort çalışması, meta-analiz için kullanılmıştır. Yukarıdaki çalışmaların ve önceki meta analizlerin<sup>505</sup> aksine, majör ve toplam komplikeasyonlar GRC dışı grupta daha sık grlmştir (majör RR=0,48; %95 güven aralığı [GA], 0,28-0,82; p=0,007), (toplam RR=0,66; %95 GA, 0,47-0,94; p=0,02). Özellikle orbital, intrakraniyal ve hemorajik komplikeasyonlara ayrı ayrı bakıldığında, Forest eğrileri de GRC lehine bulunmuştur, ancak RR'ler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Sonunda, komplikeasyon durumunda cerrahinin sonlandırılması önerilmiştir, ancak yine GRC'nin bu açıdan anlamlı bir avantajı bulunmamıştır. Diğer taraftan, aynı yıl tam tersi bulgular elde edilen başka sistematik derleme yayınlanmış<sup>506</sup> ve GRC kullanımının cerrahi komplikeasyonları azaltmadığı veya cerrahi sonuçları iyileştirmede bir yarar sağlamadığı belirtilmiştir. Ancak yazarların nerileri, metodolojisinde sınırlılıklar olan sadece altı çalışmaya dayanıyordu. İlginçtir ki buna rağmen, makalede yazarlar GRC'nin komplikeasyonları azalttığını destekler şekilde ve zarardan çok yarar sağladığına yönelik bir üstünlük bildirmektedir.

#### 6.2.1.13.1.2. GRC'nin klinik sonuçları

GRC kullanımının yaşam kalitesi üzerine etkilerini değerlendirmek için Javer ve ark. GRC ve GRC dışı olgularda RSOM-31 anketini kullanmıştır.<sup>507</sup> İki grup bir bütün olarak ele alındığında preoperatif ve postoperatif arasında istatistiksel olarak anlamlı iyileşme görülürken, iki grup karşılaştırıldığında GRC grubunda genel olarak yaşam kalitesinde daha fazla iyileşme grlmştir (p<0,001). Tabee ve ark. tek merkezli çalışmalarında GRC ve GRC dışı

hastalarda sırasıyla ortalama 23,6 ve 23,4 puan elde ederek, SNOT-22 skorlarında gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.<sup>499</sup>

Tabee ve ark. ayrıca tek merkezde GRC uygulanmadan önce ve uygulandıktan sonraki dönemi revizyon oranları açısından da karşılaştırmış ve revizyon oranlarında anlamlı farklılıklar saptamamıştır (%7).<sup>499</sup> Aynı merkezde 2003 yılında yapılan daha önceki bir çalışmada, GRC kullanılan ESC için %8 revizyon oranı bildirilmiş, ancak kontrol grubu ile karşılaştırmamıştır; bu da daha yeni çalışmalarında bildirilen %7 oranını vurgulamaktadır.<sup>508</sup> Masterson ve ark. bahsi geçen serilerinde 11 hastanın revizyon cerrahisine ihtiyaı olduğunu bildirirken (%10),<sup>501</sup> Farhadi ve ark. beş yılı aşan sürede GRC'li ESC uygulanan 62 hastadan oluşan bir olgu serisinde NP'li KRS ve NP'siz KRS'ler için revizyon oranlarını %11,11 ve %7,1 olarak bildirmiştir, ancak yine karşılaştırma grubu yoktur.<sup>509</sup>

### *Görüntüleme rehberliğinde cerrahinin en önemli avantajlarından biri, ESC eğitiminde öğrenme eğrisinin iyileştirilmesidir.*

#### 6.2.1.13.1.3 GRC'nin eğitim değerı

Az sayıda alışma GRC'nin cerrahi eğitim açısından değerini ele almıştır. Theodoraki ve ark. 32 ESC olgusu üzerinde eğitim alan sekiz cerrahla yaptıkları çalışmada, GRC'nin stres düzeyleri üzerindeki etkisini incelemiştir.<sup>510</sup> Olgular burun tarafına göre, her hastanın bir tarafı GRC eşliğinde diğer tarafı GRC olmadan ameliyat edilecek şekilde randomize edilmiştir. Eğitim alan cerrahlar kalp atım hızı, solunum hızı ve mastikatör EMG'si gibi parametreler açısından izlenmiştir. Stres, kalp atım hızında artış ve kalp atım hızı değerkenliğinde azalma olarak tanımlanmıştır. Stres düzeylerinin ESC ncesi ve sonrasıyla karşılaştırıldığında yükseldiği, ancak GRC uygulamasının bunu değeristirecek önemli bir katkısı olmadığı, bununla birlikte, eğitim alan cerrahlardan 30'dan fazla FESC uygulayanların navigasyonu kullanırken zihinsel iş yükünün biraz daha az olduğu belirtilmiştir (istatistiksel miktarı belirtilmemiş). Aynı eğitim alanlar ve aynı prosedür setini kullanarak yaptıkları başka bir yayında yazarlar, eğitim alan cerrahların navigasyon işaretçisini ne sıklıkla kullandığını ve daha sonra GRC kullandıkları ESC tarafında cerrahi tekniklerinin değerimini incelemişlerdir.<sup>511</sup> Prosedürlerin navigasyon kullanınca ortalama 16 dakika daha uzun sürdüğünü, ancak olguların sadece %10-13'ünde işaretçiyi kullandıktan sonra cerrahi stratejinin değeritirildiğini göstermişlerdir. Katılımcılar tarafından doldurulan ankette, görüntüleme rehberliğinde sistemi kullanırken cerrahların risk alma konusunda daha istekli olduğu ortaya kmıştır. Eğitim alan hiçbir cerrah navigasyon sistemini kullanırken cerrahi yetilerinin azalmasından şikayet etmemiştir. Aksine, neredeyse tüm cerrahlar, görüntüleme kılavuzundan edinilen ek bilgilerle anatomiye daha iyi anladıklarını belirtmiştir.

Artırılmış gerçeklik, bu yaklaşımdaki submilimetrik değerlerin doğruluğunu destekleyen n çalışmaların sonuçlarıyla birlikte, ilgili alandaki rinologlar için uygun hale gelmeye başlıyor.<sup>512,513</sup> Mevcut sistemler cerrahin preoperatif olarak planladığı hedefleri, anahtar yapılardan kaçınma gibi "anti hedefleri" tespit etme ve komplikeasyonları önlemeye yardımcı olma gibi özellikleri

içermektedir.<sup>514</sup> Gelecek sistemler, muhtemelen kritik anatomik yapıları canlı endoskopik görüntülerine yükleyebilecektir.<sup>515</sup> Tabii ki bu yeni teknolojik gelişmelerin en önemli avantajlarından biri ESC eğitiminde cerrahi öğrenme eğrisinin iyileştirilmesidir.<sup>513</sup>

#### 6.2.1.13.1.4. GRC'nin maliyet etkinliği

Masterson ve ark. GRC hizmeti sunmanın maliyetini incelemiş ve sekiz yıllık çalışma süresince sistemin maaliyetini yaklaşık 110.000-120.000 £ olarak hesaplamıştır.<sup>501</sup> Ancak askeri maliyet modelinde NP'siz KRS tanılı 19 hastayla yaptıkları çalışmaya dayanarak GRC'nin genel maliyeti GRC kullanılmayanlara kıyasla yaklaşık 70.000 £ azaltacağını önerse de, bu sonucu genelleymek pek mümkün değildir. ICOR kılavuzlarına göre, GRC'nin faydaları risklere göre ağır basmaktadır ve potansiyel olarak da maliyetine ağır basar.<sup>401</sup> ESC sırasında GRC kullanımından kaynaklı anlamlı bir maliyet faydasını belirlemek için ayrıntılı çalışmaların yürütülmesine ihtiyaç vardır.

#### 6.2.1.13.2. Robot destekli ESC

ESC'de robotik cerrahi henüz esas olarak enstrümantasyon boyutundaki sınırlılıklar nedeniyle yerini bulamamıştır, ancak sistem geliştirilmeye devam etmektedir.<sup>516-523</sup> Şu anda orofaringeal kanserler için giderek daha fazla kullanılma aşamasında olan transoral robotik cerrahiyle kesinlikle aynı aşamada değildir.<sup>524</sup> Üzerinde düşünülen bir uygulama, robotun endoskopi tutmasıyla cerrahın ESC'yi iki elle uygulayabilme özgürlüğünün sağlanmasıdır.<sup>525,526</sup> Bununla birlikte, literatürde KRS tedavisinde robot destekli ESC kullanımıyla ilgili çalışma henüz yoktur.

#### 6.2.1.14. Ofis prosedürleri

Ameliyathane ortamının ayaktan tedavi koşullarına kıyasla görece maliyeti göz önüne alındığında, polipektomi, stent yerleştirme ve balon sinoplasti gibi işlemler dahil daha fazla işlemin ameliyathane dışında uygulanmasına rağbet artmaktadır. Balon teknolojisi doku kesisinden kaçındığı ve olası kanamayı azalttığı için, bu düzene uygun bir prosedür olarak kendini göstermektedir. Balon sinoplastinin rolü yukarıda ayrıntılı olarak tartışılmaktadır, ancak ayakta tedavi koşullarına özel olarak değerlendirildiğinde bu bölümde, kullanılabilecek tekniklerin önemli avantajları ve dezavantajları ele alınmaktadır. Yukarıda belirtilen RESOLVE çalışmasında, tekrarlayan sinonazal polipozis tedavisi için steroid salan implantların ofis uygulaması olarak yapılabileceği öne sürülmüştür,<sup>119,120</sup> ancak seçilen hastalarda primer medikal tedavinin başarısız olması gerekiyordu. LYR-210 implant uygulaması da bölüm 6.1.12.3'te tartışılmaktadır.

Levy ve ark. ESC'nin bir parçası olarak ofiste veya ameliyathanede balon sinoplasti yapılan hastaları karşılaştıran iki çalışmayı rapor etmiş, ameliyathanede yapılan uygulamaların sonuçlarının daha iyi olduğunu bulmuştur.<sup>527</sup> Bu hastaların Achar çalışmasında ortalama 8 LMS puanıyla hafif ila orta şiddette bir hastalığı olduğu belirtilmelidir. Kilty ve ark. yakın zamanda EPIC çalışmasındaki verilerini yayınlamış, iyi bir hasta seçimiyle POLYPVAC kullanılarak lokal anestezi altında polipektominin yaşam kalitesinde iyi sonuçlar elde edebileceğini göstermiştir.<sup>528</sup>

#### 6.2.1.15. Postoperatif girişimler, örn. debridman

##### 6.2.1.15. 1. Postoperatif debridman

Yakın zamanda yapılan bir Cochrane derlemesinde ESC sonrası hastaların postoperatif takibinde debridmanın rolü araştırılmıştır.<sup>529</sup> Üç ile 12 ay arasında bir takip süresinde 152 katılımcıyı içeren dört çalışma dahil edilmiştir. İki çalışma, aynı hastalarda burun tarafına göre yapılan farklı girişimlerin karşılaştırıldığı çalışmalardı. Hastalarda körleme olmadığından yanlılık riski yüksekti ve sağlık ilişkili yaşam kalitesi skorlarını dikkate alan sadece bir çalışmada elde edilen sınırlı analiz bulguları mevcuttu. Sadece bir çalışmada debridman grubunda 6. ayda SNOT-22 skorları istatistiksel olarak anlamlı olmasa daha düşük saptanmıştır. GAÖ skorlarının kullanıldığı diğer çalışmalarda toplam semptom skorlarında anlamlı farklılık gösterilmemiştir. Dört çalışmada da Lund-Kennedy skoru kullanılarak sinonazal boşlukların postoperatif endoskopik görünümü değerlendirilmiştir. "Burun tarafına göre" yapılan çalışmalarda debridman grubunda sonuçlar daha iyi bulunmuştur, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir. Ancak adezyon oluşum skoruna odaklanıldığında, debridman yapılan hastalarda skorlar önemli ölçüde daha düşük bulunmuş ve en az bir hastada adezyondan kaçınılması için tedavi edilmesi gereken hasta sayısı beş olarak belirlenmiştir. Genel olarak, daha ayrıntılı çalışmalar yapılmadan bunun uzun vadede ne gibi bir etkisi olduğu hakkında yorum yapmak mümkün değildir. Önceki bir sistematik derlemede, 2016 yılında Varsak<sup>531</sup> tarafından da belirtildiği gibi, debridman uygulanan hastaların postoperatif ağrıdan daha çok yakındığı gösterilmiştir.<sup>530</sup>

##### 6.2.1.15. 2. Tuzlu su nazal irrigasyonları

Rudmik ve ark.<sup>532</sup> sistematik derlemelerinde postoperatif tuzlu su ile nazal irrigasyonu değerlendiren 6 RKC tanımlamıştır; çalışmalarda düşük zarar riskiyle semptomlar ve endoskopik bulgularda iyileşme öne sürülmüş, ve bu nedenle postoperatif 24-48 saatte başlayacak şekilde kullanımı önerilmiştir. Bir irrigasyon sistemiyle maksiller sinüs içine ilk iki hafta haftada iki kez, sonraki iki hafta boyunca haftada bir kez, ve sonra ayda iki kez 1000 ml tuzlu su verilmesine odaklanan daha yeni bir çalışma da bu bulguları desteklemiş, irrigasyon kullanılmayan gruba göre anlamlı derecede daha iyi iyileşme görülmüştür.<sup>533</sup> Daha yeni bir meta-analizde, dahil edilebilecek sadece üç çalışma bulunmuş, ancak yine de KRS nedeniyle uygulanan FESC sonrası normal serum fizyolojik ve çeşitli solüsyonlarla nazal irrigasyonun semptom skorları ve endoskopik skorları azaltmada etkili olduğu bildirilmiştir.<sup>534</sup>

##### 6.2.1.15.3. İntranazal ilaçlar

KRS'nin kronik bir hastalık olduğu göz önüne alındığında, idame tedavisi çoğu zaman devam eden tedavinin önemli bir özelliğinden başka bir şey değildir. Ancak herhangi bir spesifik rejimi destekleyen kanıtlar değişkendir. N-ERD olan 60 hastanın incelendiği bir çalışmada, hastalar sadece tuzlu su kullananlar, ayrı ayrı budesonid ve tuzlu su kullananlar, ve budesonid ve tuzlu suyu birlikte kullananlar şeklinde randomize edilmiş, ve hiçbir grupta diğerine göre farklı anlamlı bir fayda saptanmamıştır, ancak bu çalışmanın örneklem büyüklüğü yeterli kanıt göstermek

için oldukça küçük sayılıdır.<sup>83</sup> Fandino ve ark. NP'li KRS'de IKS'nin rolüne bakmak için bir sistematik derleme ve meta-analiz yayınlamıştır.<sup>535</sup> On RKÇ ve bir prospektif kohort çalışması içeren 11 çalışmada, polip rekürrensi olasılığında anlamlı azalmayla birlikte, postoperatif birinci yılda semptom skorlarında ve polip skorlarında anlamlı iyileşme olduğu belirtilmiştir. Analizde üç çalışmada ayrıca adrenokortikotropik hormon düzeyleri de incelenmiş ve postoperatif yükselme saptanmamıştır. Budesonid ile nazal irrigasyonlar, NP'li KRS'nin postoperatif tedavisinde bazı rinologlar için popüler bir tercih haline gelmiştir ve günümüzde bunların kullanımını destekleyen kanıtlar giderek artmaktadır.<sup>81,88,536-538</sup> Snidvongs ve ark.<sup>88</sup> 111 hastadan oluşan bir kohortta günlük 1 mg budesonid veya 1 mg betametazonun 240 ml sinüs yıkama pompası içinde kullanımını incelemiştir. Ortalama 56 haftalık takipten sonra, postoperatif dönemde başlangıca göre SNOT-22 ve endoskopi skorlarında anlamlı iyileşmeler görülmüştür (hepsi için  $p < 0,001$ ). Yüksek doku eozinofili olanlarda, olmayanlara göre semptom ve endoskopik skorlarda anlamlı ölçüde daha fazla iyileşme görülmüştür. Bu bulgular kortikosteroid ile nazal irrigasyon grubunda (mometazon kullanılarak) 12. ayda burun tıkanıklığında daha fazla iyileşme ( $p=0,029$ ), LMS'de daha fazla iyileşme ( $p=0,031$ ) ve endoskopik olarak daha az inflamasyon ( $p=0,018$ ) olduğunu gösteren ve aynı ekip tarafından yapılan daha yeni bir çalışmayla doğrulanmıştır.<sup>67</sup> Cerrahiden bir yıl sonra, semptom skorları kortikosteroid ile irrigasyon grubunda daha düşük bulunmuştur.

Tayland'da yapılan bir çalışmada topikal dekspanenol kullanımı gözden geçirilmiştir.<sup>171</sup> Dekspanenol, D-pantotenik asitin bir alkol analogudur ve asetilasyon için gerekli olan koenzim A'nın öncülü olarak işlev görür; böylece asetilkolinin etkisini artırabilir ve tipik olarak dermatolojik bir ajan olarak kullanılır. Çalışmaya alınan 50 hasta, postoperatif altı hafta boyunca günde dört kez dekspanenol veya serum fizyolojik içeren burun spreyi kullanacak şekilde randomize edilmiştir. Genel olarak, iki grup arasında, dekspanenol grubunda burun akıntısının diğerinden daha iyi, koku kaybının ise daha kötü olması dışında semptomlarda anlamlı farklılıklar yoktu. Ana iddia mukosilyer klirensteki iyileşmeydi, ancak bu testin hasta semptomlarıyla daha az ilişkisi olduğu giderek daha fazla kabul edilmektedir.

#### 6.2.1.15.4. Postoperatif antibiyotikler

Bugüne kadar, postoperatif antibiyotik kullanımıyla ilgili yeterli kanıt yoktur. ESC yapılan hastaların postoperatif ko-amoksiklav kullanmak ya da hiç tedavi kullanmamak üzere olarak randomize edildiği bir çalışmada, ESC sonrası iki grup arasında semptomlarda ve endoskopik skorlarda fark gözlenmemiştir.<sup>539</sup> Ayrıca bakteriyel kültürü ve ko-amoksiklava ilaç duyarlılığı oranları arasında herhangi bir fark bulunmamıştır. Çinde, ESC'den sonra üç ay boyunca flutikazon propiyonat burun spreyi (200 mikrogram) veya klaritromisin (günde bir kez 250 mg) kullanmak üzere randomize edilen KRS'li 187 hasta üzerinde prospektif tek kör karşılaştırmalı bir etkililik çalışması yapılmıştır.<sup>540</sup> Hastalar randomizasyondan bir yıl sonrasına kadar takip edilmiş ve birinci yıldaki semptom şiddeti (GAÖ) ve endoskopik bulgular değerlendirilmiştir. Her iki grupta da toplam ve tek tek semptom skorlarında ve endoskopik bulgularda azalma görülmüştür. Hastalar NP'siz KRS, eozinofilik ve eozinofilik

olmayan NP'li KRS olarak sınıflandırıldığında da, gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Her iki grupta da postoperatif ilaçlar arasında bir üstünlük gösterilmemiştir. Çalışmanın tasarımı, ESC sonrası uzun süreli makrolid tedavisinin ek etkisini görmek için her iki grupta da postoperatif IKS kullanımı yerine, antibiyotiğe karşı bir IKS ile grupların karşılaştırılması açısından sıra dışıdır.

2012'de bir meta-analizde enfeksiyon, semptomlar veya endoskopik skorlarda, endoskopik sinüs cerrahisini takiben postoperatif profilaktik antibiyotiklerin rutin kullanımını destekleyen istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gösterilememiş olsa da, postoperatif olarak tamponlar nazal kavitede bırakıldığında toksik şok gelişme olasılığında endişe duyulmuştur.<sup>541</sup> Ancak 2017'de bu konuyu incelemek için bir meta-analiz yapılmıştır.<sup>542</sup> ESC veya septoplasti uygulanan ve dahil edilme kriterlerini karşılayan toplam 990 hastayla yapılan altı çalışma bulunmuş ve hiçbirinde toksik şok sendromu olgusu belirtilmemiştir. Endoskopik sinüs cerrahisini takiben bir hafta boyunca oral antibiyotik ve serum fizyolojik ile ıslatılmış biyolojik olarak emilebilen orta meza (MM) tamponu kullanımı (kontrol grubu) veya oral antibiyotik kullanılmayan ve MM'ye basitrasın ile ıslatılmış biyolojik olarak emilebilen tampon (çalışma grubu) yerleştirilen 321 KRS hastasının dahil edildiği prospektif, randomize, çok merkezli bir çalışmada, topikal antibiyotiklerin kullanımı araştırılmıştır. Cerrahiden üç hafta sonraki enfeksiyon oranları çalışma ve kontrol grupları arasında anlamlı olarak farklı bulunmamıştır: %5,4'e karşı % 3,8 ve MM granülasyonlarında, sineşi oluşumunda, orta konka lateralizasyonunda veya tampon retansiyonunda gruplar arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. Bununla birlikte, hiçbir antibiyotik kullanmayan hastalardan oluşan kontrol grubu çalışmaya dahil edilmemiştir ve oral veya topikal olarak antibiyotik kullanımı zaten tartışmalıdır.<sup>543</sup>

#### 6.2.1.15.5. Postoperatif sistemik steroidler

Randomize bir çalışmada postoperatif sistemik steroid kullanımının semptom skorlarına bir etkisinin olmadığı, ancak postoperatif ikinci haftada endoskopik görünümde iyileşme sağladığı gösterilmiştir.<sup>381</sup> Ancak bu kısa vadeli fayda için sistemik steroidlerin riskleri göz önünde bulundurulmalıdır.

#### 6.2.1.16. Başarısızlığa karşı başarıyı nasıl ölçeriz?

Endoskopik sinüs cerrahisi konusundaki ilk retrospektif çalışmalarda, nasıl ölçülebildiği tanımlanmaya çalışılmaksızın 'başarı' cerrahinin söylediği olarak kabul edilmiştir. Başarısızlığın tanımı ise sıklıkla, revizyon cerrahisine ihtiyaç duyulmasıydı. Elde edilen sonuçlar değerlendirildikçe, başarı kriteri semptomların düzelmesine<sup>544</sup> ve ardından geçerliliği gösterilmiş anketlerin kullanımıyla hasta tarafından değerlendirilen sonuç ölçütlerine odaklanmıştır.<sup>545</sup> (Bölüm 3.1'e de bakınız).

Birleşik Krallık Sinonazal Cerrahi Denetim Birimi, cerrahinin etkililiğini ölçmek için HBSÖ'yü kullanan ilk büyük, çok merkezli, prospektif kohort çalışmasını yapanlardandır. Bu çalışmada, hastalığa özgü yaşam kalitesinde beş yıllık süre boyunca devam eden istatistiksel olarak anlamlı büyük gelişmeler olduğu bildirilmiştir.<sup>546</sup> Son zamanlarda yayınlanan bir çalışmada da bu gelişmelerin uzun süre takip edilebilen hastalarda 10 yıldan



uzun süre devam ettiği gösterilmiştir.<sup>547</sup> Sonuçların sistematik derlemeyle incelendiği birbirinden farklı 40 kohort çalışmasında, ortalama 24,4 puanlık bir iyileşme gösterilmiştir.<sup>548</sup> Çok az çalışmada NP'li KRS ve NP'siz KRS arasında bildirilen farklı etkilerin sonuçları spesifik olarak karşılaştırılmıştır. Ancak Soler ve ark. tarafından yapılan meta-analizde bir etki bulunmamıştır; sadece preoperatif semptom skorları ve astım varlığı sağlık ilişkili YK'deki iyileşmeyle anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur (daha yüksek preoperatif SNOT-22 skorları ve daha yüksek astım prevalansı durumunda ESC sonrası iyileşmenin daha iyi olduğu bildirilmiştir). Ancak toplum ortalamalarına bakıldığında, bireysel hasta düzeyinde başarı olasılığı göz ardı edilmektedir. 'Başarılı' sonuç tanımını iyi anlamak için genellikle 'minimal klinik açıdan önemli fark' kavramı uygulanmaktadır, bu hastanın derecelendirdiği sonuç skorlarında gerçek anlamda algılayabildiği en küçük değişim olarak tanımlanmaktadır. Bu, farklı bir çok HBSÖ için hesaplanmaktadır; mesela SNOT-22 için 8,9 puandır.<sup>549</sup> Bu sonuç kohort serilerine uygulandığında, hastaların sadece %65-75'inin ameliyattan başarılı bir sonuç aldığı izlenimi edinilmektedir. Ameliyat öncesi başlangıç SNOT-22 puanı sağlık ilişkili YK'de iyileşme açısından minimal klinik açıdan önemli farktan daha iyi tahmin faktörüdür.<sup>84,39</sup> Yüzde 50'den fazla minimal klinik açıdan önemli fark başarısı için SNOT-22'de 20 puanlık bir başlangıç eşik puanı olması gerekmektedir.

Minimal klinik açıdan önemli farkın sınırlı yönü, genellikle nüfusa dayalı istatistiklerden hesaplanmasıdır (Cohen'in etki büyüklüğü veya semptom skorlarındaki ortalama değişikliklerin, iyileşme veya değişiklik olmaması oranlarıyla karşılaştırılması), oysa bireysel veriler farklı değerler içerebilir. Hastalara sadece postoperatif memnuniyet veya iyileşme konusunda sorular sormak, cerrahi girişimin plasebo etkisini azaltmak için eşik değerler kullanılabilmesine imkan vermemektedir. Bu muhtemelen cerrahiden sonra hasta memnuniyetinin rapor edilen minimal klinik açıdan önemli fark başarı oranlarından daha yüksek olduğunu açıklamaktadır.<sup>550</sup> Ek olarak, hastalar ayrıca bireysel semptomlarda iyileşmeye genel yaşam kalitesindeki iyileşmenin üzerinde öncelik tanıyabilir. Hasta memnuniyeti ile tek tek semptomların yanında genel semptom skorlarındaki değişiklikler arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada, burun tıkanıklığında iyileşme KRS hastalarının %93'ü tarafından en önemli semptom olarak değerlendirilirken, koku almada değişiklik ikinci sırada, diğer semptomlar daha düşük önemde derecelendirilmiştir. Bu çalışmada hasta memnuniyetinin, minimal klinik açıdan önemli farka ulaşmak yerine semptom skorlarındaki değişimin boyutu ve en önemli semptomlardaki iyileşme başarısıyla daha iyi korelasyon gösterdiği bulunmuştur.<sup>550</sup> Başka bir çalışmada ayrıca SNOT-22 skorlarında sınırdan minimal klinik açıdan önemli fark iyileşmesi olan hastalarda, nazal alt alanda iyileşme yine KRS semptomlarında genel iyileşmeyle ilişkili bulunmuştur.<sup>551</sup>

Chester ve ark. tarafından yapılan sistematik derlemede ESC sonrası semptomla özgü sonuçlar değerlendirilmiştir.<sup>552</sup> ESC'den sonra ortalama 13,9 ay takip edilen KRS tanılı toplam 2.070 hasta incelenmiştir. Tüm semptomlarda ameliyat öncesi şiddet skorlarına kıyasla iyileşme görülmüş ve rastgele etkiler modeli kullanılarak elde edilen genel etki büyüklüğü 1,19 (%95 güven aralığı 0,96 ile 1,41; I (2) =%81,7) bulunmuştur. En fazla iyileşme burun tıkanıklığında (ES, 1,73) görülürken, yüz ağrısı (ES, 1,13) ve

postnazal akıntıda (ES, 1,19) orta düzeyde iyileşme görülmüştür. Hipozmi (ES, 0,97) ve baş ağrısı (ES, 0,98) en az iyileşen semptomlar olarak belirlenmiştir. Özellikle koku sonuçları için yapılan yakın zamanlı bir sistematik derlemeye 31 çalışma dahil edilmiş ve KRS hastalarında (polipli ve polipsiz) görsel analog ölçekte (-0,83, p=0,001), Sinonazal Sonuç Testinde değişen tat/koku maddesinde (-1,32, p<0,00001), 40 maddelik Koku Tanımlama Testinde (3,49, p=0,0010) ve Sniffin 'Sticks tanımlama testinde (0,34, p=0,03) anlamlı iyileşmeler gösterilmiştir. Polipli hastalar ve disosmik hastalarda koku almada en yüksek düzeyde iyileşme görülmüştür.

Revizyon cerrahisi ihtiyacı kronik hastalık varlığında her zaman bir tedavi başarısızlığı olarak kabul edilmemelidir. Bununla birlikte, hastalarda sonraki revizyon cerrahisi olasılığı konusunda farkındalık yaratmak gerekir. Prospektif kohort çalışmalarında revizyon cerrahisi oranları 3 yılda %11<sup>393</sup>, 5 yılda %19<sup>546</sup> ve 10 yılda ise %17<sup>547</sup> olarak bildirilmiştir. NP'li KRS hastalarında revizyon cerrahisi oranları (3, 5 ve 10 yıl için sırasıyla %11, %21 ve %25) NP'siz KRS'lilerden (3, 5 ve 10 yıl için sırasıyla %10, ve %15) daha yüksek bildirilmiştir. Elektronik sağlık kayıtları kullanılarak yapılan popülasyon tabanlı bir çalışmada, ortalama 9,7 yıllık takipte uzun vadeli revizyon cerrahisi oranı %15,9 olarak bulunmuştur; kadın cinsiyeti, ilk ameliyatta ileri yaş, nazal polip varlığı, astım ve alerjinin eşlik etmesi ve ailede KRS öyküsü olması revizyon cerrahisi gereksiniminde daha yüksek riskle ilişkili bulunmuştur.<sup>553</sup> NP'li KRS'de revizyon oranları %29,9 iken, NP'siz KRS hastalarında %9,8 bulunmuştur. Loftus ve ark. revizyon cerrahisi oranlarını inceledikleri 34.220 NP'li KRS hastasını içeren 45 çalışmayı dahil ettikleri bir sistematik derleme yayınlamıştır.<sup>554</sup> Ağırlıklandırılmış ortalama 89 aylık takiplerde ortalama %16,2 revizyon cerrahisi oranı saptanmıştır. Alerjik fungal rinosinüzit (%28,7), N-ERD (%27,2), astım (%22,6) ve önceki polipektomi öyküsü (%26) olanlarda revizyon oranlarında artış bildirilmiştir. Endoskopik olarak cerrahiden ortalama 12 yıl sonrasına kadarki takip sonuçlarını bildiren yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada, NP'li KRS hastalarının %78,9'unda endoskopik hastalık nüksü ve %36,8'inde revizyon cerrahisi gereksinimi bildirilmiştir.<sup>555</sup>

### 6.2.1.17. Endoskopik sinüs cerrahisinin sonuçları nelerdir?

Randomize olmayan kohort çalışmalarından elde edilen geniş bir kanıt havuzu, ESC sonrasında hastalarda klinik olarak anlamlı YK iyileşmesi olduğunu göstermektedir. Nazal Polipozis ve Kronik Rinosinüzit Cerrahisi için Ulusal Karşılaştırmalı Denetleme Birimi 2009 yılında İngiltere ve Galler'de KRS nedeniyle ameliyat edilen 3.128 hastanın uzun vadeli sonuçlarını bildirmiştir.<sup>393</sup> SNOT-22 skorlarında preoperatif dönemde 40,9'dan postoperatif 28,2'ye gerilemeyle istatistiksel ve klinik olarak anlamlı iyileşme görülmüş, her iki alt grupta da etki değeri büyük olmakla birlikte, NP'siz KRS ile karşılaştırıldığında NP'li KRS hastalarında daha fazla iyileşme belirlenmiştir. YK'de iyileşmeler ameliyattan sonraki beş yıla kadar korunmuştur.<sup>546</sup> 2010 yılında Smith ve ark.<sup>556</sup> üç tıp merkezinden KRS nedeniyle ESC uygulanan ve ortalama 17,4 ay takip edilen toplam 302 hastayı içeren çok merkezli bir kohort çalışması yayınlamıştır. Sonraki prospektif çok merkezli çalışmalarda da ESC'yi takiben YK'de iyileşme, oral antibiyotik ve sistemik kortikosteroid kullanımında azalma, daha az iş/okul günü kaybı<sup>557</sup> ve rinosinüzit kaynaklı sağlık hizmeti harcamalarında

ve görüntüleme tetkiklerinde azalma gibi klinik olarak önemli gelişmeler gösterilmiştir.<sup>558,559</sup> 2005 yılında yapılan sistematik bir derlemeye,<sup>560</sup> ESC sonrası semptomlarda ya da YK'de değişim bildirilen 45 çalışma dahil edilmiş, bunlardan 44'ünde kanıt düzeyi 4 veya 5 bulunmuştur. Çalışmanın tasarımında ve sonuç ölçütlerindeki heterojenliğe rağmen meta-analiz yapılabilmemiş, tüm çalışmalarda en az bir sonuç ölçütünde anlamlı iyileşme bildirildiği belirlenmiştir. Bir sistematik derleme ve kohort çalışmalarından oluşan meta-analiz, SNOT-22 ile cerrahiden sonraki sonuçların değerlendirildiği 2008'den 2016'ya kadar yayınlanan 40 farklı kohortu içermiştir.<sup>548</sup> Tüm çalışmalarda başlangıç ve postoperatif ortalama SNOT-22 skorlarında ortalama 10,6 aylık takipte 12,7 ile 44,8 arasında değişen istatistiksel olarak anlamlı değişiklik görülmüştür ( $p < 0,001$ ). Tüm çalışmaların özet SNOT-22 değişikliği 24,4 (%95 GA: 22,0-26,8) bulunmuştur. Değişimin büyüklüğü kohortlar arasında oldukça değişkendir ve görüldüğü kadarıyla, başlangıç SNOT-22 skoru, astım prevalansı ve takip süresi gibi bir dizi faktörden etkilenmektedir (Şekil 1).

Literatürde medikal ve cerrahi tedaviyi doğrudan karşılaştırabilen az sayıda karşılaştırmalı çalışma vardır. Ragab ve ark.<sup>32</sup> NP'li ve NP'siz KRS tanılı 90 hastayı medikal veya cerrahi tedavi uygulanmasına göre eşit oranda randomize etmiştir. NP'siz KRS'nin hem medikal hem de cerrahi tedavisi KRS ile ilgili ölçülen neredeyse tüm objektif ve subjektif parametreleri anlamlı şekilde iyileştirmiş ( $p < 0,01$ ), cerrahi uygulanan KRS ( $p < 0,01$ ) ve polipozissiz KRS ( $p < 0,01$ ) gruplarında, anlamlı iyileşme gösteren toplam burun hacmi hariç medikal ve cerrahi gruplar arasında randomizasyondan sonra 12. ayda anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ). Tüm hastalara gruplara ayrılmadan önce altı hafta Dexarhinaspray verilmiş ve devam eden semptomlara yönelik bir eşik olmamasına rağmen artık semptomatik olmayan hastalar çalışmadan çıkarılmıştır. Bu çalışmanın sınırlılığı, günümüzde maksimal medikal tedaviye yanıtızsızlık durumunda tercih edilen cerrahi uygulamaları yansıtmadığının bir göstergesi olarak, hastaların cerrahiden altı ay önce göreceli olarak kısa süreli intranasal kortikosteroid almış olmasıdır.

Blomquist ve ark. sinüs BT kullanarak NP'li KRS tanılı 32 hastada medikal ve medikal-cerrahi tedavileri karşılaştırmıştır. Hastalar, 10 günlük oral prednizolon tedavisi sonrası tek taraflı endoskopik sinüs cerrahisi yapılanlar ve bir ay boyunca bilateral nazal steroid budesonid kullananlar olarak randomize edilmiştir. Hepsine, ameliyat sonrası bir yıl boyunca bilateral nazal steroid (budesonid) verilmiştir. Hastalar nazal endoskopi, semptom skorları ve koku eşikleri ile değerlendirilmiş ve 12 ay boyunca takip edilmiştir. Sinüs BT görüntülemeler ameliyattan önce ve ameliyattan bir yıl sonra yapılmıştır. Ameliyat edilen tarafta BT'de toplam LM skorları ve ostiomeatal kompleks ve maksiller sinüs skorları önemli bir gelişme göstermiştir, ancak ameliyat edilmemiş tarafta önemli bir fark bulunmamıştır. Benzer şekilde, koku almada iyileşme ameliyat edilmemiş tarafta daha az görülmüştür.<sup>561</sup>

Birçok çalışmada refrakter KRS nedeniyle ameliyat olmayı seçen hastalarla ameliyat olmak yerine medikal tedaviyi seçenler karşılaştırılmıştır.<sup>557,562</sup> On iki ay boyunca yapılan takiplerde cerrahiye seçen hastaların RSEE ve KSA YK skorlarında medikal tedavi alan hastalardan daha fazla iyileşme görülmüş, ayrıca cerrahi uygulanan hastalarda daha az oral antibiyotik ve oral

steroid kullanılmış ve daha az iş/okul günü kaybı olmuştur. Başlangıçta medikal tedaviyi seçen bir hasta alt grubu cerrahi tedaviye geçmiş ve bu grupta sonuçlar genel olarak cerrahi kohortunu yansıtmıştır. Cerrahi tedaviyi beklerken medikal tedavi gören refrakter KRS hastalarını değerlendiren sonraki prospektif çalışmada,<sup>563</sup> ortalama 15 aylık takipte cerrahiye beklerken SNOT-22 skorlarının ortalama 57,6'dan 66,1'e kötüleştiği ve ESC'den sonra SNOT-22 skorlarının ortalama 66,1'dan 16,0'ya düzeldiği gösterilmiştir. ESC sonrasında hastaların endoskopi skorlarında iyileşme, kayıp iş günü ve ilaç kullanımında azalma da görülmüştür. 2017'de Patel ve ark. bir meta-analiz yapmış ve ESC'nin medikal tedaviden daha yüksek YK ve nazal endoskopi skorları sağladığını ve ameliyat olan hastalarda ESC sonrasında sağlık hizmetleri, koku alma ve maliyet-etkinlik açısından daha fazla fayda elde edildiğini göstermiştir.<sup>564</sup> Kohli ve ark. tarafından sadece koku alma üzerine yapılan ve 31 hastayı değerlendiren bir sistematik derlemede, ESC'nin KRS hastalarında neredeyse tüm subjektif ve objektif koku alma bulgularını düzelttiği sonucuna varılmıştır. En fazla iyileşme NP'li KRS tanılı veya preoperatif koku alma bozukluğu olan hastalarda görülmüştür.<sup>565</sup> Bu durum, postoperatif bir yıla kadar beklenebilmektedir.<sup>566</sup>

ESC sonrası özellikle postoperatif ağrı şikayetindeki değişiklikler için tasarlanmış bir çalışmaya 252 hasta dahil edilmiştir.<sup>567</sup> Bu hastaların %42'sinde preoperatif ağrı yoktu. Hastalar 6 veya 12. ayda takip edilmiştir. Preoperatif ağrısı olmayan hastalardan hiçbirinde ameliyat sonrası yeni bir ağrı gelişmemiştir. Preoperatif ağrısı olan 146 hastanın %56'sında postoperatif ağrı, rezidüel semptomlar veya ek sekel görülmemiş, %29'unda ağrı veya rahatsızlık hissi iyileşmiş, %6'sında ağrı veya rahatsızlık hissi öncekiyle aynı derecede bulunmuş, %2'si daha kötü ağrı veya rahatsızlık hissi ve %7'si yeni gelişen ağrı veya rahatsızlık hissi bildirmiştir.

ESC sonrası semptom yanıtını inceleyen bir meta-analizde depresyon durumunda preoperatif ve postoperatif yaşam kalitesi skorları daha kötü bulunmuştur, ancak majör KRS semptomları benzer derecede iyileşmiştir.<sup>568</sup> Genel etki büyüklüğü 1,19 (%95 güven aralığı, 0,96-1,41; (2) =%82) iken, spesifik semptomlar için etki büyüklüğü şu şekildeydi: Baş ağrısı 0,98, hipozmi 0,97 ve burun tıkanıklığı 1,73. Halsizlik ve bedensel ağrı genel popülasyonun normatif değerlerinden daha yüksek bulunmuş, ancak ESC sonrası bunlarda da iyileşme görülmüştür (etki büyüklüğü 0,5 SS). Chester ve ark. özellikle halsizlik şikayetini dikkate alan 28 çalışmanın meta-analizini gerçekleştirmiş, halsizlikte, ameliyat öncesi ve sonrası karşılaştırmalarda ESC sonrası önemli boyutta iyileşme bulmuştur. SF-36 zindelik durumu skorları bulgularını bildiren 11 çalışmada yapılan alt grup analizi, orta büyüklükte bir birleşik etki olduğunu göstermiştir.<sup>569</sup>

KRS hastalarının neredeyse %75'inde uyku bozukluğu görülebildiği için, Sukato ve ark. ESC sonrası uyku bozukluklarında iyileşmeyi inceleyen 7 makalenin meta-analizini yayınlamıştır.<sup>570</sup> Çalışmalarda heterojenite yüksekti (I<sup>2</sup>=%95-%99), ancak KRS için yapılan cerrahi sonrası, Apne-Hipopne İndeksinde de küçük bir iyileşmeyle beraber, Epworth Uyku Ölçeği ve Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi kullanılarak ölçülen uyku bozukluklarında önemli boyutta iyileşmeler görülmüştür. Gelecekte daha iyi çalışmaların yürütülmesi önerilmektedir.

ESC'nin alt solunum yolu üzerindeki etkisi birkaç çalışmada dikkate alınmıştır. 2013'te bir meta analizde 891 hastayı kapsayan 22 çalışma belirlenmiştir. Hastaların %76,1'i (%95 GA, %71,9-%80,3) genel astım kontrolünün iyileştiği bildirmiştir. Astım ataklarının sıklığı hastaların %84,8'inde (%95 GA, %76,6-93,0), hastaneye yatışların sayısı da hastaların %64,4'ünde azalmıştır (%95 GA, %53,3-75,6). Oral kortikosteroid kullanımı hastaların %72,8'inde (%95 CI, %67,5-78,1) azalırken; inhale kortikosteroid kullanımı hastaların %28,5'inde (%95 GA, %22,6-34,5) ve bronkodilatör kullanımı hastaların %36,3'ünde (%95 GA, %28,9-43,7) azalmıştır. Beklenen birinci saniyede zorlu ekspiratuar hacimdeki (FEV<sub>1</sub>) ortalama iyileşme oranı %1,62'dir, ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,877). Sonuçta, eş zamanlı astımı olan hastalarda ESC klinik iyileşme sağlayabilmektedir.<sup>571</sup>

#### 6.2.1.18. Hasta beklentisini nasıl yönetiriz? (ayrıca bölüm 9'a bakınız)

Hasta beklentileri ameliyatın sonuçları, komplikasyon riski, perioperatif iyileşme ve normal aktivitelere dönüş, cerrahinin olası faydaları ve devam eden tedavi ihtiyacı açısından dikkate alınmalıdır.

ESC öncesi hastaların endişe düzeyleri üzerine yapılan bir araştırmada, hastaların genelinin ameliyattan önce kaygı düzeyinin düşük olduğu, revizyon cerrahisi ve cerrahiye bekleme süresinin en fazla kaygı yaratan durumları oluşturduğu bulunmuştur.<sup>572</sup> Revizyon oranları yukarıda 6.1.17'de tartışılmıştır.

Hastalar yukarıda belirtilen nüfusa dayalı çalışmalara, kendi preoperatif semptom şiddetine ve mevcut önemli semptomlarına göre cerrahi başarı olasılığıyla ilgili bilgilendirilmelidir. Sonucu tahmin etmek için birçok farklı faktör öne sürülmüştür. NP'li KRS alt tipi gibi bazı faktörler ESC sonrası daha fazla iyileşmeyle ilişkilendirilirken, komorbid obezite ve anksiyete gibi faktörler ise daha az postoperatif iyileşmeyle ilişkili bulunmuştur.<sup>573</sup>

Hastaların çoğunda ilişkili demografik özelliklerden bağımsız olarak yine de klinik olarak anlamlı iyileşmeler görülebilir. Cerrahi sonuçlarda sağlık ilişkili YK'deki iyileşmelere ilişkin en iyi tahmin faktörü, hastanın preoperatif hastalık yüküdür. 2.263 hastanın dahil edildiği prospektif bir kohort çalışmasında, ESC sonrası SNOT-22 skorlarında düzelme ve en az bir minimal klinik olarak önemli fark iyileşmesi sağlanan hastaların oranı, daha yüksek başlangıç hastalık şiddeti olanlarda daha fazladır.<sup>84</sup> Sadece başlangıç SNOT-22 skoru 21 ile 30 arası olan hastalarda ortalama minimal klinik olarak önemli fark değerine eşit veya daha büyük bir değişim görülürken, SNOT-22 skoru 31 veya daha yüksek olan hastalarda minimal klinik olarak önemli farka ulaşma olasılığı %70'ten fazla bulunmuştur. Bununla birlikte, başlangıç skorları daha yüksek olan hastalar, daha fazla SNOT-22 skoru iyileşmesine rağmen cerrahi sonrası daha semptomatik kalmıştır.

Zamanla, biyobelirteçler ve daha iyi endotiplemeyle rekürrens hastalık riskinin daha doğru tahmin edilmesi olasıdır. Küme ve çok değişkenli analizler, eozinofil baskın NP'li KRS hastalarının polip rekürrens oranlarının en yüksek düzeyde olduğunu göstermiştir.<sup>574,575</sup> Bir çalışmada, %27'lik bir doku eozinofili eşik değerinin %96,7 duyarlılık ve %92,5 özgüllükle<sup>575</sup> ve yüksek çözünürlük alanı başına 55 eozinofil sayısının %87,4 duyarlılık

ve %97,1 özgüllükle rekürrens açısından tahmin faktörü olduğu bulunmuştur.<sup>576</sup>

Hastalara cerrahinin amacının hastalık kontrolünü iyileştirmek ve postoperatif ilaç ihtiyacını azaltmak olduğu açıklanmalıdır. Çalışmalarda, devam eden nazal kortikosteroid sprey kullanımıyla revizyon oranlarının düşük seyrettiği<sup>92</sup> ve kortikosteroid ile irrigasyonun tek başına sprey kullanımına göre endoskopik skorlar açısından daha faydalı olduğu gösterilmiştir.<sup>67</sup> Tam iyileşme izole sinüs tıkanıklığı durumu hariç genellikle gerçekçi olmayan bir hedefdir. Hastalar şikayetlerinin muhtemelen azalacağına dair bilgilendirilir, ancak birçoğunun postoperatif skorlarının normal popülasyonla benzer olamayacağını da bilmelidir.

#### 6.2.1.19. Ameliyat sonrası iyileşme – ağrı, normal aktivitelere dönme

Ameliyatın boyutu ne kadar küçük olursa, o kadar hızlı iyileşme olduğu açıktır. Byun ve Lee, parsiyel unsinektomi için iyileşme süresini 1,77±0,59 hafta, total unsinektomi içinse 2,42±0,79 hafta olarak bulmuştur (p=0,034).<sup>419</sup> Sinüs cerrahisi genellikle bir unsinektomiden daha fazlasını içermektedir ve bu iki grup arasındaki fark belki de beklenmedik bir durumdur.

Randomize bir çalışmada Wu ve ark. NP'li KRS tanılı 102 hastada, daha hızlı iyileşme için ameliyat öncesi ve sonrası NSAİİ'ler ve kısa etkili opioidler ve topikal lokal anestezipler vererek, ESC cerrahisi sonrası daha hızlı iyileşme (ERAS) için perioperatif bakım protokolünü incelemiş ve Medikal Sonuçlar Çalışma Uyku Ölçeği ve Kolcaba Konfor Ölçeği Anketi ile yapılan değerlendirmelerde ERAS grubunda postoperatif skorları anlamlı bir şekilde daha iyi bulunmuştur.<sup>577</sup> Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, ERAS grubunda bulantı/kusma, kanama, aspirasyon ve düşme sıklığı artmamıştır. Kempainen ve ark. randomize klinik bir çalışmada 78 hastada parasetamol/asetaminofen kullanımının FESC sonrası iyileşme üzerine etkisini araştırmıştır.<sup>578</sup> "Tedavi" grubundan (n=38) postoperatif ilk beş gün boyunca günde üç kez iki adet 665 mg parasetamol/asetaminofen tablet alması istenmiş, kontrol grubu (n=40) ise sadece gerektiğinde kullanmıştır. Çoğu hastada sınırlı bir FESC uygulanmıştır. "Tedavi" grubunda normal günlük aktivitelere dönüş ortalama 8,8 (SS 4,8) gün sürerken, "gerektiğinde kullanım" grubunda normale dönüş 10,3 (SS 7,0) gün sürmüştür (ortalama fark 1,5; %95 GA, -1,3-4,2; p=0,29). En kötü ağrının ortalaması, 11 puanlık bir skorlama sisteminde, "tedavi" grubunda 3,4 (2,9) olarak, "gerektiğinde kullanım" grubunda ise 5,2 (3,0) olarak saptanmıştır (ortalama fark 1,7; %95 GA, 0,4-5,2; p=0,019).

Tyler ve ark. 62 hastadan oluşan RKÇ'de perioperatif intravenöz asetaminofenin ESC sonrası erken postoperatif ağrının iyileşmesi üzerindeki etkisini plaseboyla karşılaştırmıştır. Postoperatif ilk saatte GAÖ aktif grupta daha düşük olmasına rağmen, 12. ve 24. saatlerde ortalama ağrı skorları plasebo grubunda daha düşük bulunmuştur. Yazarlar, ESC sonrası perioperatif ağrı kontrolünde IVAPAP'ın yüksek maliyeti ve faydasız sonuçları nedeniyle önerilemeyeceği sonucuna varmıştır.<sup>579</sup>

Aşırı opioid kullanımı ve bağımlılığıyla ilgili artan endişeler göz önüne alındığında, son zamanlarda yapılan birkaç çalışmada postoperatif opioid analjezisinin gerekli olup olmadığı değerlendirilmiştir. Tek bir merkezde yapılan retrospektif

bir çalışmada, Raikundalia ve ark. FESC uygulanan 136 hastada postoperatif birinci gün vizitinde opioid kullanımı değerlendirilmiştir. Geriye doğru kademeli multinomial lojistik regresyon modelinde, eş zamanlı septoplasti uygulanan ve genç yaştaki hastalarda opioid kullanma olasılığının arttığı bulunmuştur. Cerrahide açılan sinüs sayısı ve genişletilmiş frontal sinüzotomi ve maksiller sinüzotomi varlığı, artmış opioid kullanımıyla ilişkili bulunmamıştır. Bilateral FESC uygulanan hastalarda opioid tüketimi tek taraflı FESC uygulananlardan daha yüksek bulunmuştur.<sup>580</sup>

Locketz ve ark. beş farklı merkezde ESC uygulanan 219 hastayı incelemiştir.<sup>581</sup> Opioid tüketiminin yapılan prosedürle bir ilişkisi saptanmamıştır. Hastaların çoğu postoperatif ilk üç gün beşten az sayıda opioid bazlı tablet kullanmış; %23'ü hiç ihtiyaç duymamıştır. Hasta taburcu edildiğinde opioidler reçete edilecekse, kesinlikle düşük miktarda verilmelidir.

Szczygielski ve çalışma arkadaşları çözünebilir sinu-kit (ÇSK) ile Stamberger Sinüs Tamponunu (SST) (n=26 taraf) ve kauçuk eldiven parmağında hazırlanan rutin tamponu (RNT) (n=23 taraf) diğer sorunlar arasında postoperatif ağrı açısından da karşılaştırmıştır.<sup>582</sup> SST için ortalama ağrı düzeyi 0,85 (0-3) ve ÇSK için 2,1 (0-5) bulunurken RNT için 5,6 (2-9) olarak bulunmuştur. Akbari ve ark. KRS için ESC uygulanan 35 hastanın burnunun bir tarafına eldiven parmakla sarılı Merocel tampon, diğer burnun tarafına ise çıplak Merocel yerleştirilmek üzere randomize edildiği çalışmalarında burnun taraflarını karşılaştırmıştır.<sup>487</sup> Mukozal inflamasyon açısından gruplar arasında histopatolojik olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır, ancak birinci haftada tamponların çıkarılması sırasında hastaların yaşadığı rahatsızlık açısından, kauçuk eldiven parmak içinde uygulanan Merocel tamponlar lehine anlamlı fark görülmüştür.

### *Çalışmalar, emilebilir tampon kullanımının sinüs cerrahisiyle ilişkili ağrı ve rahatsızlık hissini azaltacağını düşündürmektedir.*

Bir tarafta Merocel ve diğer tarafta Nasopore'un kullanıldığı orta şiddette- şiddetli KRS tanılı 30 hastada yapılan değerlendirmede, tamponlama kolaylığı ve postoperatif kanama kontrolü açısından benzer sonuçlar elde edilmiştir.<sup>583</sup> Ardışık postoperatif nazal endoskopiler, daha düşük sineşi, enfeksiyon ve ödem insidansı, daha iyi biyouyumluluk ve güvenlilikle Nasopore'un mukoza için daha iyi olduğunu ortaya koymuştur. Hastalara uygulanan semptom anketleri tampon çıkarma işlemi gerektirmediğinden Nasopore lehine anlamlı bir farklılık göstermiştir. Ayrıca başka bir çalışmada, ameliyattan sonraki ilk 10 gün içinde Nasopore'un burnun tıkanıklığını önemli ölçüde azalttığı (p<0,005) ve ilk ve ikinci postoperatif takiplerde baş ağrısı ve alında basınç hissinde anlamlı bir iyileşme sağladığı (p<0,005) gösterilmiştir.<sup>487,582-585</sup>

Shinkwin ve ark. bilateral nazal cerrahi (ESC veya alt konka cerrahisi) geçiren 60 hastada Surgicel Nu-knit (hemostatik bir malzeme) kullanımını, Vasolene şerit sargı ve Merocel tampon ile karşılaştırmıştır. Surgicel Nu-knit, Vasolene sargı veya Merocel tampona göre, tampon çıkarıldıktan sonra daha az rahatsızlık hissi ve daha az kanama sağladı (her ikisi için p<0,01). Merocel

tampon ile karşılaştırıldığında, tampon çıkarılırken Surgicel Nu-kit anlamlı ölçüde daha az rahatsızlık hissi vermiştir (p<0,01). Tampon çıkarılmasını takiben kanama oranı da diğer tamponlara göre önemli ölçüde daha az bulunmuştur.<sup>586</sup>

Altmış üç hastayı içeren bir RKÇ'de, lignokain ile ıslatılmış poliüretan köpük tamponlar, tuzlu suyla ıslatılmış köpüklerle karşılaştırıldığında, lignokainin ESC sonrası erken postoperatif dönemde vital bulgularda ciddi bir değişiklik yapmadan postoperatif ağrısı anlamlı ölçüde azalttığı gösterilmiştir.<sup>587</sup>

Haytoğlu ve ark. NP'li/NP'siz KRS tanılı 150 hastada FESC sonrası ağrı tedavisinde %2 lignokain, %0,25 bupivakain, %0,2 ropivakain, %2 prilokain gibi farklı anesteziik maddeler (tedavi grubu) ve %0,9 NaCl ile (kontrol grubu) ıslatılmış tamponların kullanımıyla ilgili çalışma bildirmiştir. Hastaların hepsi 10-15 mg/kg (günde dört kez) asetaminofen (250 mg/5 ml) kullanmıştır. Serum fizyolojik grubunda, hastaların %93'ünde ek ağrı kesici gerekirken, bupivakain grubunda bu oran diğer gruplardan daha az, %20 olarak bulunmuştur.<sup>588</sup> Benzer şekilde levo bupivakain ile ıslatılmış PVA sünger sinüs tamponlarının FESC'de postoperatif ağrı kontrolü için etkili, kolay ve hızlı bir yöntem olduğu gösterilmiştir.<sup>589</sup>

Fentanil ile ıslatılmış emilebilir tamponların da (Nasopore veya Merocel) yan etki görülmezsiz FESC sonrası akut postoperatif ağrısı önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir.<sup>590</sup>

Endoskopik sinüs cerrahisi (ESC) sonrasında postoperatif ağrısı azaltmak için lokal anesteziik ile sfenopalatin gangliyon blok (SPGB) kullanımını inceleyen sistematik bir derleme, özellikle bu prosedür genel olarak ameliyat sonrası sadece hafif ağrıyla ilişkili olduğu göz önüne alındığında, tartışmalıdır.<sup>591</sup> Analize sekiz makale dahil edilmiş ve kontrol grubuna kıyasla tedavi grubunda önemli bir yan etki yaşanmadan, intraoperatif kanama, postoperatif ağrı, bulantı ve kusma ve sedasyondan derlenme süresinin anlamlı düzeyde azaldığı gösterilmiştir (p<0,02). Ayrıca, transnazal yaklaşımın sonuçları, transoral yola kıyasla daha iyi bulunmuştur.

#### **6.2.1.20. Cerrahi komplikasyonları - akut ve kronik**

##### **Akut/perioperatif komplikasyonlar**

Güçlendirilmiş enstrümantasyonun ortaya çıkışı mikrodebrider kaynaklı yaralanmalarda artış potansiyeli yaratmıştır.<sup>592,593</sup> Bununla birlikte, intraoperatif komplikasyonların tek kaynağı mikrodebrider değildir ve yukarıda belirtildiği gibi, hastaların yakın takibi ve preoperatif BT taramalarının iyi yorumlanması komplikasyonlardan kaçınmanın anahtarıdır.<sup>594</sup> Potansiyel tuzaklar için kilit anatomik yapılar aşağıdakileri içerir:

- Anterior etmoid arterler - az sayıda olguda, özellikle bir supra-orbital etmoid hücre varlığında, anterior etmoid arter kafa tabanının altında kemiksi bir "mezenter" içinde uzanabilir ve bu durumda kesici aletler ile daha büyük yaralanma riski altındadır.
- Havalanan posterior sfeno-etmoidal (Onodi) hücreler - etmoidektomi/sfenoidotomi sırasında optik sinir hasarı riski artar; bu anatomik varyantlar bazı etnik gruplarda daha yaygındır, ör. Güney Doğu Asyalılar.<sup>595,596</sup>
- Lamina papryacea dehisansı koronal ve aksiyal BT sekanslarında belirlenebilir - bunun nedeni etmoidlerde

poliplerin etkisiyle genişleme veya geçmişteki fasiyal travma olabilir, ancak primer cerrahide önceki girişime bağlı görülmez.

- Maksiller sinüs hipoplazisi - burun içinde laminanın maksilla duvarından daha medialde yerleşimi durumunda olasıdır; böylece bir cerrah anterior etmoidlere girdiğini zannederek laminaya zarar verebilir.
- İnfra-orbital etmoid (Haller) hücreler - BT'de en iyi koronal kesitlerde görülür; maksiller sinüse ve etmoid infundibulumu girişi etkileyebilir.
- Kafa tabanı defektleri - yine primer cerrahide, sadece daha önce kafa travması veya beyin cerrahisi girişimi olmuşsa veya kontrolsüz poliplerin masif ekspansiyonu ile kemik sınırların destrüksiyonunda veya meningeosel gibi konjenital dehisans durumunda karşımıza çıkabilir.
- İnternal karotis arter dehisansı - bu, sfenoid sinüslerde (ve bazı durumlarda sfenoetmoidal hücrelerde) görülebilir ve cerrahi sırasında arteri yaralanmaya hassas hale getirir.

2014 yılında, iki Amerikan sigorta veri tabanından alınan 2005-2008 dönemine ait veriler retrospektif olarak bir kohort analiziyle değerlendirilmiştir.<sup>500</sup> Bu kohortta 78.944 primer ESC olgusunda 288 majör komplikasyon tanımlanmıştır (%0,36; %95 GA, %0,32-0,40). Primer olgularda majör komplikasyon oranı %0,36 olarak bulunmuştur (n=288). Majör komplikasyonlar için çok değişkenli analizde belirlenen risk faktörleri 40 yaş üstü olmak, frontal sinüs cerrahisi ve görüntüleme rehberli cerrahi içermeştir.

Revizyon FESC'yi takiben gelişen majör komplikasyon oranı (%0,46) primer olgularla benzer bulunmuştur. Kafa tabanı komplikasyonları; FESC sonrası 180 gün içinde gelişen BOS kaçağı veya dural hasar ya da 30 gün içinde gelişen bakteriyel menenjit olarak tanımlanmıştır. Orbital komplikasyonlar ESC'den sonra 30 gün içinde gelişen diplopi, paralitik şaşılık, optik sinir hasarı,

epifora, orbital kanama veya körlük/görme bozukluğu olarak tanımlanmıştır.

Ek olarak, aynı zaman diliminde kişinin kantotomi/kantoplasti, şaşılık cerrahisi veya orbita dekompresyonu öyküsü varsa, hastanın orbital bir komplikasyonu olduğu varsayılmıştır. Hemorajik komplikasyonlar, cerrahiden sonraki 30 gün içerisinde internal karotid arter hasarı, transfüzyon gerektiren burun kanaması veya kanamayı kontrol etmek için bir girişim uygulanması olarak tanımlanmıştır. Bu sonuçları yorumlarken dikkatli olunmalıdır, çünkü incelenen zaman diliminde görüntüleme rehberliğinde cerrahi uygulamalar nispeten nadirdi ve bu sonuçlar bu teknik için öğrenme eğrisini temsil ediyor olabilir.

ABD'den bir sigorta veri tabanına dayanan başka bir çalışma, aynı yıl Benninger ve ark.<sup>597</sup> tarafından da yayınlanmıştır. Bu çalışmada 9.105 hastanın 388'inde şu yan etkiler bildirilmiştir: Kanama %0,24, beyin omurilik sıvısı kaçağı %0,14 ve orbital komplikasyonlar %0,58. Hastaların %6,28'inde revizyon cerrahisi yapılmıştır.

Bir cerrahin 25 yılı aşkın süre boyunca 3.402 KRS hastasına uyguladığı cerrahiler geriye dönük incelenmiş ve komplikasyon gelişen toplam 105 hasta belirlenmiş, genel hasta komplikasyon oranı %3 bulunmuştur: Kanama %1,2, orbital komplikasyonlar %0,9 ve BOS kaçağı %0,6.<sup>598</sup> Bu seride belirlenen risk faktörleri yaş, revizyon cerrahisi, NP'li KRS, anatomik varyasyon, yaygın hastalık, genel sağlık durumu, ilaçlar ve güçlendirilmiş enstrümantasyon kullanımıydı. Görüntüleme rehberliğinde olması veya cerrahi deneyim cerrahi komplikasyonların oluşmasını engellememiştir.

Bir başka merkezden yapılan büyük bir çalışmada, 2000-2005 yıllarında ARS veya KRS nedeniyle ESC uygulanan 2.596 hasta incelenmiştir. Minör komplikasyon (küçük kanama, lamina papyracea'nın perforasyonu) oranı %3,1 ve majör komplikasyon (şiddetli kanama ve BOS kaçağı gibi komplikasyonlar) oranı ise %0,9 olarak bildirilmiş, ciddi bir komplikasyon olarak menenjit

Tablo 6. 2.1.1.ESC komplikasyonlarını derecelendirme sistemi.<sup>599</sup>

Derece	Komplikasyon	Sıklık
Derece I: Minör komplikasyon (intraoperatif tedavi, kalıcı hasar yok)	Difüz ya da arteriyel kanama <1.000 ml Lamina papyracea hasarı Amfizem ve periorbital ekimoz İntranazal ve yumuşak doku enfeksiyonu	%3,1
Derece II: Majör komplikasyon (intraoperatif tedavi ya da revizyon, persistan hasar yok)	Difüz ya da arteriyel kanama >1.000 ml Sfenopalatin arter ya da anterior etmoidal arterin selektif kateterizasyon/klipslemesini gerektiren kanama Revizyon gerektiren kanama BOS kaçağı Lakrimal kanal hasarı	%0,9
Derece III: Ciddi komplikasyon (Persistan kusur riski yüksek)	Kanıtlanmış sızıntı olsun veya olmasın, menenjit İntraserebral kanama İntraserebral apse Geçici veya kalıcı nörolojik kusur Retro-orbital kanama Optik sinir hasarı Diplopiyle birlikte orbital kas hasarı Görmede herhangi bir azalma ya da körlük İnternal karotis arter hasarı Toksik şok sendromu Sepsis Ölüm	%0,04

hastaların sadece birinde (%0,04) gelişmiştir.<sup>599</sup> Birleşik Krallık'ta 2001'de yapılan Sinonazal Denetim, KRS için ESC uygulanan 3.128 hastanın verilerini toplamış ve komplikasyon oranlarını şöyle bildirmiştir: Cerrahi sırasında aşırı kanama %5 ve cerrahi sonrasında %1, intraorbital komplikasyonlar %0,2 ve BOS kaçağı %0,06.<sup>600</sup> Dört yıllık dönemde ESC geçiren KRS/AFRS tanılı 250 hastayı içeren daha küçük bir seride, beş hastada komplikasyon bildirilmiştir: İki hastada önemli burun kanaması, eş zamanlı mikrolaringoskopi yapılan bir hastada pnömosefali. Orbital komplikasyon görülmemiş ve ek olarak iki genel komplikasyon (geçici iskemik atak ve pulmoner emboli) bildirilmiştir.<sup>502</sup>

Daha önce belirtilen çalışmada Siedek ve ark. ESC komplikasyonları için aşağıdaki sınıflama sistemini önermiştir:<sup>599</sup>

### **Derece I komplikasyonlar**

#### **Lamina papryacea hasarı ve orbital yağ dokusu zedelenmesi**

Neyse ki ESC'den kaynaklanan ciddi oftalmik yaralanmalar nadirdir, ancak bunların erken tanınması ve komplikasyon yönetimi kalıcı sekellerden kaçınmak için çok önemlidir.<sup>601-603</sup> ESC sırasında en sık yaralanan orbital yapı orbita medial duvarıdır<sup>604</sup> ve genellikle etmoidektomi veya (aberran) maksiller antrostomi ya da unsinektomi sırasında gelişmektedir. Retrograd yaklaşımın savunucuları, bu yaklaşımda çıkarılacak hedef doku orbitadan uzağa çekilerek çıkarıldığı için, bunun orbita penetrasyonunu önleyeceği görüşündedir.

### **Epistaksis**

Postoperatif kanama sıklığı tipik olarak %2-4'tür.<sup>605</sup> Bir olgu serisinde, 290 hastadan 22'si postoperatif burun kanaması nedeniyle hastaneye başvurmuştur<sup>597</sup> ve ilgili yayınlarca desteklenmesi de tampon koyulup koyulmaması, görüldüğü kadarıyla postoperatif burun kanamasının şiddetini tanımlamak için bir kriter olarak görülmektedir. Yukarıda bahsedilen çalışmalardan biri, postoperatif iki hafta içinde gelişen kanamanın önemini şu şekilde belirledi: 0=kanama yok, 1= 1:1000 epinefrin ve %1 lignokain karışımına batırılmış tamponun beş dakika boyunca kalmasıyla sona eren kanama, 2= geçici bir tamponla kontrolü mümkün olmayan ve yeniden tamponlama gerektiren sürekli kanama.<sup>606</sup> Bu çalışmada Merocel tarafında ortalama 1,11 puan ve Merogel olan tarafta 0,13 puan bildirilmiş, ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001).

Ameliyat sırasında cerrahi alanın sıcak tuzlu suyla ile irrigasyonu, cerrahi sırasında kanama kaybını modifiye edebilir ve olası bir terapötik düzenleyicidir. Gan ve ark. 62 KRS hastasını ESC süresince 49°C'de sıcak veya oda sıcaklığında (18°C) tuzlu su irrigasyonu uygulanmak üzere randomize etmiştir.<sup>607</sup> Boezaart skorları ameliyat iki saatten fazla sürdüğünde sadece sıcak tuzlu su için anlamlı olarak daha iyidir, ancak sıcak tuzlu su irrigasyonu uygulanan tüm olgularda dakika başına kan kaybı miktarı oda sıcaklığındaki tuzlu suyla karşılaştırıldığında daha az bulunmuştur. Sonuç olarak pratikteki anlamı, iki saatten uzun süren cerrahilerde sıcak tuzlu su irrigasyonunun kompleks olgularda bir rolü olabileceği, ve sinüs cerrahileri için özellikle diğer tedavi ekleri kontrendike olduğunda düşünülecek başka bir terapötik seçenek olabileceğidir.

Neredeyse birbirinin aynı iki RKÇ'de pterigopalatin kanala lokal anestezi (ksilokain %1 veya 2) ve adrenalin (1:100.000 veya 1:80.000) enjeksiyonu incelenmiştir.<sup>608,609</sup> Daha seyreltilmiş çözeltili (Valdes) intraoperatif cerrahi alanda kanama, kan kaybı veya ameliyat süresinde bir azalma sağlamamış, öte yandan, diğeri kan kaybında anlamlı bir azalmaya neden olmuştur.

Fibrin yapıştırıcı kullanımını incelemek için endonazal cerrahi geçiren 494 hastada yapılan bir RKÇ, fibrin yapıştırıcı kullanımının postoperatif kanama miktarında azalma sağladığını göstermiştir.<sup>610,611</sup> Çalışmada hastalar, fibrin yapıştırıcı veya nazal tampon kullanımı gruplarına randomize edilmiş ve ayrıca üç girişimden birinin uygulanmasına göre tanımlanmıştır: Septoplasti, ESC veya hem ESC hem de septoplasti; tüm gruplara konka cerrahisi de yapılmıştır. Nazal tampon uygulanan hastaların %22,9-25'inde postoperatif kanama görülürken, fibrin yapıştırıcı kullananların %3,12-4,65'inde, sadece geç kanamalar görülmüştür. Yapıştırıcı maddesine alerjik reaksiyon bildirilmemiştir.

### **Derece II komplikasyonlar**

#### **Nazolakrimal yaralanma**

Lakrimal kanal hasarının ESC'de görece yaygın olduğu, ancak nadiren klinik sekele yol açtığı düşünülmektedir.<sup>612</sup> Doğal maksiller sinüs ostiumu genellikle doğrudan nazolakrimal kanalın posteriorunda bulunur ve bu ilişki preoperatif BT görüntüleme aksiyel kesitlerde görülebilir. Açılı endoskopların kullanımı, unsinat prosesin rezeksiyonundan sonra istenmeyen yaralanmaların önlenmesinde cerraha yardımcı olacaktır.

### **Beyin omurilik sıvısı kaçağı**

Yukarıda belirtilen büyük kohortlardaki ESC kaynaklı BOS kaçağı raporlarına ek olarak, ilginç bir çalışmadan elde edilen bulgular, olguların %13'ünde gizli BOS kaçağlarının olduğunu düşündürmektedir.<sup>613</sup> Bu çalışmada, hidrojel 6 beta2-transferrin testi yapmak için ESC sonrası 57 hastadan örnekler toplanmış ve BOS pozitif örneklerde rinore devam ettiğinde, bir yıldan uzun bir süre sonra yeniden analiz yapılmıştır, ancak klinik seyrin çoğunlukla sorunsuz olduğu bulunmuştur.

### **Derece III komplikasyonlar**

#### **Medial rektus yaralanması**

Bu komplikasyonlar tipik olarak lamina hasarı olduğunda ve mikrodebrider kullanıldığında oluşmaktadır.<sup>593,614</sup> Eğer orbital yağ dokusu hızla tanınmazsa, medial rektus hasarı hızlı bir şekilde meydana edebilir.<sup>615</sup> Yaralanmalar medial rektusun basit kontüzyonundan tuzaklı veya tuzaksız tam transeksiyonuna kadar çok çeşitlidir.<sup>603</sup> Oftalmoloji tarafından hemen görülmedikçe, bu yaralanmaların düzeltilmesi çok zor olabilir ve kişide engelleyici diplopi ve şaşılık gelişmesine yol açabilir.<sup>602,616</sup> Bir çalışmada medial rektus hasarı nedeniyle gelişen şaşılığı tedavi etmek için Botoks A enjeksiyonları önerilmiştir.<sup>617</sup>

### **Retrobulbar kanama**

Orbital kanama tipik olarak etmoid arter yaralanması gibi arteriyel hasar nedeniyle veya periorbital yağın çekilmesiyle gelişen venöz

kanama nedeniyle ortaya çıkabilir.<sup>601</sup> Bu tür orbita içi kanamalar intraoküler basıncın aniden artmasına bağlı optik sinir iskemisine neden olabilir ve basınç önlenemezse, geri dönüşsüz hasar körlüğe yol açar.<sup>593</sup>

### **Doğrudan optik sinir hasarı**

Optik sinir yaralanması büyük olasılıkla sinirin dehisant olarak uzanabileceği bir sfenoetmoidal hücre varlığında ortaya çıkar; bununla birlikte, sinir aynı zamanda posterior etmoid hücrenin arkasında laminaya yakın da uzanabilir.<sup>602</sup>

### **İnternal karotis arter hasarı**

İnternal karotis arter (ICA) hasarı inme, kraniyal sinir paralizisi ve ölümle sonuçlanabilen, ESC'nin iyi tanınan ve korkulan komplikasyonudur. Chin ve ark.'nın 2016 yılındaki sistematik derlemesinde 50 olguyu bildiren 25 makale bulunmuştur. Çoğu kafa tabanı prosedürleri (34 olgu) sırasında ve bir kısmı da KRS için yapılan ESC (16 olgu) sırasında meydana gelmiştir. En sık yaralanan ICA segmenti kavernoöz (34 olgu), ardından da oftalmik (üç olgu) segment olarak bulunmuştur. Yaralanmalar daha sık solda meydana gelmiştir (1,3:1). Stereotaktik görüntüleme rehberliği kullanımı iki olguda bildirilmiştir. İlk hemostaz 35 olguda tamponlamayla, dört olguda damarı sakrifiye ederek endoskopik klipsle, üç olguda yırtığı kapatmak amaçlı bipolar koterle, ve bir vakada ICA'yı feda ederek bipolar koterle başarılmıştır. İntraoperatif veya acil postoperatif girişimsel anjiyografi 27 olguda bildirilmiştir.<sup>618</sup>

ICA hasarının acil sonuçlarıyla anında başa çıkmak için en başarılı stratejilerden biri, bir koyun modeline dayanmaktadır ve ICA hasarının hemen ardından ezilmiş kas dokusu ile yama uygulanmasıdır.<sup>619</sup> Gelişebilecek psödoanevrizmayı dışlamak için ardından görüntüleme yapılması şiddetle önerilmektedir.

### **Kronik komplikasyon**

#### **Sineşi**

ESC sonrası sineşi oluşumu, yayınlarda %4-35 gibi bir sıklıkla, oldukça yaygındır.<sup>450,620</sup> Son zamanlarda bu konuyu özel olarak ele alan retrospektif bir olgu serisinde ESC ve eş zamanlı septoplasti uygulanan 200 olgunun 38'inde (%19) sineşi bildirmiştir ki, septoplasti sineşide kilit risk faktörü olarak bulunmuştur.<sup>621</sup> Birkaç çalışmada sineşi oluşumunda emilebilir ve emilemez tamponların rolü incelenmiştir. Verim ve ark. 2013 yılında ESC uygulanan 56 hastada Nasopore ile standart Meroce'l'i karşılaştırdığında aralarında önemli bir fark bulmamıştır, ancak burun taraflarının randomizasyonu için yazı-tura yöntemi kullanılmıştır.<sup>606</sup> ESC yapılan 66 hastanın dahil edildiği başka bir çalışmada hyaluronik asit ped Merogel ile standart Meroce'l karşılaştırılmıştır, 12. haftada görülen sineşi yüzdesi Merogel grubunda sadece %5 iken, Meroce'l grubunda %30 bulunmuştur ( $p < 0,001$ ).<sup>622</sup> 2013'te yapılan bir sistematik derlemede, altı RKÇ'den elde edilen verilere göre emilemeyen tamponların postoperatif en az 48 saat kullanımıyla adezyon oranlarında anlamlı bir fark görülmediği ve steroid içeren ayırıcılar adezyonları azaltabilmekle birlikte, gelecekteki meta-analizler için daha tutarlı verilerin bildirilmesine ihtiyaç olduğu sonucuna varılmıştır.<sup>623</sup>

Termosensitif bir poloksamerin antiadeziv özellikleri, ESC'de Merogel ile karşılaştırılmış ve %92'ye karşı %89'luk benzer antiadezyon oranları görülmüştür. Tüm postoperatif dönemlerde, orta meatusta adezyon, ödem ve enfeksiyon durumu için termosensitif poloksamer grubuyla Merogel grubu arasında anlamlı fark bulunmamıştır.<sup>624</sup>

Hyaluronan nazal tamponlarla ilgili 2017'de yapılan, 352 hastanın dahil edildiği bir sistematik derleme ve meta-analizde, sineşi oluşumunu önlemede hyaluronan tamponların kontrollere kıyasla farklı bir faydasının olmadığı gösterilmiştir.<sup>625</sup> Bu arada, hyaluronan ESC sonrası reepitelizasyonu anlamlı bir şekilde hızlandırmış (OR=3,18, %95 GA, 1,33-7,59;  $p=0,009$ ) ve ödemi azaltmıştır (OR=0,45, %95 GA, 0,23-0,89;  $p=0,02$ ). Sineşi, kabuklanma ve enfeksiyon için OR sırasıyla 0,45, 1,00 ve 0,84 olarak bulunmuştur. Fong ve ark. da 2017 yılında 13 (501 hasta) makalenin dikkate alındığı bir meta-analiz yapmış ve hyaluronik asit girişim grubunda (283 olgunun 42'si) kontrol grubuna kıyasla daha düşük adezyon riski oranı (0,52) göstermiştir (%95 GA=0,37-0,72).<sup>626</sup>

Zhou ve ark. tarafından 2017 yılında kitosan bazlı tamponların ESC'den sonra iyileşmeyi hızlandırıp hızlandırmadığını inceleyen bir meta-analiz yapılmıştır.<sup>627</sup> İki yüz altmış sekiz hastayı içeren dört RKÇ bu meta-analize dahil edilmiştir. ESC sonrasında kontrol grubuna kıyasla kitosan tampon uygulanan grupta sineşi riski (RR=0,25; %95 GA 0,13-0,49;  $p < 0,0001$ ) anlamlı olarak düşük bulunmuş ve hemostazı (RR=1,70; %95 GA 1,37-2,11;  $p < 0,00001$ ) desteklemiştir, ancak granülasyon, mukozal ödem, kabuklanma ve enfeksiyon (sırasıyla RR=1,18, 0,88, 0,85 ve 0,88) üzerinde farklı bir etki görülmemiştir. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, kitosan tamponu sineşiyi anlamlı ölçüde azaltabilmiş ve hemostazı iyileştirebilmiştir, ancak granülasyon, mukozal ödem, kabuklanma ve enfeksiyon oluşumu hiçbir etkisi olmamıştır. Postoperatif bakım, bu bölgede gelişen orta konka lateralizasyonu ve sineşi oluşumuyla zorlaşmaktadır. Bolger<sup>628</sup> 1999'da orta konkanın medialde stabilizasyonunu ve orta meaya ulaşımın sağlanabilmesi için orta konka medial yüzünde ve bitişindeki septumda skar oluşturmayı önermiştir.<sup>629</sup> Maharaj ve ark. aynı sonucu elde etmek için bazal lamella gevşetici insizyonu önermiş, ancak potansiyel avantaj olarak sadece koku almada anlamlı olmayan bir fark bulmuştur.<sup>630</sup>

### **Mukosel oluşumu**

Bir seride ilk ESC'den sonra mukosel oluşum süresi <22 ay, eksternal sinonazal cerrahi veya travmadan sonra ise <10 yıl olarak saptanmıştır;<sup>631</sup> bununla birlikte, başka bir seride, ilk cerrahiden 15-24 yıl sonra mukosel gelişimi bildirilmiştir.<sup>632</sup> Tabii ki tüm mukoseller ESC nedeniyle oluşmamaktadır; bir seride daha önce ESC uygulanmış olanlarda mukosel oranı %25-35 olarak bildirilirken,<sup>633</sup> bir diğer seride, NP'li KRS tanılı 36 olgu bildirilmiş, %92'sinde daha önce ESC öyküsü belirlenmiş, geri kalan üç hasta daha önce ameliyat edilmemiştir;<sup>634</sup> kesinlikle önceki ESC'den bağımsız olarak NP'li KRS tanısı potansiyel bir tahmin faktörü gibi görünmektedir.<sup>633</sup> Mukosel yerleşimi tipik olarak frontal veya etmoidal kökenlidir.<sup>635</sup>

## Anahtar noktalar | EPOS 2012'den bu yana ne yenilikler var?

- Bu yeni bir bölümdür, 2012'deki cerrahi hakkındaki kısa bölüm ve ilişkili sonuçları ayrıntılı şekilde açıklamaktadır. Cerrahi serilerin sonuçlarını araştıran çok sayıda prospektif çalışma ve veri setleri yayınlanmıştır. Sonuç olarak, sadece popülasyon düzeyinde değil, aynı zamanda tek tek hastalar için de sonucu daha iyi tahmin edebiliyoruz.
- Henüz cerrahi girişim oranları arasındaki değişkenliği açıklayamıyor veya ameliyatın optimum boyutunun tam olarak ne olduğunu tanımlayamıyoruz. Medikal tedavilerle sonuçları karşılaştırmak için hala randomize klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

*Hastaların revizyon cerrahisine ihtiyaç duymasının birçok nedeni vardır. Eğer yapılabilirse fenotipleme ve endotipleme, prognoz ve cerrahinin kendisinden beklenen sonuçla ilgili hastaya rehberlik etmeyi kolaylaştırmak, ve hangi medikal tedavinin hastanın ameliyat sonrası semptomların kontrolünü sağlama olasılığının yüksek olduğunu saptamak için oldukça yardımcıdır.*

### 6.2.2. Revizyon endoskopik sinüs cerrahisi

Revizyon cerrahisinde cerrahin hedefleri büyük farklılıklar gösterebilir. Revizyon cerrahisi daha kapsamlı diseksiyon veya mevcut sinüslerin dışı açılması anlamına gelebilir. Adezyonların açılması, skarların giderilmesi veya lateralize konkanın düzeltilmesi kadar basit de olabilir. Alternatif olarak, Draf III frontal cerrahi, medial maksillektomi veya sfenoid yüzde kemik duvarın çıkarılması gibi genişletilmiş tekniklere başvurmak da gerekebilir. Gelecekteki çalışmalarla herhangi bir revizyon cerrahisinin amacının ne olduğu açıklığa kavuşturulacaktır.

#### 6.2.2.1. Rinosinüzitin tipi / cerrahiden fayda görme veya başarısız olma olasılığıyla ilişkili fenotipleri, ve revizyon cerrahisi olasılığını artıran nedenleri belirleyin

Hastaların revizyon cerrahisine ihtiyaç duymasının birçok nedeni vardır. Eğer yapılabilirse fenotipleme ve endotipleme, prognoz ve cerrahinin kendisinden beklenen sonuçla ilgili hastaya rehberlik etmeyi kolaylaştırmak, ve hangi medikal tedavinin hastanın ameliyat sonrası semptomların kontrolünü sağlama olasılığının yüksek olduğunu saptamak için oldukça yardımcıdır. Bunlar ayrıca, primer sinüs cerrahisinde başarısızlıkla kötü sonuçlanacak durumlar için risk altında olanları tanımlamada da yardımcı olabilir, genellikle multifaktöryeldir, bir tarafta yetersiz cerrahi vardır, konakçı bağışıklığı ve medikal tedaviye uyumun da akılda tutulması aynı derecede önemlidir.

Pratik bir klinik yaklaşım açısından, NP'siz KRS fenotip grubunda, daha önce birden fazla ameliyat geçirmiş hastalarda veya endoskopi sırasında veya ameliyat sırasında burun boşluğunda aşkar iltihap ve/veya pürülan kabuklanma görülmesi durumunda,

prognoz kötüleşir. Birkaç prospektif, kör yöntemli çalışma, postoperatif nazal kavitede in vitro biyofilm üreten *Pseudomonas aeruginosa* ve *Staphylococcus aureus* bulunması ve artan revizyon cerrahisi oranlarının eşlik ettiği kötü sonuçlar arasında bir korelasyon olduğunu göstermiştir.<sup>636,637</sup> Tomassen ve ark. NP'siz KRS'deki sitokinleri araştırmış ve IL-5 negatif dört hasta kümesinin çoğunluğunu NP'siz KRS hastalarının oluşturduğunu bulmuştur. Bununla birlikte, NP'siz KRS hastaları içinde tip 2 profilli önemli bir alt grup da belirlenmiştir.<sup>638</sup>

Preoperatif SNOT skorlaması kullanan ve NP'siz KRS hastalarında yapılan yakın tarihli bir çalışma, dört hasta kümesi ortaya koymuştur. En yüksek hastalık yükü, doku eozinofilisi ve astımı olan hastalarda bulunmuştur. Diğer alt gruplar rinolojik alanda yüksek puan alanlar, ve psikolojik-uyku alanında yüksek puan alanları hem orta derecede hem de hafif hastalık yükü grubunda içermiştir. Tüm gruplarda cerrahiden sonra 6. ayda iyileşme kaydedilmiş, ancak astımı ve doku eozinofil sayısı yüksek olanlarda postoperatif SNOT-22 skorları daha yüksek bulunmuştur.<sup>403</sup> Revizyon cerrahisi klinik bulgularla veya biyobelirteçlerle gösterilen mukozal inflamasyonda artış gibi patomekanizmalarla ilişkili olabileceği gibi, ilk cerrahi tedavinin hastalık endotipi için yetersiz olması, ve bunun postoperatif suboptimal tedavi yanıtına ve devam eden semptomlara yol açması gibi iyatrojenik nedenli de olabilir. İyatrojenik nedenli revizyon cerrahisi geçiren hastalarda en sık görülen bulgular orta konka lateralizasyonu, orta meada adezyonlar ve skar oluşumu, inkomplet rezeke edilmiş unsinat proses ve rezidü etmoid hücrelerin varlığıdır (aşağıya bakınız).<sup>639</sup>

Revizyon ESC ihtiyacına katkıda bulunan bir diğer önemli faktör, Rudmik ve ark. tarafından incelenen cerrahin performansıdır.<sup>640</sup> Bu, cerrahi yaklaşımı en zor olan frontal sinüslerin, revizyon oranlarının en yüksek düzeyde olmasını açıklayabilir. Beş yıl boyunca takip edilen cerrahların %16'sında beklenenden daha düşük performans görmeleri, tedavi kalitesinin iyileştirilmesi açısından potansiyel bir alana işaret etmektedir. Nazal poliplerin varlığı, tekrarlanan sistemik kortikosteroid kullanımı, alerji, astım, kadın cinsiyet, ailede KRS öyküsü, başlangıç cerrahisinde ileri yaş ve mesleksi toz maruziyeti, artmış revizyon ESC ile ilişkili bulunurken, eş zamanlı septoplasti yapılması revizyon ESC oranını düşürmüştür. Ayrıca, büyük bir karma KRS popülasyonunda revizyon cerrahileri arasındaki sürenin eklenen her bir revizyon cerrahisiyle kısaldığı gösterilmiştir.<sup>553</sup> NP'li KRS'de revizyon ESC oranları daha yüksek olma eğilimindedir. Birçok çalışmada, nazal poliplerin rekürrensini tahmin edilenden daha erken ve daha sık olduğu bulunmuştur.<sup>641-644</sup> Retrospektif bir çalışmada, bir yıl boyunca takip edilen 23.542 KRS hastasında, revizyon ESC sıklığı NP'li KRS grubunda %3,5 iken, NP'siz KRS için %1,6 bulunmuştur.<sup>645</sup> Miglani ve ark.<sup>646</sup> 424 KRS hastasını retrospektif olarak incelemiş, genel revizyon ESC sıklığını, %88'i NP'li KRS hastalarında gerekli olmak üzere, %4 bularak benzer sonuçlar bildirmiştir. Chen ve arkadaşlarına göre<sup>647</sup> astımla ilişkili NP'li KRS'de revizyon ESC oranları daha da yüksekti (%25). Yazarlar, özellikle NP'li KRS varlığında FESC ile karşılaştırıldığında daha iyi sonuçlar verdiği için refrakter KRS'lerde kapsamlı endoskopik sinüs cerrahisi (KESC) veya radikal sinüs cerrahisini önermiştir. KESC, FESC'ye kıyasla, koku almada iyileşme sağlamış ve frontal ostium stenozu riskini artırmamıştır.<sup>425</sup>



N-ERD ve kistik fibroz (KF) gibi diğer komorbiditeler de tekrarlanan cerrahi olasılığını arttırır. Bir çalışmada KF tanılı 106 hastada revizyon cerrahisi gerekliliği üç yıl içinde %28 olarak belirlenmiştir.<sup>648</sup> KF tanılı 81 hastayla yapılan bir derlemede, rekürren sinüs cerrahisiyle en fazla ilişkili risk faktörü, ilk cerrahi sırasındaki Lund-Mackay skorları olarak bulunmuştur.<sup>649</sup> Benzer şekilde, başka bir retrospektif çalışmada 49 KF hastasında nazal polipozisin derecesi (0-3) revizyon cerrahisiyle bağıntılı bulunmuştur.<sup>650</sup>

Adelman ve ark. tarafından N-ERD tedavisi (Samter'in Triadı) üzerine yapılan bir sistematik derlemede, 18 çalışma (686 hasta) incelenmiştir. Hastaların %59,4'ü daha önce ameliyat edilmiştir.<sup>651</sup> Hastalar ortalama 1,9-5,4 kez ve çoğunlukla ESC cerrahisi geçirmiş, ancak %4'ünde Caldwell-Luc uygulanmıştır.

İmmün yetmezlik ve GPA hastalarında daha fazla revizyon cerrahisi gerekmiştir. Karma KRS nedeniyle 5 yıl boyunca takip edilen 61.339 hastayla yapılan bir başka çalışmada, 4.078 hastada (%6,65) revizyon ESC gerektiği gösterilmiştir. Revizyon cerrahisine kadar geçen ortalama süre 20 ay olarak bulunmuş ve hastaların %43'ünde revizyon cerrahisi ilk yıl içinde yapılmıştır. NP'li KRS hastaları tüm revizyon olgularının %9,9'unu oluştururken, NP'siz KRS için bu oran %7,9 olarak bulunmuştur ve buna göre nazal poliplerin varlığında revizyon ESC olasılığı nazal polipozis olmayanlara göre yaklaşık iki kat daha fazladır.<sup>652</sup>

Rekürrenle ilişkili risk faktörlerine karşı modifiye edilebilen maruziyetler belirlenmeli ve hastalar mümkünse maruziyeti sonlandırması için teşvik edilmelidir. Mesleki toz maruziyeti daha yüksek polip rekürrensi oranlarıyla ilişkilendirilmiştir; örn. maruziyeti olmayanların %3'ünde polip rekürrensi gelişmiş ve hiçbirinde tekrar bir girişim gerekmemişken, maruziyeti olanların %48'inde polip nüksü gelişmiş ve bunların %13'ünde revizyon cerrahisine ihtiyaç duyulmuştur.<sup>4,6</sup> Wu<sup>653</sup> tarafından yapılan ve 25 yıllık bir süre içinde tek bir cerrah tarafından revizyon ESC uygulanmış 490 NP'li KRS hastasını içeren retrospektif bir çalışmada, sigara içmek de diğer bir modifiye edilebilir risk faktörü olarak belirlenmiştir. Revizyona kadar geçen ortalama süreyi 4,8 yıl olarak bildirmişlerdir, sigara içen hastalarda bu süre 2,82 yıldır ve neredeyse yarı yarıya azalmıştır.

Rekürren ve rekürren olmayan NP'li KRS'de inflamatuvar paternlerde farklılık gösteren ilk çalışmalardan biri, Van Zele ve ark. tarafından yapılmıştır.<sup>654</sup> Revizyon cerrahisi ihtiyacı olan NP'li KRS hastalarında baskın Th2 tipi inflamasyon, daha yüksek IL-5, ECP, IgE konsantrasyonları ve Staphylococcus enterotoksin IgE (SE-IgE) gösterilmiştir. Rekürren olmayan hastalıkla ilişkili IFN-γ'nın aksine, polip içindeki IL-5 ve SE-IgE, ilk cerrahiden sonraki rekürrenle ilişkiliydi. Böylece, inflamasyonun tipi, özellikle Th-2 olması, bir hastada rekürrens ve revizyon ESC ihtiyacı açısından tahmin faktörüdür. Endotipleme yoluyla NP'li KRS'deki inflamatuvar paternleri belirlemek,<sup>638</sup> daha kapsamlı cerrahilere ihtiyaç duyan veya belirli biyolojik tedaviler için uygun olabilecek hastaları tanımlamaya yardımcı olabilir.<sup>655</sup>

### 6.2.2.2. Revizyon cerrahisinin hedefi nelerdir?

Hem NP'siz hem de NP'li KRS'de cerrahin hedefi genellikle lokal tedavinin uygulanabileceği ortak bir boşluk yaratmaktır. Bu erişimi

engelleyen anatomik varyasyonları tanımlamak, rezidüel hücreleri, skar dokularını veya neo-osteogenez yapılarını temizlemek, ostiumları genişletmek ve çoğunlukla etmoidlerde olmak üzere parçalı alanları çıkarmak gerekebilir. Orta konkaya kısmi rezeksiyon yapılarak stabilize etmenin olumsuz etkilere yol açmadan iyi sonuçlar verdiği, çoğunlukla NP'li KRS hastalarında yapılan bazı çalışmalarda belirtilmiştir.<sup>656,657</sup>

Hastanın amacı semptomların azalması, ilaç ihtiyacında azalma ve yaşam kalitesinin iyileşmesidir ve bunlar genellikle cerrahların da KRS hastalarında değerlendirdiği primer sonlanımlardır. NP'li KRS'de rekürrenssiz geçirilen zamanın uzaması veya rekürrensten kaçınmak diğer hedeflerdir.

Hasta beyanlı sonuç ölçütlerinin (HBSÖ'ler) optimizasyonunun primer tedavi hedefi olduğuna dair iyi tanımlanmış bir konsensus vardır.<sup>654</sup> Medikal ve cerrahi girişim sonuçlarını değerlendirmek için Rinosinüzit Engellik Endeksi (RSEE), 20 ve 22 maddelik Sino-Nazal Sonuç Testi (SNOT-20, SNOT-22), Kronik Sinüzit Anketi (KSA), Adelaide Hastalık Şiddet Skoru (ADSS), Hasta Yanıt Skoru (PRS), Rinosinüzit Semptom Envanteri (RSI) ve Rinosinüzit Sonuç Ölçütü (RSSÖ) gibi çeşitli araçlar kullanılır (bkz. Bölüm 5.3.4.2). Medikal tedaviye dirençli olgularda yaşam kalitesini iyileştirmenin en etkili yolu cerrahidir. Primer FESC uygulanan ve 6 ay takip edilen 668 KRS (karma grup) hastasını içeren prospektif bir kohort çalışmasında, Rudmik ve ark.<sup>640</sup> primer ESC'den üç ay sonraki takipte birden fazla klinik açıdan önemli minimal farkı (SNOT-22'de 9 puan) sağlayacak iyileşmeyi gösterememiş, 3 ile 12 ay arasındaki takip döneminde birden fazla klinik açıdan önemli minimal farkın (>9 puan) kötüleşmesi ise revizyon ESC riskinde artışla ilişkili bulunmuştur.

### *Revizyon cerrahisinin hedefi, cerrah ve hasta için farklılık gösterebilir. Bu uyumsuzluklar mutlaka tartışılmalıdır.*

Çok merkezli bir gözlemsel çalışmada, tam cerrahi (Draf IIa, IIb veya III) yapılanlarda KRS'de hedefe yönelik yaklaşıma göre postoperatif HBSÖ'lerde ve koku almada iyileşme eğilimi gösterilmiştir.<sup>441,655</sup> Bir sistematik derlemede, revizyon ESC sonrası HBSÖ'lerin etkisini değerlendirmek için yapılan 12 çalışmadaki 1.308 KRS hasta (karma popülasyon) incelenmiştir. Yazarlar burun tıkanıklığı, rinore, postnazal akıntı, yüz ağrısı ve anozmi olmak üzere 5 semptomun iyileştiğini bulmuştur. Bu faydalar revizyon cerrahisinden sonra ortalama 21,7 aylık takip süresince devam etmiştir. Bu derlemede, primer ve revizyon sinüs cerrahisi sonuçlarının bildirilmesinde en sık kullanılan test olarak SNOT-22 testiyle birlikte, HBSÖ kullanımının önemi belirtilmiştir.<sup>658</sup>

### 6.2.2.4. Revizyon cerrahisi ne zaman yapılmalıdır?

Revizyon cerrahisi genellikle medikal tedavi başarısız olduğunda son çare olarak görülmektedir. En az iki aylık kültür sonucuna göre verilen antibiyotik, oral ve topikal steroid ve nazal irrigasyon tedavisi sonrası semptomların devam etmesi, objektif BT bulgularının olması ve endoskopide mukozal kalınlaşma veya mukopürülan sekresyon, nazal polip veya mukozal ödem görülmesi durumunda, revizyon cerrahisi düşünülmelidir.<sup>431,659</sup>

Hastanın revizyon cerrahisi öncesi bu medikal tedaviye uyumu sağlanmalıdır. NP'li KRS hastalarında semptomatik nazal poliplerin rekürrensi cerrahiye düşündürülebilir, ancak NP'siz KRS hastalarında özellikle burun tıkanıklığı yoksa, revizyon cerrahisi endikasyonu o kadar kolay belirlenemeyebilir. Mukosel oluşumu, drenaj sorunları veya rezidü hücreler görülmeyen NP'siz KRS hastalarının tedavisinde cerrahinin faydalı olup olmadığı konusu literatürde netlik kazanmamıştır. Revizyon cerrahisinin zamanlamasını araştıran çalışmalar da yeterince yoktur. Ancak karma bir KRS hasta popülasyonunda yapılan bir çalışmada, gecikmiş cerrahinin postoperatif sonuçları olumsuz etkilenmediği görülmüştür.<sup>660</sup>

### 6.2.2.5. Preoperatif değerlendirme

ESC sonrası semptomlar devam ettiğinde ve antibiyotikler ve steroidler içeren optimal medikal tedavi başarısız olduğunda, cerrahi alanı ve enflamasyonun kapsamını tespit etmek ve cerrahi planlamaya yardımcı olmak amacıyla nazal endoskopi ve BT kullanılır.

Revizyon cerrahisinde BT taramasındaki bazı özellikler yol göstericidir.<sup>639,661</sup>

#### **Sinüs anatomisi ve postoperatif bulgular**

- i) Frontal resesteki anterior-posterior çap ve sinüslerin genel büyüklüğü (pnömatizasyonu)
- ii) Drenaj veya lokal tedaviyi engelleyebilecek rezidü hücreler (eksik anterior veya posterior etmoidektomi)
- iii) Orta konkanın lateralizasyonu
- iv) Rezidü unsinat proses
- v) Daha önce açılan sinüslerde sineşi veya stenoz

Literatürde endoskopik sinüs cerrahisinin en zorlu kısmının frontal sinüs klirensi olduğu açıktır. En yaygın bulgular rezidü agger nasi hücreleri, frontal reseste neoosteogenez, orta konkanın lateralinde skar dokusu, rezidü etmoid hücreler ve rezidü frontal hücrelerdir.<sup>662</sup>

#### **Patent drenaj yollarına rağmen rezidü/rekürren mukozal hastalık**

Bu bulgu, patent drenaj yollarına rağmen devam eden inflamasyon ve/veya enfeksiyon anlamına gelir. Bu klinikte olağan dışı bir durum olmamasına rağmen, literatürde tavsiye edilebilecek bir tedavi algoritması yoktur.

#### **Neo-osteogenez**

Neo-osteogenez hastalık şiddetiyle pozitif korelasyon gösterir, bu nedenle zayıf bir prognostik faktördür ve revizyon cerrahisine hazırlanırken preoperatif BT'nin değerlendirilmesinde dikkat alınmalıdır. Yakın tarihli bir çalışmada, sinüslerde *P. Aeruginosa* bulunmasının neo-osteogenez açısından bağımsız bir tahmin faktörü olduğu, ancak *S. aureus* için aynı durumun söz konusu olmadığı sonucuna varılmıştır. Önceki ameliyatların sayısı ve Lund-Mackay skorları da bağımsız olarak neo-osteogenezin şiddetiyle ilişkilidir.<sup>663</sup>

### 6.2.2.6. Revizyon cerrahisinin kapsamı ne olmalıdır ve sonuçları nelerdir?

Çoğu çalışma retrospektif olduğu, kontrol grubundan yoksun olduğu ve NP'li ve NP'siz KRS arasında ayırım yapmadığı için, ameliyatın ideal kapsamı hakkında literatürden kesin bir sonuç çıkarmak zordur. Ayrıca, hasta beyanları sonuç ölçütleri, sadece yapılan cerrahiye değil, cerrahi, postoperatif medikal tedavi ve hastanın fenotip/endotipi gibi özelliklerin kombinasyonuna da bağlıdır.

Bununla birlikte, son yayınlarda NP'li KRS ve NP'siz KRS'de revizyon cerrahisinin hastaların çoğunda somut faydalar sağladığı ve ameliyatın kapsamının bunu pek etkilemediği doğrulanmıştır. Kırk sekiz hastadan oluşan bir kohortta, revizyon cerrahisi YK sonuçlarında NP'li KRS ve NP'siz KRS için primer cerrahiye eşit derecede etkili bulunmuştur.<sup>664</sup> Buna karşılık, 302 hastada yapılan çok merkezli prospektif bir çalışmada, primer cerrahi sonrası iyileşme olasılığının revizyon cerrahilerine kıyasla yaklaşık iki kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bu sonuç, karma KRS hastalarından oluşan revizyon grubunda tedavi edilen hastalığın şiddetinin derecesini yansıtır olabilir.<sup>556</sup> Bhattacharya, revizyon ESC uygulanan 21 yetişkin hastanın küçük bir prospektif kohortunda, tedavi sonuçlarını ele almıştır.<sup>665</sup> Veriler semptom skorundaki değişiklikler ve etki büyüklükleri, medikasyondaki değişiklikler ve ekonomik değişkenlere göre analiz edilmiş ve ortalama 12,4 aylık takipte primer ESC geçirenler yaş, cinsiyet ve Lund-Mackay skorları açısından eşleştiği kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Burun tıkanıklığı (etki büyüklüğü, -1,9), hipozmi (-0,9) ve baş ağrısının (-0,6) yanı sıra nazal semptomlar (-1,1) ve tüm semptom alanları (0,9; tüm olgularda p<0,05) için anlamlı semptom iyileşmesi gösteren etki büyüklükleri elde edilmiştir. Bu klinik semptomlardaki iyileşmeler istatistiksel olarak eşleştirilmiş primer cerrahi geçiren hasta kohortuyla istatistiksel olarak benzerdi.

Prasad ve ark. tarafından 2017'de revizyon ESC'nin (RESC) HBSÖ'ler üzerindeki etkisini değerlendirmek için bir sistematik derleme yapılmıştır.<sup>658</sup> Bu derlemede 12 çalışma (1.308 hasta) bildirilmiş, üçü Rinosinüzit Engellilik Endeksi ve Kronik Sinüzit Anketi; dördü 20 maddelik Sinonazal Sonuç Testi (SNOT-20)<sup>403</sup> ve 22 maddelik Sinonazal Sonuç Testi (SNOT-22),<sup>403</sup> kalan beşi de Adelaide Hastalık Şiddeti Skoru, Hasta Yanıt Skoru (PRS), Rinosinüzit Belirti Envanteri, Rinosinüzit Sonuç Ölçütü 31 veya University of Pennsylvania Koku Tanımlama Testi Çince sürümünü kullanmıştır. Çalışmalarda tutarlı bir şekilde burun tıkanıklığı, rinore, postnazal akıntı, yüzde ağrı ve anozmi gibi beş anahtar semptomda kalıcı iyileşme bildirilirken, ağız kokusu, ateş, diş ağrısı ve öksürük gibi şikayetlerde ise hafif düzeyde iyileşme bulunmuştur.

NP'siz KRS hastalarında farklı maksiller sinüs antrostomisi sonuçlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada, ostium büyüklüğünün ana rinosinüzit semptomları (burun tıkanıklığı, baş ağrısı ve burun akıntısı) üzerinde herhangi bir etkisi tespit edilememiştir.<sup>416</sup> Bir başka retrospektif incelemede, NP'siz KRS hastalarında endoskopik maksiller mega antrostominin medikal tedavinin ve önceki endoskopik antrostominin başarısız olduğu inatçı maksiller rinosinüzitte faydalı olduğu gösterilmiştir. 122 hastadan oluşan endoskopik maksiller mega antrostomi uygulanan bir kohortta

(163 taraf), sonuçlar %72 tam veya anlamlı iyileşme, %27,6 kısmi iyileşme ve %0 kötüleşme olarak bildirilmiştir.<sup>666</sup>

Orta konka rezeksiyonu (OKR) ile ilgili görüşler hala çelişkilidir, ancak yakın zamanda yapılan kadavra çalışmalarında kısmi veya tam orta konka rezeksiyonundan sonra topikal ilaçların kaviteye daha iyi dağıldığı doğrulanmıştır.<sup>667,668</sup> Revizyon cerrahisi ihtiyacını ertelemesi açısından<sup>647</sup> özellikle yaygın sinüs patolojisinde primer cerrahide OKR uygulanması savunulabilir, ve karma KRS popülasyonunda revizyon cerrahisi sonuçlarına bakıldığında, hasta beyanlı sonuç ölçütlerinde iyileşme sağladığına ilişkin kanıtlar ortaya çıkmaktadır.<sup>657</sup> Ancak eğer "reboot" konseptine göre uygulama yapılırsa, orta konka nadiren polip kaynağı olduğu ve "reboot" sonrasında sinüslerin yeniden epitelizeasyonunda kaynak görevi gördüğü için korunmalıdır.<sup>655</sup>

Ameliyatın kapsamı hastalığın şiddetine ve inflamasyonun tipine (endotip) bağlıdır. Schalek ve ark.<sup>667</sup> şiddetli, difüz veya rekürren polip olgularında, daha kapsamlı cerrahi yaklaşımlarla daha iyi sonuçlar elde edilebildiğini öne sürmektedir. Hastalık yükünü azaltmak ve yerine daha sağlıklı bir mukozanın gelişmesine izin vermek için etmoidlerdeki hastalıklı sinüs mukozasının tamamen çıkarılması konsepti 2006 yılında Jankowski tarafından önerilmiştir.<sup>669</sup> Bu konu başta tartışmalı olarak kabul edilmiş ancak son yıllarda "reboot" konsepti olarak yeniden gündeme gelmiştir. Sadece BT'deki inflamasyon kapsamı değil, intraoperatif değerlendirme de cerrahinin kapsamını belirlemek için ana faktör olacaktır.<sup>425,431</sup> Böylece şiddetli Th2 tipi NP'li KRS hastalığında, genellikle astımın eşlik ettiği, artmış rekürrens riski nedeniyle 'reboot' tekniğiyle cerrahi yaklaşım daha iyi olacaktır.<sup>647</sup> Bugüne kadar, NP'siz KRS'de hastalıklı mukozanın tamamen çıkarılmasının rolü belirsizdir. Jankowski ve ark.<sup>699</sup> NP'li KRS için konservatif yaklaşımı radikal yaklaşımla karşılaştırmış, iki yaklaşımı uygulayanlar farklı cerrahler olsa da, radikal cerrahi sonrası rekürrens azaldığını göstermiştir. Th-2 paternli NP'li KRS hastalarında Alsharif ve ark.<sup>431</sup> tarafından yakın zamanda yapılan bir retrospektif olgu kontrol çalışmasında, hastalıklı sinüs mukozasının tamamen çıkarılmasıyla polip rekürrensinde önemli bir azalma ve rekürrenssiz sürede uzama bildirilmiştir. Bu, kısmi ve tam "reboot" teknikleriyle, klasik ESC yaklaşımına göre, korunmuş burun mukozasından yeniden sağlıklı epitelizeasyona olanak sağlanmıştır.

Bu yazı, 'reboot cerrahisini' fonksiyonel mukozanın yeniden oluşmasına olanak sağlamak için tüm sinüs mukozasının 'kısmi' veya 'tam' olarak çıkarılması şeklinde tanımlamaktadır. Kısmi cerrahi, tüm sinonazal poliplerin ve mukozanın temizlenmesi, tam 'reboot' prosedürü ise Draf III yaklaşımıyla frontal reses ve frontal sinüslerin mukozası ve tüm frontal sinüs mukozasının çıkarılması ve darlığı önlemek için yeterince geniş ostium oluşturulması olarak tanımlanmıştır.<sup>655</sup> Tam 'reboot' yaklaşımı, kısmi 'reboot' ESC ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha iyi sonuç vermiştir. ESC yaklaşımlarına karşılık sinüs mukozasının tamamen çıkarılmasının rolünü tanımlayarak 'reboot' tekniğini destekleyebilmek için daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

NP'li KRS hastalarının cerrahisinden sonra postoperatif frontal sinüs drenajının tıkanması ve dolayısıyla kronik frontal sinüzit ve mukosellerin oluşması önemli bir sorundur.<sup>670,671</sup> Bu durumlarda,

endoskopik modifiye Draf III cerrahisi önerilebilir. Bu prosedür genellikle primer FESC sonrası revizyon cerrahisi için saklanır. Eğer hastanın primer FESC'si önceki cerrah tarafından yeterli yapılmamışsa, bir Draf III cerrahisinden önce revizyon Draf IIa önerilebilir. Eğer önceki frontal sinüs cerrahisi düzgün bir şekilde gerçekleştirilmiş ama başarısız olmuşsa, bir Draf III cerrahisi endikedir.<sup>436</sup> Draf III genellikle ağır olgularda gerçekleştirilir ve özellikle astımı ve aspirinle alevlenen hava yolu hastalığı olan NP'li KRS hastalarında rekürrens oranlarında istatistiksel olarak anlamlı iyileşme sağlamaktadır.<sup>672</sup> Beklenebileceği gibi, revizyon Draf III ile başarısızlık oranı, primer Draf III'e göre daha yüksektir.<sup>673</sup> Teknolojideki ilerlemeler, enstrümantasyon ve teknikler sayesinde Draf III artık verimli ve güvenli bir prosedür olarak yerini almıştır, Draf III cerrahisi uygulanacak tüm hastaların risk faktörleri (astım, NP'li KRS, LM >16, dar frontal ostium <4 mm) tespit edilip, bu hastalara makul bir şekilde Draf III yapılmasına olanak tanınırsa, revizyon ESC yerine bu hastalarda primer Draf III cerrahisi daha yaygın uygulanacaktır. Bu özel alt grup hasta primer Draf III'ten fayda görebilecektir.<sup>672</sup>

Bassiouni ve ark. Draf IIa içeren ESC'den sonra revizyon sıklığını %37 olarak bildirmiştir, bu oran Draf III için %7 olarak bulunmuştur. Bu sonuç, NP'li KRS hastalarında Draf III cerrahisinin üstünlüğünü düşündürmektedir.<sup>674</sup> En az 7 yıllık uzun süreli takip sonrası 153 NP'li KRS hastasında, Benkhatar ve ark. hastaların %6,5'inin ilk cerrahiden tanıya ortalama 46 ay (dört aydan 11 yıla kadar) gecikmeyle kronik frontal sinüzit için en az bir revizyon cerrahisi geçirdiğini belirlemiştir. Frontal sinüs ostium darlığıyla sirküler mukozal hasar, frontal sinüs drenaj yolunun kapanması ve dolayısıyla frontal sinüs revizyon ESC olasılığının artmasına neden olabilir.<sup>670</sup>

Draf III veya Amerika Birleşik Devletleri'nde sıkça kullanılan adıyla endoskopik modifiye Lothrop prosedürünün (EMLP) sonuçlarını inceleyen bir meta-analiz, 1990-2016 yıllarında Shih ve ark. tarafından yapılmış, Draf III klinik sonuçları bildirilmiştir.<sup>438</sup> Yirmi dokuz makaleden ortalama 29,1+/-10,3 ay takip edilen toplam 1.205 hasta incelenmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı veya tam semptom iyileşmesi oranı %86,5 olarak bulunmuştur (%95 güven aralığı [GA]: %84,2 -88,7). Toplam patent açıklık oranı %90,7 (%95 GA: %89,1-%92,3) ve revizyon oranı %12,6 (%95 GA: %10,6-14,3) olarak belirlenmiştir. Eski bir kohortla karşılaştırıldığında, güncel dönemdeki hastalara daha çok tümörler için Draf III cerrahisi uygulanmış (p<0,001), daha yüksek tam veya anlamlı semptom iyileşmesi oranları (%90,0'a karşı %82,6, p<.001) görülmüş ve daha fazla patent açıklık sağlanmıştır (%92,1'e karşı %88,6, p=5,052). Toplam %79'u dirençli KRS için uygulanmıştır, ancak kohort 1990-2008 ve 2009-2016 olarak bölündüğünde, semptomda iyileşme veya patent açıklık açısından fark bulunmamış, Draf III cerrahisi daha çok tümörler için yapıldığında revizyon oranı yeni grupta daha yüksek bulunmuştur (%14,5'e karşı %9,2, p=5,016). On altı çalışmada cerrahi başarısızlık görülen 114 olgunun %82,5'i Draf III ile revize edilmiş, %11,4'inde osteoplastik flep kullanılmış ve %6,1'inde standart revizyon ESC yapılmıştır. Revizyon oranı, takip süresi iki yılı aşmış hastalarda, cerrahi endikasyonu yansıtabilecek şekilde anlamlı olarak artmıştır.

Abuzeid ve ark. sadece 2000-2016 yıllarında yayınlanan 11 çalışmadaki %86,5'i KRS olan 778 hastayı dahil ederek 2018'de bir

meta-analiz yayınlamıştır.<sup>433</sup> Ortalama takip süresi 28,4 ay ve Draf III'ten önce yapılan ortalama cerrahi sayısı 3,5 olarak belirlenmiştir. Yedi çalışmadan oluşan bir alt grup analizinde tümünde KRS olan 357 hastada semptom iyileşmesi olguların %75,9'unda, polip rekürrensi ise %23,1'inde görülmüştür. Beyin omurilik sıvısı kaçak oranı %2,5'tur, neo ostiumda restenoz sıklığı %17,1'dir, ve hastaların %3,9'unda tam kapanma görülmüştür. Draf III için yeniden cerrahi oranı %9 olarak belirlenmiştir. Artmış aspirin duyarlılığı, beyin omurilik sıvısı (BOS) kaçağı (p=0,0339) ve azalmış neoostium stenoz insidansıyla (p=0,0001) ilişkili bulunmuştur. Aspirin duyarlılığı ve astım tekrar cerrahi insidansında azalma (p=0,001) ve semptom iyileşmesinde artışla ilişkili bulunmuştur (p<0,005). Restenoz veya frontal neo ostiumun kapanmasının daha az semptom iyileşmesiyle (p<0,04) ilişkili olduğu, ancak yukarıdaki gibi tekrar cerrahiyle ilişki olmadığı belirlenmiştir.

#### 6.2.2.7. Revizyon ve primer ESC tedavisinde herhangi bir postoperatif tedavi farkı var mı?

ESC uygulanan hastaların mevcut postoperatif tedavisi cerrahlar arasında bireysel olarak büyük ölçüde değişiklik göstermektedir. Bu farklılık, konuyla ilgili fikir birliği olmadığını göstermektedir. Genellikle, postoperatif bakım temiz bir cerrahi alan sağlamak, ve burada topikal steroidlerin etki gösterebilmesi ve sinüs boşluklarının, özellikle frontal drenaj yolunun patent açıklıklığının sağlanmasını amaçlamaktadır. Uzun süreli takip altta yatan patofizyoloji, patent sinüs açıklığı ve sinonazal inflamasyonun medikal tedaviyle kontrolüne bağlıdır.

#### Topikal steroidler ve tuzlu suyla yıkama

Revizyon durumunda nazal steroid spreyler ve tuzlu suyla nazal yıkamanın ötesinde bir tedavi beklenir. Steroid ile nazal lavajın, steroidli burun spreylerine kıyasla postoperatif sinüslerde daha üstün dağılım gösterdiği gösterilmiştir. Harvey ve ark. karma bir KRS popülasyonunda (analiz edilebilen n=35) ÇKRKÇ'yi incelemiş ve her iki grupta da iyileşme görülmekle birlikte, postoperatif bir yıla kadar sprey uygulamasına kıyasla, mometazon ile irrigasyonun daha fazla fayda sağladığını göstermiştir.<sup>67</sup> Hiçbir çalışmada steroid yıkamalar sadece NP'siz KRS hastalarında incelenmemiştir. Çift kör, plasebo kontrollü, randomize bir klinik çalışmadaki tanımlanmamış KRS popülasyonunda (n=61) tuzlu su/laktoz ve tuzlu su/budesonid ile yüksek hacimli, düşük basınçlı yıkamalar karşılaştırılmıştır. SNOT-22'deki ortalama iyileşme budesonid grubunda 20,7 puan ve laktoz grubunda 13,6 puan olmak üzere, budesonid grubu lehine 7 puan farkla sonuçlanmıştır.<sup>81</sup> Yeni bir meta-analizde üç çalışma (karma KRS) bir araya getirilmiş ve nazal irigasyonun faydalı olduğu sonucuna varılmıştır, ancak postoperatif tedavide nazal lavaja kortikosteroid eklemenin tek başına tuzlu sudan farklı klinik yarar sağlamadığı bulunmuştur.<sup>534</sup>

#### Uzun süreli antibiyotik tedavisi

Literatürde dört hafta veya daha uzun süreli makrolid antibiyotik tedavisi, düşük-orta derecede eozinofilik inflamasyonu ve serum Ig E'si normal aralıkta olan NP'siz KRS hastalarında destek bulmuştur.<sup>14,27,675</sup> Şimdiye kadar doksisisiklin sadece NP'li KRS hastalarında araştırılmıştır.<sup>4</sup> Trimetoprim/sulfametoksazolün "pürülan KRS"<sup>676</sup> ve "dirençli KRS" hastalarında yapılan iki

kontROLSÜZ, klinik gözlem çalışmasında hasta beyanlı sonuçlarda iyileşme sağladığı gösterilmiştir.<sup>677</sup> Bu çalışmaların hiçbiri özellikle revizyon uygulanan hastalara odaklanmamıştır. Kültür sonrası antibiyotik tedavisinin kullanımı ve topikal ve/veya sistemik steroid uygulaması, altta yatan patofizyoloji ve postoperatif yara iyileşmesine bağlıdır.<sup>678</sup>

#### Antimikrobiyal fotodinamik tedavi (aFDT)

Antimikrobiyal fotodinamik tedavi (aFDT) anti-inflamatuar özelliklerinin yanı sıra kronik rinosinüzit (KRS) ile ilişkili bakteriyel biyofilmlerin ortadan kaldırılması için in vitro etkinlik göstermiştir.<sup>679-682</sup> Önceki olgu serileri, medikal tedavi ve cerrahiye yanıt vermeyen KRS hastalarında etkili olduğunu düşündürmüştür.<sup>683</sup> Son zamanlarda yapılan bir RKÇ'de refrakter KRS için FDT'nin klinik etkilerini değerlendirmek üzere, iki merkezden toplam 47 hasta incelenmiştir.<sup>684</sup> Önceki medikal ve cerrahi tedavilere yanıt vermeyen 23 NP'siz KRS ve 24 NP'li KRS hastası üç tedaviden birine yönlendirilmiştir: tek başına aFDT tedavisi, ile dört hafta aralıklarla iki aFDT tedavisi, veya endoskopi altında suyla irrigasyon (kontrol). SNOT-22, endoskopik skorlar, UPSIT ve mikrobiyolojik sonuçları içeren sonuç ölçütleri değerlendirilmiştir. En fazla etkinliğin ikili tedavi alan NP'li KRS grubunda görüldüğü (p=0,007) ve aFDT tedavisi sonrasında hem semptomatik hem de endoskopik skorlarda anlamlı iyileşmeler sağlandığı belirlenmiştir. En sık yan etki olarak, tedavi edilen sinüste geçici hafif basınç hissi dışında, aFDT tedavileri iyi tolere edilmiştir. Çalışmanın resmi sonuçları rapor edilmemiştir ancak bulgular umut vericidir.

#### Daha aktif debridman?

Debridman, özellikle önemli miktarda mukoza ve kemik doku çıkarılan (Draf IIB ve III) hastalarda, postoperatif enfeksiyon, granülasyon ve potansiyel restenozu minimuma indirerek postoperatif endoskopik görünümünü iyileştirir, ancak karma KRS hastalarını içeren iki derlemede bildirildiği gibi, hastalığa özgü sağlıkla ilgili yaşam kalitesi üzerindeki uzun vadeli olumlu etkilerin olup olmadığı belirsizdir.<sup>529,530</sup>

Genel olarak, primer ESC'de olduğu gibi, postoperatif ilk debridmana cerrahiden yedi ila 10 gün sonra başlanır, sonrasında vizitler hastaların özel ihtiyaçlarına göre bireyselleştirilir. Revizyon cerrahisi, gelecekte biyolojik tedavilere paralel endikasyon olabilir.<sup>685</sup> Etkinliğinin değerlendirilebilmesi için cerrahi tedavi, biyolojik tedaviden birkaç ay sonra yapılmalıdır ve hastaların cerrahi ihtiyacı polip varlığı, semptomlar ve yaşam kalitesine göre belirlenmelidir.

#### 6.2.2.8. Genel sonuçlar

Literatürdeki klinik deneyim ve kanıtlar NP'li KRS ve daha az ölçüde NP'siz KRS'de revizyon cerrahisinin faydalı olduğunu düşündürmektedir. Ancak, bilimsel kanıtların kalitesi genellikle düşüktür.

#### 6.2.3. Eksternal cerrahi endikasyonları

Endoskopik sinüs cerrahisinin (ESC) ortaya çıkışıyla birlikte, KRS'de eksternal yaklaşım ihtiyacı önemli ölçüde azalmıştır.

Eksternal cerrahideki hastalıklı mukozanın radikal şekilde temizlenmesi felsefesi yerini, ESC ile drenaj yollarının minimal invazif şekilde işlevsel olarak açılarak sinonazal kavitelere topikal ilaçların ulaştırılması felsefesine bırakmıştır. Maksiller ve frontal sinüsler için birkaç endikasyon haricinde, artık güçlendirilmiş enstrümantasyon ve açılı endoskoplar yardımıyla nazal kavitenin daha önce endoskopik olarak ulaşılamayan birçok bölgesine ulaşmak mümkündür. Bu yüzden eksternal yaklaşımlar, artık endoskopik olarak ulaşılamayan ya da açık tutulamayan alanlarla sınırlıdır. Bununla birlikte, uygun enstrümantasyon ya da cerrahi deneyim eksikliğinde eksternal yaklaşımlar hala bir seçenek olarak düşünülebilir ve topikal tıbbi tedavi için postoperatif transnazal açıklık sağlamak amacıyla endoskopik tekniklerle kombine edilebilir. Günümüzde eksternal cerrahi için önerilen endikasyonlar Tablo 6.2.3.1.'de listelenmiştir.

Bu konuda iki prospektif randomize çalışmadan sadece üç yayın mevcuttur.<sup>426,429,686</sup> Diğer yayınlar karşılaştırma içermeyen retrospektif kohort çalışmalarıdır.

### 6.2.3.1 Maksiller sinüs

Caldwell-Luc operasyonu ya da radikal antrostomi, sublabial anterior maksillotomi yaklaşımıyla yapılır ve değeri yayınlanan çeşitli geniş serilerde kanıtlanmıştır.<sup>687-689</sup> ESC'nin farklı çeşitleri bu yaklaşımı artık gölgede bırakmış, inflamatuvar hastalıklar için nadiren kullanılmasına yol açmıştır;<sup>690</sup> ancak endoskopik yaklaşımlarla yüksek başarı oranları elde edilmesine rağmen, maksiller antrostomi başarısızlıkları hala görülmektedir<sup>414</sup> ve bir çalışmada, revizyon sinüs cerrahisi yapılan hastalarda orta meatal antrostomi stenozu %39 olarak bildirilmiştir.<sup>691</sup>

Dirençli maksiller rinosinüzit vakalarındaki temel sorun kistik fibrozis ya da primer silier diskinezi gibi primer veya biofilm oluşumuyla ilişkili ya da daha önceki cerrahiye sekonder olabilen bozulmuş mukosilier klirenstir.<sup>692</sup> Günümüzde cerrahi tedavi gerektiren persistan hastalık varlığında dahi, endoskopik medial maksillektomi ya da inferior meatal antrostomi gibi genişletilmiş endoskopik yaklaşımlar Caldwell-Luc (C-L) yerine tercih edilmektedir.<sup>690</sup> Bütün bu seçeneklere rağmen, hastalık endonazal olarak erişilmesi güç bir yerdeyse, büyük bir yabancı cisim ya da enfekte kemik içeriyorsa, klasik bir C-L prosedürü<sup>693</sup> veya endoskop aracılı eksternal sublabial anterior maksillotomi<sup>690</sup> ya da Denker prosedürü hala kullanımda olan cerrahi seçeneklerdir.<sup>694</sup> N-ERD hastalarında ve alerjik fungal rinosinüzit hastalarında polipler ve debrisin temizlenmesi için kanin fossa trefinasyonu kullanıldığı da bildirilmiştir.<sup>695</sup> Pentilla ve ark.<sup>686</sup> standart C-L ve ESC'yi medikal tedavinin etkili olmadığı 150 ardışık kronik maksiller rinosinüzit hastasında randomize kontrollü bir çalışmada karşılaştırmıştır. Endoskopik cerrahi tek bir cerrah tarafından yapılırken, C-L 16 cerrah tarafından gerçekleştirilmiştir. 143 hasta ortalama 12 ay takip edilmiştir. Hastaların genel değerlendirmesinde C-L grubunun %51'i ve ESC grubunun %77'sinde belirgin iyileşme saptanmıştır. Toplam subjektif semptomlar C-L grubunun %5,5'inde kötüleşirken, FESC grubunda hiç kötüleşme görülmemiştir. O dönemde bu sonuçlar FESC'nin C-L'ye göre daha iyi olduğunu düşündürmüştür. Aynı dönemde yayınlanan bir çalışmada ise FESC (60 sinüs) ve C-L (55 sinüs) uygulanan kronik maksiller rinosinüzit hastalarının histopatolojik olarak mukozadaki

preoperatif ve postoperatif değişiklikleri karşılaştırılmıştır.<sup>696</sup> C-L'de operasyon sonrası neredeyse tüm parametrelerde azalma olurken, FESC sonrası sadece ödem ve inflamatuvar hücrelerde anlamlı azalma görülmüştür. Bu çalışmada hastaların semptomlarıyla histoloji karşılaştırıldığında geçerli bir korelasyon bulunmamıştır. Ek olarak, 1997'de Pentilla ve arkadaşları<sup>429</sup> operasyondan 5-9 yıl sonra, 128 hastaya (%85) anket göndererek kohortlarını tekrar değerlendirmiştir. Bu noktada C-L hastalarının %82'si ve FESC hastalarının %76'sı anlamlı iyileşme bildirmiştir. C-L hastalarının 13'ü (%18) ve FESC hastalarının 14'ü (%20) bu 7-9 yıllık takipte tekrar opere edilmiştir.

Kronik, hiperplastik eosinofilik rinosinüzitin radyolojik ve histopatolojik kriterlerine uyan 119 hasta içeren, paralel tasarımlı randomize kontrollü ikinci bir çalışma Abd el-Fattah tarafından yapılmıştır.<sup>426</sup> Bu çalışmada hastalar iki gruba randomize edilmiştir: FESC'nin bir parçası olarak klasik endoskopik orta meatus antrostomisi, ve maksiller sinüs mukozasının tamamen soyulduğu kanin fossa ponksiyonu ile kombine endoskopik endonazal prosedürle yapılan endoskopik radikal antrektomi. Radikal gupta nazal obstrüksiyon ve rinore semptomlarında anlamlı olarak daha iyi etki görülmüştür. Endoskopik orta meatal antrostomi grubundaki hastaların %32'sinde, ve endoskopik radikal antrostomi grubundaki hastaların %14,5'inde cerrahi başarısızlık görülmüştür (  $p=0,023$ ). Sağlıksız maksiller sinüsler endoskopik orta meatus antrostomisi grubunda anlamlı olarak daha fazladır ( $p=0,029$ ). Yazarlar objektif ve subjektif verilere dayanarak kronik, geri dönüşsüz sinonazal patoloji düşündürülen kriterlere uyan hastalarda endoskopik radikal antrektominin, endoskopik orta meatal antrostomiye göre anlamlı olarak daha iyi olduğu sonucuna varmıştır.

Denker prosedürü hakkında bir çalışmada Videler ve ark. 23 refrakter KRS hastasıyla prospektif anket çalışması yapmıştır. Bu hastalar, kemik burun ve antral duvarlar arasındaki anterior açığa sublabial yöntemle yaklaşılarak frontal sinüs dışındaki tüm sinüsleri tek bir kavite haline getiren Denker prosedürü uygulanmadan önce medyan altı sinonazal operasyon (3-11) geçirmiştir. Preoperatif ve postoperatif 12. ve 24. aylarda semptomlar karşılaştırılmıştır. Hastalar rinore ( $p=0,001$ ), konjesyon hissi ( $p=0,02$ ) ve nazal tıkanıklık hissinde ( $p=0,03$ ) anlamlı iyileşme bildirmiştir. Azalmış olfaktör algısı ve astımda iyileşme bildirilmemiştir.

İlginç olarak, 670 Caldwell-Luc prosedürüyle ilgili bir derlemede en sık bildirilen komplikasyon hastaların %28'inde görülen rekürren nazal tıkanıklıktır.<sup>687</sup> Bilgilendirilmiş onam parestezi, yüz ağrısı, oroantral fistül, dakrosistit, yüz asimetrisi ve devitalize diş gibi olası komplikasyonları da içermelidir.<sup>686,687,689,697</sup> Doku retraksiyonun nazikçe yapılması, infraorbital sinirin korunması, anterior antrostomini boyutunun küçük tutulması ve antrumun kemik duvarında çatlamadan kaçınılması gibi teknikler, komplikasyon gelişimini azaltmaya yardımcı olabilir.<sup>698</sup> Nazal vestibül tabanından geçen horizontal çizgi ile pupilla çizgisinin ortasından geçen çizginin keşiştiği nokta infraorbital siniri ya da anterior superior alveolar siniri hasarlamadan kanin fossa ponksiyonu yapmak için en iyi bölgedir.<sup>699</sup>

### 6.2.3.2. Etmoid ve sfenoid sinüsler

Minimal invazif yapısı nedeniyle endonazal ESC, KRS'de etmoid ve sfenoid sinüslere eksternal yaklaşımların yerini almıştır.<sup>690</sup> Etmoid sinüslere, orbitanın medialine, ön kafa tabanına, frontal resese, orbitanın supero-medialine, sfenoid sinüse ve orbita apeksine ulaşmak için kaş medialine yapılan, eğimli olarak inferiora uzatılan modifiye Lynch-Howarth insizyonu ile eksternal etmoidektomi yapılabilir. Ancak eksternal yaklaşımlar orbita ve kafa tabanının yakınlığı nedeniyle oluşan risklerin yanında, fasiyal skarlar, alın parestезisi ve telekantus gibi komplikasyon riskleri de taşımaktadır. Medial orbital kemiğin alınması sıklıkla orbital içeriğin medializasyonu, mukozanın korunamamasıyla frontal sinüs çıkışının stenozuna yol açmakta, ve bu da sekonder inflamatuvar problemlere neden olmakta, popülerliğinin kaybolmasına katkıda bulunmaktadır.<sup>689,690,700-702</sup>

*ESC çağında, frontal sinüse eksternal yaklaşımlar tek başına ya da yardımcı işlem olarak hala değerlidir, ancak endikasyonları giderek azalmaktadır. Bununla birlikte, eksternal yaklaşımlar rinolojik cerrahi dağarcığımızda bulunmalı ve genç nesillere öğretilmelidir.*

### 6.2.3.3. Frontal sinüs

Kompleks anatomisi nedeniyle, endonazal endoskopik cerrahinin popülerleştiği çağda bile, frontal sinüs rinolojik cerrahlar için zorlayıcıdır. Geleneksel olarak, KRS de dahil tüm frontal sinüs patolojilerine frontal sinüs trepinasyonu, eksternal frontoetmoidektomi ve kranializasyon ya da obliterasyonlu ve ya obliterasyonsuz osteoplastik flep gibi eksternal yaklaşımlarla müdahale edilebilir.<sup>688-690,700,703-708</sup> Bu teknikler büyük oranda yerini orta hatta drenaj sağlayan endoskopik tekniklere (Draf III ya da endoskopik modifiye Lothrop prosedürü [EMLP]) bırakmıştır. Bununla birlikte, endoskopik yaklaşımlarla ulaşılamayan, frontal resesin neoosteogenezi nedeniyle açıklığı sağlanamayan dar frontal sinüs girişi olan hastalarda, frontal sinüsün uzak lateralini tutan lezyonlarda, tip III/IV frontal hücre varlığında, osteomyelit ve/veya önceki travma varlığında, klasik eksternal yöntemler tek başına ya da endoskopik yaklaşımlarla birlikte kullanılabilir (Tablo 6.2.3.1.).

Frontal sinüsün inflamatuvar hastalıklarında, endonazal prosedürlere yardımcı olarak frontal sinüs trepinasyonu kullanılabilir.<sup>709</sup> Frontal sinüs trepinasyonu komplikasyonların görece nadir olduğu, güvenli bir prosedürdür. Günümüzde bu teknik, görüşü arttıran ve trepinasyon deliğinde enstrümantasyonu kolaylaştıran endoskopların yardımıyla, mini trepinasyon olarak kullanılmaktadır. Endikasyonlar: Komplike kronik frontal rinosinüzit ya da frontal osteomyelit; tip III ve tip IV ya da intrafrontal hücreleri içeren zor anatomik varyantlı frontal sinüzit,<sup>595</sup> komplike akut frontal sinüzit, uzak lateral frontal sinüs hastalığı.<sup>688-690</sup> Seiberling ve ark.<sup>710</sup> 188 mini trepinasyon işleminden sonra frontal sinüs açıklık oranını % 92 olarak bildirmiştir. Ortalama takip süresi 25,5 aydır ve en sık trepinasyon bölgesi enfeksiyonu olmak üzere, 12 komplikasyon görülmüştür. Trepinasyon endikasyonları; frontal resesin bulunmasında güçlük, şiddetli ödem/polipler, frontal hücreler (tip III ya da IV veya interfrontal hücreler ve intersinus septum hücresi) bulunmasıdır, bu prosedür Draf III'e ek olarak ve postoperatif irrigasyon ihtiyacı olduğu zaman yapılmıştır. Sistematik bir derlemede, Patel ve ark.<sup>711</sup> ESC çağında frontal sinüs trepinasyonunun, endonazal endoskopik yaklaşıma ek olarak ya da frontal sinüsün superior ve uzak lateral alanlarına hem instrümantasyon hem de endoskopik görüntüleme için yeterli ulaşımı sağlamak için rutin olarak en sık kullanılan eksternal prosedür olduğunu belirtmiştir.

Lynch-Howarth insizyonu ile eksternal frontoetmoidektomi tarihsel olarak NP'siz KRS'de, genel olarak frontal sinüse, etmoid sinüsleri rezeke ederek nazal kaviteye açılan bir boşluk oluşturmak için transorbital bir yaklaşım olarak kullanılmıştır. Bununla birlikte, yukarıda bahsedildiği gibi orbital medializasyon nedeniyle başarısızlık oranı yüksektir.<sup>702</sup> Bu prosedür bugünlerde nadir kullanılmasına rağmen kompleks anatomi varlığında ve frontal reseste belirgin neoosteogeneze bulunduğu kullanılabılır.<sup>688,689</sup> Dirençli frontal sinüs hastalığında, obliterasyonla (FSO) birlikte ya da tek başına yapılan frontal sinüs osteoplastik flep (OPF) operasyonu da endoskopik tekniklerin gelişmesiyle birlikte belirgin olarak azalmıştır. Bu büyük bir prosedürdür ve koronal, orta alın ya da kaş insizyonunu ve OPF için osteotomi yapılmasını gerektirir. Bu yaklaşımla, tüm frontal sinüs patolojisi görülür, temizlenir, tüm frontal sinüs mukozası turlanır ve gerekirse abdominal yağ obliterasyonu ile sinüs doldurulabilir.<sup>688-690,704,705,712-717</sup> İnflamatuvar hastalıklarda endoskopik girişim başarısız olduktan sonra ileri derece neoosteogeneze ile frontal resesin tıkanması, bu prosedür

Tablo 6.2.3.1. NP'siz KRS ve NP'li KRS'de maksiller ve frontal sinüslerde eksternal yaklaşımlar için olası endikasyonlar.

Maksiller sinüs	Frontal sinüs
Erişim gereken, ancak endonazal olarak erişilemeyen anterolateral/-inferior patoloji	Açık tutulamayan dar frontal reses Erişim gereken, ancak endonazal olarak erişilemeyen çok lateraldeki patoloji ya da orbital tavan patolojisi
Endoskopik olarak tedavi edilemeyen osteoneogenez	Bazı frontal osteomyelit çeşitleri Daha önceki travma ve şiddetli frontal reses stenozu Komplice akut frontal sinüzit ör. antibiyotiklerle iyileşmeyen subperiosteal frontal apseler Frontal reses bölgesinde yaygın neo osteogenez
Endoskopik yaklaşımın başarısızlığı	Endoskopik yaklaşımın başarısızlığı Yağ obliterasyonu ya da kranializasyon ihtiyacı

NP'siz KRS, nazal polipsiz kronik rinosinüzit; NP'li KRS, nazal polipli kronik rinosinüzit.

için en sık endikasyondur. Diğer indikasyonlar arasında Draf III açıklığının dar olduğu bazı lateral yerleşimli frontal sinüs mukoselleri, antibiyotikle tedavi edilemeyen bazı osteomyelit vakaları, bazı alerjik fungal frontal rinosinüzit vakaları ve diğer lateral yerleşimli patolojiler yer almaktadır.

Başarı oranları % 85-90 olmasına rağmen, uzun süreli çalışmalarda FSO yapılan OPF'lerde kozmetik deformite, serebrospinal kaçak, alında hissizlik ve postoperatif baş ağrısıyla anlamlı morbidite gelişebildiği gösterilmiştir.<sup>703-705</sup> Weber ve ark. FSO yapılan hastalarda cerrahiden 5 sene sonra mukosel oluşumu insidansını MRG ile %10 olarak bildirmiştir.<sup>705</sup> Hansen ve ark. ortalama 80 ay takip ettikleri ardışık 40 obliterasyonda mukosel ve revizyon oranlarının %7,5 olduğunu göstermiştir.<sup>706</sup> Daha sorunlu olan, 1970'lerde %18 olarak bildirilen frontal kemik flep enfeksiyonudur.<sup>704</sup> Bu gerçekleştiğinde, daha sonra rekonstrüksiyonu yapılmak üzere, etkilenen frontal kemik Reidel prosedüründe olduğu gibi çıkarılır.<sup>718</sup>

Geleneksel endoskopik ve açık yaklaşımların başarısız olduğu en şiddetli, dirençli frontal rinosinüzit vakalarında ya da frontal sinüsün posterior duvarının osteomyelitinde, sinüsün kraniyalizasyonu, uygulanabilecek en son cerrahi yöntem olabilir.<sup>707,708</sup> 2011 yılında van Dijk ve ark.<sup>708</sup> 1989- 2008 yıllarında frontal sinüs kraniyalizasyonu ile tedavi edilen 15 dirençli kronik frontal rinosinüzit hastası bildirmiştir. Ortalama 6,5 yıllık takipten sonra tüm hastaların yaşam kalitesinin daha iyi olduğu saptanmıştır.

Üç yıl boyunca üçüncü basamak bir akademik merkezde 683 hastaya inflamatuvar hastalık nedeniyle uygulanan 717 frontal sinüs prosedürünün retrospektif incelemesinde, Hahn ve ark.<sup>715</sup> hastalıklı mukozanın lateral yerleşimi, frontal resesin neoosteogenezi, kritik anatomik belirteçlerin bozulması gibi bazı durumlarda başarısız olabilmekle birlikte, kronik frontal rinosinüzit vakaların çoğunun endoskopik sinüs cerrahisiyle tedavi edilebildiğini bildirmiştir. Bu vakaların >%94'ü endoskopik olarak başarıyla tedavi edilirken, 32 hastaya (%5,3) 38 eksternal prosedür uygulanmıştır. Eksternal prosedürlerin 14'ü (%2) tek başına, 24 prosedür (%3,3) ESC ile birlikte gerçekleştirilmiş ve bunlardan 16'sına eş zamanlı obliterasyon yapılmıştır. 24 vakada (%3,3) osteoplastik flep, diğer vakalarda frontal sinüs trefinasyonu kullanılmıştır. Bu serilerde eksternal yaklaşım için en sık endikasyon frontal resesin neoosteogenezidir (%63,2). Daha önemlisi, neoosteogeneze gelişen vakaların %79,1'i ESC ile ilişkili bulunmuştur (ortalama 2,5 prosedür). Bu ilişki, frontal resesin tekrarlayan cerrahi manipülasyonlarının daha sonra yapılacak endoskopik yaklaşımların başarısını sınırlandıran skar oluşumuna

ve osteogeneze neden olduğunu göstermektedir. Bu vakalarda osteoplastik flep iyi bir alternatif olabilir. Eksternal operasyonlarda majör komplikasyon olmamasına rağmen, 38 hastadan 9'unda (%23,7) persistan/rekürren semptomlar nedeniyle revizyon cerrahisi gerekmiştir.

ESC çağında frontal sinüse eksternal yaklaşımlar tek başına ya da yardımcı işlem olarak hala değerlidir, ancak endikasyonları azalmaktadır. Bununla birlikte, eksternal yaklaşımlar rinolojik cerrahi dağarcığımızda bulunmalı ve genç nesillere öğretilmelidir.

#### 6.2.4. Cerrahi alan ve sonuçları iyileştirmek için gereken peroperatif önlemler

Başarılı bir ESC, belirli bir cerrahi alan içinde anatomik belirteçlerin saptanmasına bağlıdır. Sinonazal mukozadan kanama endoskopik görüntülemeyi bozabilir ve bu da kafa tabanı, orbita ve hayati nörovasküler yapılara olan yakınlık nedeniyle komplikasyonlara yol açabilir. Hastanın fizyolojik hemostazını sağlarken peroperatif kanamayı azaltacak ve cerrahi alanın daha iyi görülmesini sağlayacak önlemler alınmalıdır. Bu önlemler hasta pozisyonu, lokal anestezik ve vazokonstriktörler, genel anestezi ilacının tipi ve kontrollü hipotansiyonu içerir.

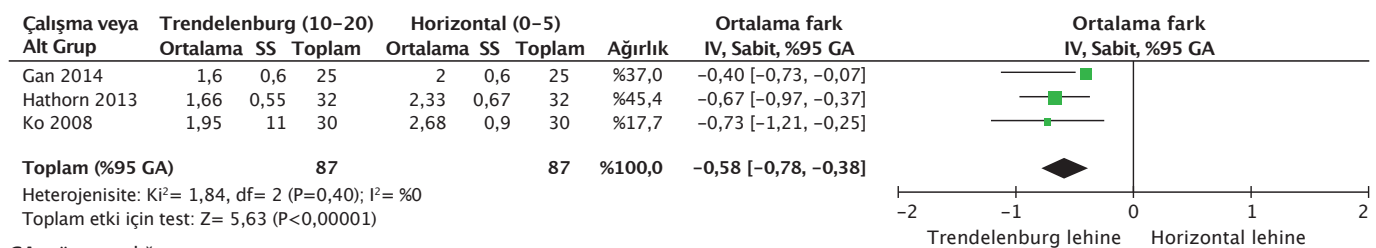
##### 6.2.4.1. Hasta pozisyonu

5-15' ( baş elevasyonu) ters Trendelenburg pozisyonunun diğer cerrahi disiplinlerde yapılan çalışmalarda santral venöz basıncı 9,2 mmHg'dan 1,7 mmHg'ya düşürerek cerrahi alanda görüşü arttırdığı gösterilmiştir.<sup>719</sup>

Ters Trendelenburg pozisyonunun cerrahi alan kalitesi, kan kaybı ve operasyon süresine etkisini değerlendiren üç çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar bir meta-analize dahil edilmiş ve 10-20 derecelik ters Trendelenburg pozisyonu, 0-5 derecelik horizontal pozisyonla karşılaştırılmıştır. Boezaart ölçeği<sup>382</sup> ile yapılan ölçümlerde ters Trendelenburg pozisyonunun horizontal pozisyona göre cerrahi alanın kalitesinde anlamlı iyileşmeye neden olduğu saptanmıştır (OF -0,58 [GA -0,78 ila - 0,38], 3 çalışma, 194 hasta, p <0,00001) (Şekil 6.2.4.1.). Aynı şekilde, ters Trendelenburg pozisyonu horizontal pozisyona göre peroperatif kan kaybında ortalama 120 ml ([GA -78. -164 ml], 3 çalışma, 194 hasta, p <0,00001) azalmaya neden olmuştur (Şekil 6.2.4.2.).

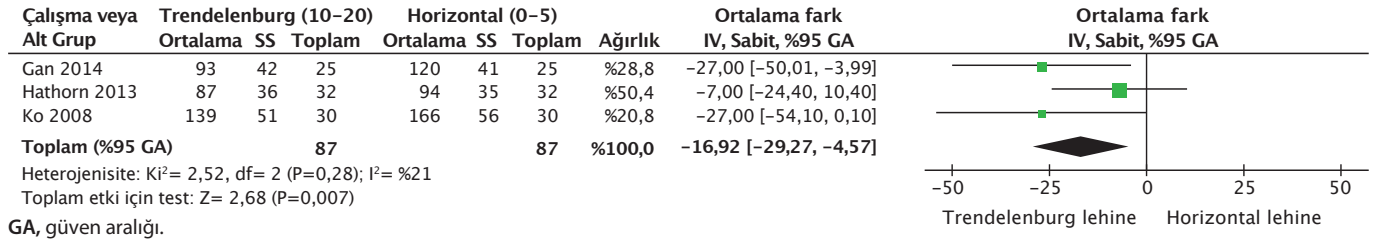
Son olarak, ters Trendelenburg pozisyonu horizontal pozisyonla karşılaştırıldığında operasyon süresinde de belirgin azalmaya neden olmuştur (OF -17 dk [GA -30 ila - 5 dk], 3 çalışma, 194 hasta, p<0,0007) (Şekil 6.2.4.3.).

Şekil 6.2.4.1. Ters Trendelenburg pozisyonunun horizontal pozisyona göre cerrahi alanın kalitesine etkisinin Forest grafiği.

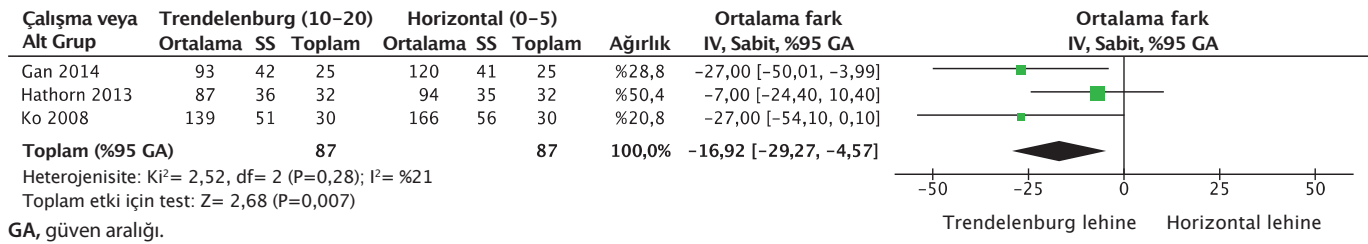


GA, güven aralığı.

Şekil 6.2.4.2. Ters Trendelenburg pozisyonunun horizontal pozisyona göre kan kaybına etkisinin Forest grafiği.



Şekil 6.2.4.3. Ters Trendelenburg pozisyonunun horizontal pozisyona göre operasyon süresine etkisinin Forest grafiği.



Tablo 6.2.4.1. Ters Trendelenburg pozisyonunun endoskopik sinüs cerrahisine etkisi.

Çalışma	Yöntemler	Katılımcılar	Girişimler	Sonuçlar	Bulgular
Gan 2014 <sup>878</sup>	RKÇ	FESC uygulanan KRS hastaları (22'si değerlendirilmiş) (n=75)	• 20 derece ters Trendelenburg • 10 derece ters Trendelenburg • 5 derece ters Trendelenburg	• Kan kaybı (ml) • Cerrahi alan kalitesi (Boezaart, 0-5) • Operasyon süresi	• Daha büyük Ters Trendelenburg dereceleri cerrahi alan kalitesini iyileştirmiş, ancak kan kaybı ya da operasyon süresini azaltmamıştır
Hathorn 2013 <sup>879</sup>	RKÇ	FESC uygulanan KRS hastaları (n=64)	• 15 derece ters Trendelenburg • Horizontal pozisyon	• Kan kaybı (ml) • Cerrahi alan kalitesi (GAÖ)	• Ters Trendelenburg pozisyonu cerrahi alan kalitesini iyileştirmiş, ve kan kaybı ve operasyon süresini azaltmıştır
Ko 2008 <sup>880</sup>	RKÇ	FESC uygulanan KRS (33'ü NP'li KRS) hastaları (n=70)	• Preoperatif 4 hafta, günde iki kez mometazon nazal sprey 200 mcg (n=35) • Preoperatif 4 hafta günde iki kez plasebo nazal sprey (n=35)	• Kan kaybı (ml) • Cerrahi alan kalitesi (Boezaart, 0-5) • Operasyon süresi	Topikal kortikoid tedavisi plaseboya göre anlamlı olarak: • Kan kaybını azaltmıştır • Cerrahi alan kalitesini iyileştirmiştir • Operasyon süresini kısaltmıştır

RKÇ, randomize kontrollü çalışma; KRS, kronik rinosinüzit; FESC, Fonksiyonel Endoskopik Sinüs Cerrahisi; NP'li KRS, nazal polipli kronik rinosinüzit; GAÖ, görsel analog ölçek.

### 6.2.4.2. Lokal anestezi ve vazokonstriktörler

İlk ortaya çıkışından beri ESC'yi lokal anestezi altında yapmak mümkündür. Bu konuda az sayıda çalışma olmasına rağmen, lokal anestezinin bazı olası avantajları ve dezavantajları vardır. Gittelman ve ark.<sup>720</sup> 149'u lokal anestezi (LA) ve 83'ü genel anestezi (GA) altında opere edilen, etmoidektomi uygulanmış 232 hasta üzerinde istatistiksel analiz olmaksızın retrospektif bir çalışma yapmıştır. Lokal anestezi grubunda daha az kan kaybı bildirilmiş (23 ml'ye karşı 58 ml), ancak dört şiddetli kanama vakasını içeren komplikasyon oranı daha yüksek (%8,7'ye karşı %2,4) bulunmuştur. Bunun aksine, Lee ve ark.<sup>721</sup> lokal anestezi altında ESC uygulanan 554 hastalık karşılaştırmalı olmayan serilerinde %1,4 komplikasyon oranı (sadece %0,5'i majör) bildirmiştir.

Lokal anesteziye ağızdan, intramusküler ya da intravenöz yolla uygulanabilen çeşitli sedatifler eşlik edebilir. Bunlar arasında midazolam gibi benzodiazepinler,<sup>721</sup> morfin gibi opioidler<sup>721</sup> ya da petidin yer almaktadır. Lokal anestezi ilaçları (ve vazokonstriktörler) mukozaya topikal olarak ya da sinonazal nörovasküler anatomiye uygun olarak Rontal ve ark.<sup>723</sup> tarafından tarif edildiği şekilde rejyonel blok olarak uygulanabilir. Sık

kullanılan anestezi ilaçları ve vazokonstriktör kombinasyonları çeşitli konsantrasyonlarda kokain ya da adrenalini lignokain (lidokain) +/- ksilometazolindir.<sup>721,722,724-728</sup> Bu rejimleri araştırmak için az sayıda kaliteli çalışma yapılmıştır. Bununla birlikte, Sarmento ve ark.<sup>729</sup> tarafından yapılan bir randomize kontrollü çalışmada, ESC uygulanan 49 hasta sadece farklı konsantrasyonlarda topikal adrenalin solüsyonları kullanmak üzere üç gruba ayrılmıştır (1:2.000, 1:10.000, 1:50.000). 1:2.000 adrenalin grubunda cerrahi süresi daha kısa bulunmuş ve tüm değerlendirmelerde daha az kanama saptanmıştır (objektif ve subjektif –  $p<0,0001$ ).

#### 6.2.4.2.1. Rejyonel bloklar

Endoskopik sinüs cerrahisi (ESC) sırasında cerrahi kanamayı azaltmak için lokal anestezi ve vazokonstriktörlerin kanalis palatinus major (CPM) içine preoperatif enjeksiyonunu incelemek için 2018 kadar olan literatürün sistematik bir derlemesi yapılmıştır.<sup>730</sup> Bu derlemeye preoperatif CPM enjeksiyonu yapılan (tedavi grubu) ve plasebo verilen ya da hiç tedavi uygulanmayan (kontrol grubu) iki grubun karşılaştırıldığı, beş makale dahil edilmiştir.<sup>609,731-734</sup> Tedavi grubunda nazal kanamanın endoskopik



derecesi kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük bulunmuş ve çalışmalarda önemli yan etki bildirilmemiştir. Bir alt grup analizi 1: 80.000 adrenalinin intraoperatif kanamaları azaltmada 1:100.000 adrenalininden daha etkili olduğunu göstermiştir (Kanıt düzeyi 1a)

#### 6.2.4.2.2. Topikal ilaçlar

Kokain çok iyi bir anestezi ve vazokonstriktördür, ancak potansiyel olarak kardiyotoksiktir. Hollanda, Birleşik Krallık ve ABD’de yapılan üç ulusal çalışmada yanıt veren KBB hekimlerinin büyük çoğunluğu (%84-90) anestezi olarak kokain kullanmış, ve hastaların %11-26’sında başlıca taşikardi olmak üzere yan etki gözlemlenmiştir.<sup>735-737</sup> Bunlardan kaçınmak için sağlıklı bir erişkinde serum seviyelerini genellikle maksimum 200 mg’a eşit olmak üzere, 3-4 mg/kg vücut ağırlığını aşmayacak şekilde ayarlamak gerekir.<sup>722,726</sup> Teorik olarak kardiyotoksikite kokain ve adrenalin kombinasyonunda artabilir, ancak bu Pfeiderer ve Brockbank’in çalışmasında gösterilmemiştir.<sup>738</sup> 30 hastada yaptıkları bir çalışmada, kombine ilaç alanlarda serum tepe kokain konsantrasyonlarının daha düşük olduğunu göstermişlerdir. ESC uygulanan 554 hastalık bir seride Lee ve ark.<sup>721</sup> %25 kokain macunu ve %0,01 adrenalin kullanmış ve <%10’dan az taşikardi bildirmiş, aritmi ya da başka yan etki bildirmemiştir.

Topikal lignokain ve oksimetazolin kombinasyonunun anestezi ve vazokonstriksiyon açısından kokain kadar etkili olduğu gösterilmiştir.<sup>739,740</sup> FESC yapılan çocuklarda yapılan bir çalışmada, oksimetazolinin kanamayı ve görüntüyü iyileştiren vazokonstriksiyon açısından fenilefrin ya da kokain kadar etkili olduğu saptanmıştır.<sup>741</sup> Oksimetazolinle kombine edilen tetrakainin aneljezik olarak lignokain + oksimetazol ya da kokainden dahi daha etkili olduğu belirlenmiştir.<sup>742,743</sup> Bununla birlikte, bu sonuncu çalışmada, sağlıklı kişilerde bu cerrahi durumla ilgili olmayabilen septumun stimülasyonu ile ilişkili ağrı eşikleri ölçülmüştür. Intranazal antroskopiye, lignokainle doğrudan karşılaştırıldığında kokainin daha üstün olduğu gösterilmiştir.<sup>744</sup>

Javer ve ark.<sup>745</sup> bir tarafa uygulanan 2-3 ml %0,25’lik bupivakain ve 1: 200.000 adrenalin infiltrasyonu ile diğer tarafa uygulanan tuzlu suyu karşılaştırmış ve FESC sırasında intraoperatif kan kaybında anlamlı bir azalma olmadığını göstermiştir (n=46). Bir randomize kontrollü çalışmada da 1:200.000 adrenalin 1:100.000 adrenalin karşılaştırılmış ve ikisi arasında kanama açısından fark bulunmamıştır.<sup>746</sup> Bu, her iki konsantrasyonun da infiltrasyon olarak kullanıldığında vazokonstriktör olarak etkisiz olduğunu göstermektedir. Dahası, Lee ve ark.<sup>747</sup> 4-5 ml’lik 1:100.000 adrenalin infiltrasyonu ve topikal uygulama olarak karşılaştırmış ve ikisi arasında kan kaybı açısından bir fark bulunmamıştır. Bununla birlikte, 20 ml’lik 4 farklı konsantrasyonda topikal adrenalin karşılaştırıldığında, Sarmiento ve ark.<sup>729</sup> 1:2000 adrenalinin diğer konsantrasyonlara üstün olduğunu göstermiştir.

Adrenalin ile kan basıncı üzerinde etkiler, taşikardi ve aritmi gibi potansiyel kardiyovasküler yan etkiler görülebilir. Bu etkiler 1:100.000 – 1:400.000 konsantrasyonlarla infiltrasyon yaparak ESC sırasında araştırılmış ve kan basıncında ve kalp hızında azalma ve artışlara<sup>746,748,749</sup> neden olduğu görülmüştür. Bu dalgalanmanın

adrenalinin düşük konsantrasyonda vazokonstriksiyon oluşturan ve yüksek dozda ise vazodilatasyon oluşturan bifazik etkisine bağlı olduğu düşünülmektedir.

Lignokain (4 ml %1) enjeksiyonu dolaşımında bir değişiklik oluşturmazken,<sup>748,749</sup> 10-20 ug adrenalin eklenmesi kan akımını %25-35 düşürmüştür ve geçici olarak infiltrasyon sonrası ilk 2 dakikada kalp hızının bir miktar arttırmıştır, ancak bu etki geçicidir. İncelenen 1.022 hastanın yaklaşık %21’inde taşikardi olmasına rağmen hiçbir ciddi yan etki görülmediğini de not etmek gerekir.

### *EPOS yönlendirme grubu endoskopik sinüs cerrahisi sırasında TIVA kullanılmasını ve hastanın ters Trendelenburg pozisyonuna getirilmesini önermektedir.*

#### 6.2.4.2.3. Anestezi ilaçları

İnhalasyon anesteziyle (IA) ilişkili periferik vazodilatasyon olmaksızın kardiyak output’ta fizyolojik azalma nedeniyle total intravenöz anestezi (TIVA), geleneksel inhalasyon ajanlarına alternatif olarak önerilmiştir.<sup>751</sup> Bu potansiyel olarak cerrahi alanın daha iyi görülmesini sağlayacaktır, ancak bu sistematik derlemeye katılan çalışmaların önemli sınırlılıkları vardır ve daha yüksek kaliteli çalışmaların yapılması gerekir<sup>752</sup> (Tablo 6.2.4.2.). Sinonazal polipozis ya da preoperatif Lund-Mackay skoru >12 olarak tanımlanan yüksek dereceli inflamatuvar sinüs hastalığında TIVA ve IA’nın ESC sırasında intraoperatif görüntüye etkisi Brunner ve ark.’nın<sup>753</sup> randomize kontrollü çalışmasında araştırılmıştır. Görünürlük, 10 puanlı Wormald Cerrahi Alan Derecelendirme Ölçeğiyle ölçülmüştür. Operatif kan kaybı, komplikasyonlar ve SNOT 22 ile değerlendirilen yaşam kalitesinde değişiklik de ölçülmüştür. Görüldüğü kadarıyla TIVA ,ESC sırasında endoskopik görüşü anlamlı olarak arttırmış ve toplam kan kaybını azaltmıştır, ancak operasyon süresi, hastanede kalış süresi ya da postoperatif antiemetik ihtiyacı açısından fark görülmemiştir. Çalışmanın hiçbir kolunda komplikasyon ya da ciddi yan etki bildirilmemiştir.

Little ve ark.<sup>754</sup> KRS nedeniyle bilateral ESC yapılacak 30 uygun hastayı idame anestezi için i.v. propofol ya da inhale desfluran gruplarına randomize etmiş ve TIVA’nın desflurana göre cerrahi alanın ortalama Wormald skorunda istatistiksel olarak anlamlı düşmeye neden olduğunu göstermiştir (4,21’e karşı 5,53, p=0,024). Ortalama Boezaart skoru TIVA kolunda daha düşük bulunmuştur (2,18’e karşı 2,76, p=0,034 ). Cerrahi süre, ekstübasyona kadar geçen süre ve tahmini kan kaybını içeren sekonder sonuçlar iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Bu iki çalışma<sup>753,754</sup> propofol ve remifentanil kullanarak TIVA’nın kan basıncı, kalp hızı ve cerrahi alan (Boezaart ölçeğiyle) üzerindeki etkilerini IA ajanları sevofluran ve fentanille karşılaştıran Wormald ve ark.’nın çalışmasının erken bulgularını desteklemektedir. TIVA cerrahi alanı iyileştirmiş ve kalp hızı ve kan basıncında azalma görülmüştür.<sup>726</sup>

TIVA ve IA’ya ilgili literatürdeki sonraki bir derlemeye dahil edilen çalışmaların çoğu, cerrahi alanda iyileşme ve ve kan kaybında azalma göstermiştir.<sup>755</sup> Lu ve ark.<sup>756</sup> tarafından yapılan daha yeni bir meta-analizde 157 makale incelenmiş ve kriterlere uygun 15

Tablo 6.2.4.2. Endoskopik sinüs cerrahisinde anestezi tekniklerini tarif eden çalışmalar.

Çalışma	Karşılaştırma	Sonuç ölçütleri	n	Bulgular
Beule 2007 <sup>757</sup>	S/F ile P/F LM >12	KH, kan kaybı/dak, trombosit fonksiyonu, cerrahi alan (GAÖ)	52	KH: NSD Kan kaybı: Anlamlı fark yok Kan kaybı/dak: Anlamlı fark yok Cerrahi alan: Anlamlı fark yok Trombosit fonksiyonu: her iki grupta azalmış, P/F grubunda daha kötü
Eberhart 2003 <sup>764</sup>	TIVA (P/R) ile I/A	KB, KH, cerrahi alan (GAÖ, Boezaart), kuruluk (GAÖ), kan kaybı	90	KB: Anlamlı fark yok TIVA: KH daha düşük Cerrahi alan iyileşmiş Kan kaybı: Anlamlı fark yok
Nekhendzy 2007 <sup>758</sup>	Hiper v hipo ile normokapni	Kan kaybı Cerrahi alan	180	Kan kaybı: Anlamlı fark yok Cerrahi alan: Anlamlı fark yok Hipokapni grubu: Daha fazla antihipertansif ihtiyacı Cerrahi süresi ve BT skorunda artışla birlikte kan kaybında artış
Tirelli 2004 <sup>765</sup>	TIVA (P/R) ile I/F	KB, KH, cerrahi alan (Boezaart)	64	Cerrahi alan: TIVA ile daha iyi KH, KB: Anlamlı fark yok (TIVA grubunda daha düşük olma eğilimi)
Wormald 2005 <sup>726</sup>	TIVA (P/R) ile S/F	KB, KH, cerrahi alan (Boezaart)	56	TIVA: Cerrahi alan: Daha iyi İyileşme daha düşük KB ve KH ile bağımsız olarak korele
Ahn 2008 <sup>881</sup>	S/R ile P/R	Hb, kan kaybı Cerrahi alan L-M skoru	40	Yüksek L-M skoru P/R daha az kan kaybı, daha iyi cerrahi alan sağladı
Kaygusuz 2008 <sup>882</sup>	D/R ile I/R	KB, KH Kan kaybı Cerrahi alan Ekstübasyona kadar geçen süre	63	Kan kaybı: Anlamlı fark yok Cerrahi alan: Anlamlı fark yok D/R ile ekstübasyona kadar geçen süre daha hızlı
Yoo 2010 <sup>883</sup>	TIVA (P/R) ile S/R ile D/R	KB, KH, cerrahi alan	60	KB, KH, cerrahi alan: Anlamlı fark yok
Brunner 2018 <sup>753</sup>	TIVA (P/R) V IA (S/F) LM>12	Cerrahi alan (Wormald) Kan kaybı Komplikasyonlar SNOT-22	72	TIVA: Cerrahi alan (Wormald): daha iyi Kan kaybı: daha iyi Komplikasyonlar ve SNOT-22: anlamlı fark yok
Little 2018 <sup>754</sup>	TIVA (P/R) ile IA (D)	Cerrahi alan (Wormald ve Boezaart)	30	TIVA: Cerrahi alan (Wormald ve Boezaart): Daha iyi

**Intravenöz ajanlar:** F, Fentanil; P, Propofol; R, remifentanil

**İnhalasyon ajanları:** D, Desfluran; I, İzofluran; S, Sevofluran; KB, Kan basıncı; BT, bilgisayarlı tomografi; KH, Kalp hızı; L-M, Lund-Mackay; TIVA, Total intravenöz anestezi; GAÖ, görsel analog ölçek, Timperley 2010'dan uyarlanmıştır.<sup>755</sup>

RKÇ (828 ESC vakası) belirlenmiştir. Bir araya getirilen analizde 10 puanlı derecelendirme sistemi (p=0,049, görsel analog ölçeği; p=0,009, Wormald ölçeği) ve 5 puanlı derecelendirme sistemine (p=0,002, Boezaart ölçeği) göre değerlendirilen cerrahi görünürlük skorları TIVA'da IA'ya göre anlamlı olarak daha üstün bulunmuştur. TIVA'da kan kaybı belirgin olarak daha az saptanmış (p=0,003), kalp hızı, ortalama arteriyel basınç, cerrahi süresi ve anestezi açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Bununla birlikte, tüm çalışmalar TIVA'nın IA'ya üstün olduğunu göstermemiştir. Beule ve ark.<sup>757</sup> kalp hızı, kan kaybı ve cerrahi alan açısından bir fark göstermemiştir. Bu yazarlar aynı zamanda trombosit işlevini de değerlendirmiş ve işlevin her iki grupta da bozulduğunu, ancak propofol ve fentanil grubunda daha kötü olduğunu saptamıştır.

CO<sub>2</sub> yükselmesinin düz kas gevşemesi ve vazodilatasyona yol açarak, potansiyel olarak cerrahi alanda kanamayı arttırdığı bilinmektedir. Bununla birlikte, Nekhendzy ve ark.<sup>758</sup> hiper, hipno

veya normokapnisi olan hastaları karşılaştırdığında, ESC sırasında cerrahi alan ya da kan kaybı miktarında bir fark göstermemiştir.

Kontrollü hipotansiyon cerrahi alanın daha iyi görülmesinde önemli bir yöntemdir<sup>759</sup> ve ESC sırasında kontrollü hipotansiyon elde etmek için beta bloker premedikasyonu veya nitroglicerinin ya da beta blokerlerle intraoperatif infüzyonlar gibi birkaç yöntem kullanılmaktadır. Daha fazla hipotansif etki için α<sub>2</sub> agonistler gibi diğer ilaçlar da klasik TIVA ilaçları yerine (remifentanil ve propofol) veya bu ilaçlarla beraber kullanılabilir.<sup>760,761</sup> Khosla ve ark.<sup>762</sup> tarafından 2015 yılında 1.148 hasta üzerinde yapılan bir meta-analizde total intravenöz anestezi (TIVA), konvansiyonel intravenöz anesteziye göre istatistiksel olarak daha faydalı bulunmuştur. Ortalama kan kaybı farkı 75,3 ml olarak belirlenmiş ve preoperatif steroid kullanımı kan kaybını 28 ml azalttığı için, istatistiksel olarak plasebodan daha faydalı bulunmuştur.

2016'da Boonmark ve ark.'nın<sup>763</sup> yaptığı Cochrane derlemesinde fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi (FESC) sırasında propofol

anestezisiyle oluşan hipotansiyon araştırılmıştır. RKÇ kriterlerine uygun sadece 278 hasta içeren dört çalışma bulunmuştur. Bu çalışmalarda FESC sırasında propofol ile diğer hipotansif teknikler erişkin ve çocuklarda kan kaybı ve operatif durumlar açısından karşılaştırılmıştır.<sup>726,764-766</sup> Primer sonuç toplam kan kaybıdır. Cerrahi alan kalitesi, operasyon süresi, 24 saatteki mortalite, komplikasyonlar ve hedeflenen kan basıncı düzeyine ulaşmamak diğer sonuçlardır. Propofolla elde edilen hipotansiyon inhalasyon anestezikleriyle karşılaştırıldığında, toplam kan kaybında çocuklarda (bir çalışma; 70 katılımcı; çok düşük kaliteli kanıt) ve erişkinlerde (bir çalışma; 88 katılımcı; orta kaliteli kanıt) azalmaya (ml) yol açmamıştır. Propofolün, 0 (kanama yok) ile 5 (şiddetli kanama) arası bir ölçekte cerrahi alanı kanama açısından bir kategoriden daha az iyileştirdiği saptanmış (ortalama fark -0,64, %95 GA -0,91 ila -0,37; 4 çalışma, 277 katılımcı; düşük kaliteli kanıt), ancak operasyon süresinde fark bulunmamıştır (3 çalışma; 214 katılımcı; düşük kaliteli kanıt). Propofol grubunda kan basıncını hedef düzeye düşürmede başarısızlık daha az görülmüştür (propofol grubunda başarısızlık risk oranı 0,24, %95 GA 0,09-0,66; bir çalışma; 88 katılımcı; orta kaliteli kanıt). Yazarlar propofol kullanımıyla sağlanan hipotansiyonun cerrahi alanı iyileştirdiği, ancak bu etkinin az olduğu ve propofolla sağlanan hipotansiyonun toplam kan kaybını ve operasyon süresini azaltmadığı sonucuna varmıştır. Bununla birlikte, çalışmaların çoğu az sayıda katılımcıyla yapıldığından ve düşük kaliteli kanıt sunduğundan, sonuçlar dikkatlice değerlendirilmeli ve istatistiksel gücü daha yüksek çalışmalar yapılmalıdır.

Yeni ajanlardan biri olan deksmedetomidin, selektif  $\alpha_2$  agonisttir ve sedatif, analjezik ve hemodinamik stabilite özellikleri açısından genel anestezisiyle kombine kullanılır. Gupta ve ark.<sup>767</sup> 25 hastalık iki grubu karşılaştırmıştır. Grup D'deki hastalar 10 dakika boyunca 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  deksmedetomidin, ardından 0,4 -0,7  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{sa}$  infüzyon, grup C'deki hastalar ise aynı miktarda tuzlu su almıştır. Cerrahlar grup D'de minimum kanamayla ideal bir cerrahi alan deneyimlemiş ve sadece 21 hastada (%84) aspiratör kullanmıştır. Ancak düşük sistemik kan basıncına rağmen grup C'deki hiçbir hastada bu gerçekleşmemiştir. Ayrıca grup D'de hastalar sistolik basınç idamesi için izoflorana daha az ihtiyaç duymuştur. Yazarlar deksmedetomidinin analjezi, sedasyon ve daha az anestezisi kullanımı gibi etkileriyle birlikte, "kuru" bir cerrahi alan sağlamada etkili ve güvenli olduğu sonucuna varmıştır. Aynı zamanda daha uzun, ancak daha rahat bir anesteziden uyanma süresiyle ilişkili bulunmuştur. Bununla birlikte, Kim ve ark.<sup>768</sup> remifentanil ile karşılaştırıldığında ekstübasyon zamanı anlamlı düzeyde kısa olmasına rağmen deksmedetomidin infüzyonuyla cerrahi alanda belirgin iyileşme saptamamıştır. İki RKÇ'de<sup>769,770</sup> bilinçli sedasyon ya da lokal anestezisi altında yapılan FESC'de deksmedetomidin infüzyonunun faydalı olduğu gösterilmiştir. Qiao ve ark.<sup>771</sup> bu ilacın intranasal atomize formunun da kan kaybını kontrol grubunda 100 ml'ye karşı medyan 75 ml düşürerek etkili olduğunu ve böylece cerrahi alan görünürliğini arttırdığını göstermiştir.

Bunun aksine, Karabayırlı ve ark.<sup>772</sup> deksmedetomidin ve remifentanili 25 hastalık iki grupta karşılaştırmıştır. İki grup arasında intraoperatif kanama, cerrahi alan, sevofluran ihtiyacı, bulantı ve kusma oranı, ek anestezisi talebi açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Yazarlar FESC sırasında kontrollü hipotansiyon

açısından deksmedetomidinin remifentanile göre ek bir faydası olmadığı ve daha uzun uyanma süresi ve daha yüksek ilk saat postoperatif sedasyon skorlarıyla ilişkili olduğu sonucuna varmıştır.

Bir başka  $\alpha_2$  agonist olan klonidin de değerlendirilebilir. ESC uygulanan nazal polipli ve nazal polipsiz kronik rinosinüziti olan 47 hasta üzerinde klonidin ve remofentanil temelli hipotansif anestezisi protokolü randomize olarak karşılaştırılmıştır.<sup>773</sup> Video kayıtlar tedaviyle ilgili olmayan üçüncü bir cerrah tarafından kör yöntemle değerlendirilmiştir. 60. ve 120. dakikalarda anlamlı olarak daha düşük ortalama skorlarla, Boezaart skorları 2'den yüksek olan hasta oranı klonidin grubunda anlamlı olarak daha az bulunmuştur.

13 RKÇ'de (n=896 hasta)  $\alpha_2$  adrenerjik agonistlerin kullanımına ilişkin sistematik bir derleme yapılmış ve klonidin, deksmedetomidin ya da her ikisinin etkinliği değerlendirilmiştir.<sup>774</sup> Bu RKÇ'lerde  $\alpha_2$  adrenerjik agonistlerin ESC sırasında kanamayı azalttığı ve cerrahi alan kalitesini iyileştirdiği gösterilmiştir. Bununla birlikte genellikle yan etki bildirimleri ihmal edilmiştir.

Bir başka RKÇ'de, 2,5 mg tek doz preoperatif bisoprolol fumaratın (yüksek kan basıncının tedavisinde kullanılan bir kardiyoselektif  $\beta_1$  adrenerjik bloke edici ajan) cerrahi sırasında kan kaybını azalttığı ve operasyon alanı görünürliğini arttırdığı gösterilmiştir (n=50).<sup>775</sup> Diğer bir  $\beta_1$  adrenerjik bloke edici ajan olan esmolol infüzyonunun, FESC için sevofluran anestezisi sırasında cerrahi alanı iyileştirdiği gösterilmiştir.<sup>761</sup>

Kontrollü hipotansiyon elde etmek için kullanılan diğer bir yöntem ise magnezyum sülfat infüzyonlarıdır. Bir RKÇ'de bolus şeklinde verilen magnezyum sülfat, diltiazem ya da tuzlu su (n=45) karşılaştırılmış ve aktif kollarda kan kaybında anlamlı azalma saptanmıştır.<sup>776</sup> Bununla birlikte, 104 hastanın dahil olduğu bir RKÇ'de (n=104), ESC sırasında magnezyum sülfat remifentanille karşılaştırılmış, remifentanilin cerrahi kanamanın azaltılması, daha iyi görüş, daha kısa operasyon süresi ve minimum postoperatif sedasyonla erken uyanma açısından daha üstün olduğu gösterilmiştir, bu da ESC'nin gününbirlik cerrahi olarak yapılmasına olanak sağlamıştır.<sup>777</sup>

Kontrollü hipotansiyon optimal cerrahi alanın oluşturulması için önemli bir yöntemdir, ancak sistemik etkileri yakından izlenmeli ve operasyon boyunca ayarlanmalıdır. Ayrıca intraoperatif hipotansiyonun perioperatif inme, bilişsel disfonksiyon ve böbrek yetmezliği gibi son organ hasarına bağlı çeşitli komplikasyonlar için risk faktörü olabileceği bilinmelidir. Bu nedenle düzeyi her hasta için katmanlandırılan risklere göre ayarlanmalıdır. POISE çalışması<sup>778</sup> perioperatif hemodinamiklerin postoperatif olaylara etkisini ortaya koymuştur.  $\beta$  bloker kullanan hastalarda, potansiyel olarak bu ilaçların indüklediği hipotansiyon nedeniyle daha yüksek oranda postoperatif inme görüldüğü bu çalışmada vurgulanmıştır. Bijker ve ark.<sup>779</sup> intraoperatif hipotansiyon ile postoperatif inmenin ilişkisini araştırmış ve ortalama kan basıncında başlangıca göre %30'dan fazla düşüş ve bu epizodların birikimli süresinin postoperatif inme riskinde artışla ilişkili olduğunu saptamıştır. Bir başka çalışmada, Futier ve ark.<sup>780</sup> hastaların dinlenme kan basıncına göre kişiselleştirilmiş sistolik kan basıncını hedef alan intraoperatif kan basıncı yönetiminin postoperatif organ disfonksiyonunu ve nörolojik komplikasyonları azalttığını göstermiştir.

Di Mauro ve ark.<sup>781</sup> 55 hastada ASA I'den ASA III'e intraoperatif inme hacim değişikliklerinin FESC sırasında kanamaya etkisini araştırmıştır. Boezaart skoru kullanılarak introperatif kanama değerlendirilmiş ve çok çeşitli hemodinamik parametrelerden sadece cerrahi kanama ve inme hacim değişiklikleri arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır. Ayrıca, daha iyi cerrahi görünürlük olan grubu, kötü cerrahi görünürlük olan gruptan ayırmak için inme hacim değişikliklerinde %12,5'lik bir sınır değer olduğu bulunmuştur. Genel olarak, hastanın preoperatif durumu, spesifik cerrahi ihtiyaçları ve son organların hassasiyeti, perioperatif kan basıncı yönetimini yönlendirmelidir. Perioperatif hemodinamik hedefin kişiselleştirilmiş şekilde anestezi ve cerrahin yakın iş birliği ve doğru ve sürekli fiziksel monitorizasyonla birlikte planlanması önemlidir.

Son olarak, cerrahi alanı etkileyebilecek anestezi biçimi gibi birkaç husus daha vardır. Gilbey ve ark.<sup>782</sup> hastaların genel anestezi altında operasyon sırasında yüksek frekans jet ventilasyon (YFJV) ya da intermitan pozitif basınçla ventilasyon (IPBV) gruplarına randomize edildiği FESC uygulanan 22 hastadan oluşan bir kohortu ele almıştır. Cerrahi alan kalitesi değerlendirildiğinde (Boezaart skoruyla) ve toplam kan kaybı ölçüldüğünde, YFJV intraoperatif kanamayı anlamlı düzeyde azaltmış ve olasılıkla düşük intratorasik basınca bağlı artan venöz dönüş daha az kanamaya yol açıp operasyon koşullarını iyileştirerek, cerrahi alan kalitesini anlamlı düzeyde arttırmıştır. FESC sırasında faringeal tamponlamanın, tamponlama yapılmamasına kıyasla postoperatif ağrı, bulantı ya da kusmada artışa neden olmadığı gösterilmiştir.<sup>783</sup> Ancak bir RKC'de hipofarinks yerine nazofarinkse tampon yerleştirmenin daha iyi olduğu gösterilmiştir.<sup>784</sup> Bununla birlikte, laringeal maske kullanımı sonrası herhangi bir tampon yerleştirme ihtiyacı kalmamıştır.<sup>785</sup>

#### 6.2.4.3. Desmopressin

Son zamanlarda yapılan bir RKC'de<sup>786,787</sup> ESC sırasında intranasal desmopressinin steroidlerle aynı faydaları sağladığı gösterilmiştir.

#### 6.2.4.4. Traneksamik asit

Perioperatif traneksamik asit kullanımının değerlendirildiği, 562 katılımcının yer aldığı yedi plasebo kontrollü RKC, 2019 yılındaki sistemik bir derlemede incelenmiştir.<sup>788</sup> Traneksamik grubunda operasyon süresi (standardize ortalama fark (SOF): -0,6) ve intraoperatif kan kaybı (SOF: -0,66) plaseboya göre istatistiksel olarak daha az bulunmuştur. Aktif tedavi gruplarında kan kaybında 100 ml'nin üzerinde azalma sağlanmıştır. Cerrahi alan kalitesi ve cerrahin memnuniyeti tedavi grubunda plasebo grubuna göre istatistiksel olarak daha iyi bulunmuştur. Buna karşın, her iki grubun hemodinamik ve koagülasyon profillerinde anlamlı bir farklılık bulunmamış ve traneksamik asidin plaseboya göre trombotik olaylara anlamlı bir etkisi saptanmamıştır. RKC'lere dahil edilen hastaların görece küçük sayıları, nadir yan etkilerdeki önemli farklılıkları göden kaçırıyor olabilir. Tromboembolik olaylar açısından yüksek riskli kalça artoplasti yapılan 45.000 hasta üzerinde popülasyon temelli geniş bir kohort çalışmasında, tromboembolik veya kardiyovasküler olay ya da ölüm riski açısından fark bulunmamıştır.<sup>789</sup> Sinüs cerrahisine özel bir

çalışma olmamasına rağmen, risk artışı görülmemesi artoplasti çalışmasında bulunandan farklı olmamalıdır.

FESC sırasında intravenöz traneksamik asit (TXA) ve epsilon aminokaproik asitle (EACA) kanama ve cerrahi alan kalitesine ilişkin bir çalışmada, her iki ilaç grubunda kontrol grubuna göre cerrahi süresinde ve kan kaybı hacminde iyileşme gözlemlenmiştir. Postoperatif hemoglobin, kontrol grubunda diğer iki ilaç grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuş, hem TXA hem de EACA grubunda hastaların çoğu Boezaart ölçeğine göre derece 1 ve 2 olarak sınıflandırılmış, ve cerrahi alan kalitesi benzer şekilde iyileşmiş, kontrol grubundaki hastaların çoğu ise derece 3 olarak sınıflandırılmıştır.<sup>790</sup>

#### 6.2.4.5. Mitomisin

Mitomisin *C. Streptomyces caespitosus*'tan izole edilen, DNA sentezini inhibe edebilen alkilleyici ajan olarak etki gösteren bir antibiyotiktir ve fibroblast proliferasyonu ve aktivitesini inhibe ederek skar oluşumunu azaltabildiği de gösterilmiştir. Topikal MMC kulak, larinks ve endoskopik sinüs cerrahisi gibi KBB cerrahisi alanlarında kullanılmaktadır. Sinüs cerrahisi sırasında mitomisin C'nin adezyon oluşumuna etkisine ilişkin çok sayıda randomize kontrollü çalışma yapılmıştır.<sup>791-799</sup> Çalışmaların çoğunda 0,4 ya da 0,5 mg/ml'lik mitomisin, pamuk tampon, pedi ya da otowick gibi bir taşıyıcı kullanılarak ilgili sinüse 4-5 dakika uygulanmıştır. Hastalar bir hafta ile ortalama 15 ay arasında takip edilmiştir. Altı çalışma meta analize dahil edilebilmiştir: Mitomisin kontrolüne göre sinüs cerrahisi sonrası adezyon oluşumu kontrolünde anlamlı bir pozitif etkisi olduğu saptanmıştır (RR 0,51 GA 0,34 – 0,76, 480 hasta, 6 çalışma, p=0,001) (Şekil 6.2.4.4.). Bununla birlikte, bazı çalışmalarda fark zaman içinde azalmaktadır.<sup>798</sup>

İki çalışmada mitomisin stenozu engelleyip engellemediği araştırılmıştır.<sup>793,795</sup> Her iki çalışmada mitomisin göreceli boyutu uzun süreli iyileştiremediği sonucuna varılmıştır. Hiçbir yan etki gözlenmemiştir.

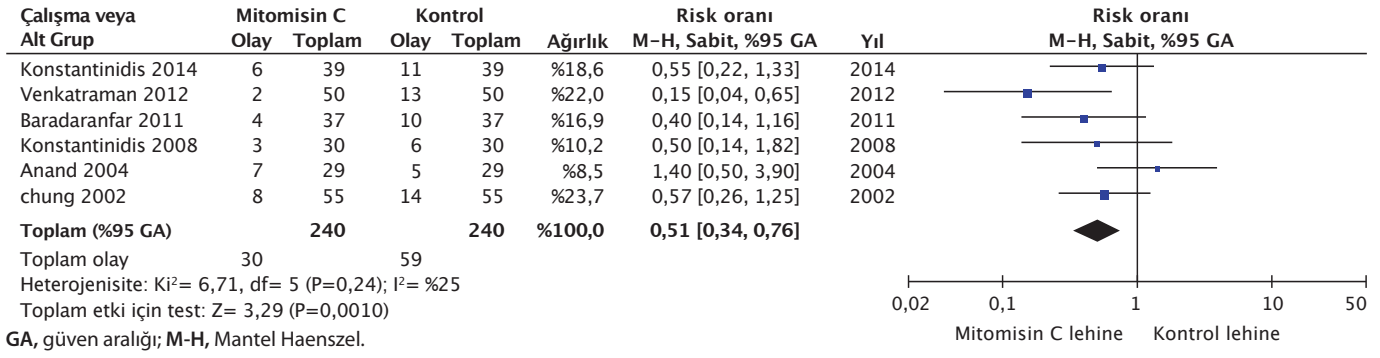
Sonuç olarak: Cerrahinin sonunda 4-5 dakika mitomisin uygulaması kontrol grubuna göre adezyonu engellemekte, ancak ostiumun görece boyutunu uzun süreli iyileştirememektedir. Hiçbir yan etki izlenmemiştir. EPOS 2020 yönlendirme grubu, kanıtların kalitesine dayanarak mitomisin sinüs cerrahisinden sonra adezyon oluşumunu engellemek için kullanılmasını önermektedir.

#### 6.2.4.4. Sonuç

Canalis palatinus major içine preoperatif lokal anestezi ve vazokonstriktör madde enjeksiyonunun ESC sırasında intraoperatif kanamayı azalttığına dair Düzey 1 kanıt mevcuttur ve 1:80.000 adrenalin en etkilisidir. Topikal olarak kullanınca 1:2.000 adrenalin daha düşük konsantrasyonlara göre hemostatik üstünlük göstermiştir.

Lokal anestezi ve vazokonstriksiyon için kokain, lignokain + oksimetazolin veya tetrakain + oksimetazolin kombinasyonlarından hangisinin daha iyi olduğuna dair net bir kanıt yoktur. Hastaya ters Trendelenburg pozisyonu verilmesi gibi basit yöntemler ve kontrollü hipotansiyon gibi kişiselleştirilmiş

Şekil 6.2.4.4. Sinüs cerrahisi sonrası mitomisinine kontrole kıyasla adezyon oluşumuna etkisinin Forest grafiği.



daha karmaşık yöntemlerin intraoperatif kanamayı azaltmakta başarılı olabildiğine dair Düzey 1 kanıt mevcuttur. Kontrollü hipotansiyon sağlamak için propofol kullanımı cerrahi alanı iyileştirmektedir, ancak bu etki çok azdır.  $\alpha 2$  adrenerjik agonistlerin ESC sırasında kanamayı azalttığı ve cerrahi alan kalitesini arttırdığına dair Düzey 1 kanıt mevcuttur. Bununla birlikte, genel olarak literatür TIVA'nın IA'ya göre cerrahi alanın iyileştirmede ve kan kaybını azaltmada daha üstün olduğunu göstermektedir.

EPOS yönlendirme grubu yukarıda bahsedilen kanıtlara dayanarak endoskopik sinüs cerrahisi sırasında TIVA kullanımını ve hastanın ters Trendelenberg pozisyonuna getirilmesini önermektedir. Kanıtların kalitesi en iyi lokal anesteziyi ve vazokonstriksiyonu önermek için yeterli değildir.

## 6.2.5. KRS'de bilgilendirilmiş onam/hasta bilgilendirilmesi

### 6.2.5.1. Klinik pratikte bilgilendirilmiş onam

Bilgilendirilmiş onam "bir kişi üzerinde sağlık için bir girişim yapmadan önce izin alma sürecidir (ya da kişisel bilginin açıklanması)."

Onamın geçerli olabilmesi için gönüllü bir şekilde verilmesi ve bilgilendirici olması, onamı veren kişinin karar verme yetisine sahip olması gerekir. Onamın etki altında verilmemesini ve kişinin ona verilen bilgiyi anlamasını gerektirir. Hastalar tedavinin faydaları ve riskleri, alternatif tedaviler ve tedavi işe yaramazsa ne olacağı hakkında bilgi almalıdır.

Onamın prensibi medikal etik ve uluslararası insan hakları yasalarının önemli bir parçasıdır ve önemli medikolegal yaptırımları vardır. Bu, genişleyen genomik alanıyla gitgide daha çok geçerli hale gelmektedir.<sup>800</sup> Lynn-Macrae ve ark.<sup>801</sup> ESC ile ilgili 41 medikolegal vakadan %37'sinin bilgilendirilmiş onamla ilgili olduğu bulunmuş ve bu oran takip eden 10 yıl içinde %27'de kalmıştır.<sup>802</sup> Hassas veya hastaya özel tıp döneminde hasta-doktor ilişkisinin önemi artmış ve bunun özellikle kronik rinosinüzitle ilişkisi olduğu gösterilmiştir.<sup>803</sup> Birleşik Krallık'ta 2015 yılında çıkan bir yasada, tüm sağlık çalışanlarının bir şeyler aksadığında bunun şu an kötü bir sonuca yol açmamasına rağmen ilerde önemli bir zarara yol açabileceği konusunda hasta ve yakınlarına karşı açık ve dürüst olması gerektiği belirtilmektedir.<sup>804</sup> Bunun bilgilendirilmiş onam üzerinde önemli bir etkisi vardır. Bilgilendirilmiş onam, cerrahi ve medikal tüm tedaviler için gereklidir, ancak literatürde

fayda/ risk dengesinin hemen belli olabildiği cerrahi girişimler daha fazla vurgulanmaktadır.<sup>805</sup>

Belirli bir prosedür için verilen bilgi ülkeden ülkeye ve kurumdan kuruma değişmektedir.<sup>806,807</sup> Geleneksel olarak, "ihtiyatlı hasta standardı", doktorun hastaya belirli bir prosedürün tüm risklerini anlattıktan sonra hastanın bu prosedürü kabul ya reddetmesi yöntemi, sıklıkla uygulanmaktadır.<sup>807,808</sup> Esasında KRS gibi ölümcül olmayan bir durum için endoskopik cerrahi tartışıldığında, komplikasyonlar hafif ile katastrofik arasında değişmektedir ve bu önceleri onam sürecini komplike hale getirmiştir. 20 sene önce Amerika'da yapılan bir araştırmayı yanıtlayan cerrahların %60'ı, ameliyat öncesi vakaların %1 ya da daha fazlasında gerçekleşme olasılığı bulunan riskleri anlatacağını belirtmiştir.<sup>806</sup> Bununla birlikte, büyük bir çoğunluk özellikle BOS kaçağı (%99), kanama (%97), orbital hasar (%97) ve enfeksiyondan (%85) bahsederken, %40'ı koku alma bozukluğu, %18'i serebrovasküler olay, %8'i miyokard enfarktüsü ve %28'i ölüm olasılığından bahsetmiştir.

Son on yılda, çalışmalar KBB operasyonu yapılacak hastaların büyük bir çoğunluğunun tüm komplikasyonlar hakkında bilgi almak istediğini gösterdikçe, daha 'hasta-merkezli' bir yaklaşım ortaya çıkmaktadır<sup>808,809</sup> (bkz. bölüm 6.2.1.20.). İlginç şekilde, Wolf ve ark. araştırmalarını hastalarda tekrarladığında, %69'u %1 ya da daha fazla görülen komplikasyonlar hakkında bilgilendirilmeyi isterken, spesifik komplikasyonlar söz konusu olduğunda %83'ü orbital hasar ve BOS kaçağı, %76'sı revizyon cerrahisi, %74'ü koku bozukluğu, %73'ü kanama ve miyokard enfarktüsü ve %72'si serebrovasküler olaylar hakkında bilgi verilmesini istemiştir; bu da önceliklerdeki farklılıklara dikkat çekmektedir.<sup>807</sup>

Birleşik Krallık'ta 2015 yılındaki Lanarkshire Sağlık Kurulu'na karşı Montgomer davasında ameliyat öncesi her hastaya, doktorun hastanın bilmesi gerektiğini düşündüğü bilgilerin değil, tüm bilgilerin verilmesi gerektiği yönünde karar çıkmıştır.<sup>810</sup> Yasal zorunluluk olarak tüm komplikasyonların açıklanması durumu kolaylaştırır, ancak hasta açısından kaygı verici olabilir. Aynı zamanda cerrah da kendi sonuçlarını ve komplikasyonları meslektaşları bağlamında tartışmak zorundadır.

Çalışmalar yaş ve eğitim durumunun bilgilendirilmiş onamı etkilediğini göstermiştir, yüksek eğitim düzeyi ve genç yaş bilginin anlaşılması ve akılda tutulmasını kolaylaştırmaktadır.<sup>809,811-814</sup> Benzer şekilde, bu faktörler şiddetinden bağımsız olarak en düşük insidanslı komplikasyonları bile öğrenme isteğinde artışla da ilişkilidir.<sup>812</sup>

Bilgilendirilmiş onam süreci nasıl olursa olsun, bilgilendirilmiş onam formunun imzalanmasından görece kısa bir süre sonra birçok hasta verilen bilgiyi hatırlamamaktadır ve bu, onam ile elektif prosedür arasında dikkate değer bir süre geçmesi durumunda önem kazanmaktadır.<sup>808,809,815</sup> Aremu ve ark.<sup>816</sup> KRS de dahil olmak üzere sık yapılan KBB operasyonlarının komplikasyonlarını hatırlama oranının ortalama 21 gün sonra sadece %51 olduğunu göstermiştir. Bu oran yazılı bir doküman verildiğinde anlamlı şekilde %62'ye çıkmıştır. Cerrahi onam için harcanan zaman, bilgiyi anlamak için önemli bir tahmin faktörüdür ve KBB dışı prosedürlerde de olsa 15-30 dakika bilgi verildiğinde en iyi şekilde anlaşılabilir.<sup>817</sup>

En azından kadın-doğum alanında, hastalarının ilgili, ulaşılabilen ve iletişime istekli olarak algıladığı doktorlara karşı dava açılma olasılığı en düşük düzeydedir.<sup>818</sup> ABD ve diğer birçok yerde hekimler cerrahiden bir süre önce hastayı görüp, risklerin hatırlanması için bu dönemde onam almaktadır. Bazı ülkelerde onam cerrahi günü alınmakta, ancak Birleşik Krallık gibi bazı ülkelerde doktorların onamı cerrahiden en az 24 saat önce ve kesinlikle cerrahi günü premedikasyondan önce alması teşvik edilmekte ya da zorunlu tutulmaktadır. Hastaların önemli bir bölümü (%8-66) artık internet üzerinden daha fazla bilgi araştırmaktadır.<sup>808-809</sup> Bazen yanlış bilgiye neden olmasına rağmen, onamla ilgili bazı konular modern teknoloji yardımıyla geliştirilebilir. Multimedya onam eğitimi modülünü tamamlayan grupta kontrol grubuna göre genel risk hatırlamada erken dönemde iyileşme saptanmış, ancak bu fark 3-4 hafta sonra devam etmemiştir.<sup>819</sup> Çevreden bağımsız olarak, onam süreci dikkatli dokümantasyonla daha fazla güçlendirilmekte ve kişisel kontrol listesi kullanımı birçok yazar tarafından önerilmektedir.<sup>820</sup> Bagnall ve ark.<sup>821</sup> cerrahi onam prosedürünün ana bileşenlerini belirlemek için yarı yapılandırılmış görüşmelerle birlikte onam alınmasına ilişkin sistematik bir literatür derlemesi yapmıştır. Tanı ve prosedürün açıklanması, genel ve spesifik riskler, hastanın zihinsel kapasitesinin değerlendirilmesi ve alternatif seçeneklerin önerilmesi gibi en çok belirtilenlerle beraber 33 bileşen belirlenmiştir. En az belirtilenler ise cerrahin ve diğerlerinin aynı prosedürle ilgili sonuçları açıklamasıdır. Bu alanda daha çok eğitim alınması gerektiği vurgulanmıştır. EPOS panel üyeleri kendi ülkelerine ait onam formlarıyla ilgili yorumda bulunmuştur. Avustralya, Kanada, Çin, Yeni Zelanda, Singapur ve ABD'nin kanunları ve sistemleri Birleşik Krallık ile aynıdır. İsveç ve Danimarka'da cerrahi öncesi yazılı onam gerekli değildir. Bu aynı zamanda hasta haklarının Hollanda Medikal Tedavi Anlaşması Yasası (WGBO) ile düzenlendiği Hollanda'da da aynıdır. Bu yasa hastaların bilgi alma hakkı olduğunu ve hastaların tedavi için izin vermeleri gerektiğini belirtmektedir. WGBO hasta mahremiyetini düzenlemekte, ikinci bir fikir alma hakkını savunmakta, kendi dosyalarını görme hakkı olduğunu ve kendisi karar veremiyorsa vasi tayin edileceğini belirtmektedir. Ek olarak, WGBO sağlık çalışanlarının tıbbi kayıt tutmasını talep etmekte, ancak yasa nelerin tartışılması gerektiğini belirtmemekte ya da komplikasyon oranlarının verilmesini zorunlu tutmamaktadır. Benzer şekilde, Yunanistan ve Danimarka'da tek tip ulusal dokümantasyon yoktur ve genellikle %1'den fazla görülen komplikasyonlar tartışılmaktadır. Birleşik Krallık'ta olduğu gibi,

onamın cerrahiden en az 24 saat önce verilmesi gerekir. Brezilya ve İspanya gibi bazı ülkelerde ulusal KBB derneği üyelerine yasal tavsiye olarak onam için taslaklar sunmaktadır. Bunlar genel olarak operasyonun (endikasyon, teknik, cerrahinin sonuçları, potansiyel komplikasyonlar ve postoperatif bakım) açıklamasını içermektedir. Bu form hem cerrah hem de hasta tarafından imzalanır. Birçok ülke artık DSÖ kontrol listesini (www.WHO.int) benimsemiştir. Buna göre onam her iki taraf tarafından verilir ve imzalanmadan cerrahi uygulanamaz. İspanya'da imzalanmış bilgilendirilmiş onam formu her zaman yeterli değildir ve bazı davalarda cerrah ile hasta arasında fiziksel etkileşim kanıtları da aranmaktadır. Sonuç olarak, doktorlar açıklama yapıldığı sırada el yazısıyla yorum yapmak için teşvik edilmektedir.

Onam formlarının çoğu küçükler/ebeveynler/vasiler ve dil sorunları olanlar için bölümler içerir. Çocuklar ameliyat olacağı zaman, Yunanistan gibi bazı ülkelerde her iki ebeveynin imzası gereklidir. Dilsel konularda ise, çevirmenin imzası ve isminin de hastanın prosedürü anladığının kanıtı olarak onam formunda bulunması gereklidir.

Bazı katılımcılar, Avrupa Birliği Genel Veri Koruma Düzenlemelerinin (GDPR) Mayıs 2018'de yürürlüğe girmesinden sonra özellikle araştırmalar açısından onam dokümantasyonunun çok karmaşık hale geldiğini belirtmiştir.<sup>822,823</sup>

#### 6.2.5.2. Araştırmalarda bilgilendirilmiş onam

Tıbbi araştırmalarda gönüllü olan hastaları korumak için 1975'te Helsinki Bildirgesi'nden<sup>824</sup> sonraki önemli dönüm noktası İyi Klinik Uygulamalar İçin Uluslararası Klinik Uyum kılavuzunun 1996 yılında yürürlüğe girmesidir.<sup>825</sup> Onam süreci bu çerçevede alınırken bu kılavuz aşağıdaki parametrelere uyulmasını şart koşmaktadır:

*"İnsan üzerindeki herhangi bir araştırmada, tüm potansiyel katılımcılar çalışmanın amacı, yöntemleri, beklenen faydalar ve potansiyel zararlar ve rahatsızlıklar hakkında yeterli düzeyde bilgilendirilmelidir. Kişi bu çalışmaya katılıp katılmamakta özgür olduğunu ve istediğinde çalışmadan ayrılabilceğini bilmelidir. Hekim sonra kişinin tercihen el yazısıyla, özgürce verdiği bilgilendirilmiş onamı almalıdır."*

*"Bir çalışma için onam alırken hekim, özellikle kişinin kendisine bağımlı bir pozisyonda olup olmadığına ya da onamın baskı altında verilir vermediğine dikkat etmelidir. Bu durumda onam çalışmada yer almayan ve bu resmi durumdan bağımsız bir hekim tarafından alınmalıdır."*

*"Yasal olarak onam verme ehliyeti olmayan bir kişide ise ulusal yasalar uyarınca, onam yasal vasisinden alınmalıdır. Fiziksel ve zihinsel ehliyetsizlik onam almayı imkansız kılıyorsa ya da kişi reşit değilse, ulusal yasalar uyarınca onam sorumlu bir akrabadan alınır. Çocuğun onam verebildiği durumlarda yasal velisiyle birlikte çocuğun da onamı alınmalıdır."*

ABD'deki bazı kurumlarda çocuğun onamı rıza olarak tanımlanmakta ve genelde yedi yaş üzerindeki çocuklardan alınmaktadır.

Gelecekte tanı ve araştırmalar için özellikle de geniş bir verinin paylaşılıp yayınlanabileceği genetik ve genomik alanlarında, veri korunması zorunludur ve bu birçok yayının konusu olmuştur.<sup>826-830</sup>

**ICH E6 İy Klinik Uygulamaları kılavuzundan alıntı:****Bilgilendirilmiş onam açıklaması**

Bilgilendirilmiş onam açıklaması, yazılı bilgilendirilmiş onam formu ve diğer herhangi bir yazılı bilgi kaynağı aşağıdaki açıklamaları içermelidir:

- a) Çalışmanın araştırma içerdiği
- b) Çalışmanın amacı
- c) Çalışma tedavisi(leri) ve her tedavi grubuna rastgele seçilebilme olasılığı
- d) İnvaziv olanlar da dahil olmak üzere tüm çalışma prosedürleri
- e) Katılımcının sorumlulukları
- f) Çalışmanın deneysel yönleri
- g) Çalışmanın kişiye, ve eğer uygun olduğu takdirde embriyo, fetus ya da emzirilen bebek için makul olarak öngörülebilir riskleri ya da aksaklıkları
- h) Makul olarak öngörülebilir faydalar. Çalışmanın kişi için amaçlanan bir klinik yararı yoksa bu belirtilmelidir.
- i) Kişiye uygun olan alternatif prosedürler ve bunların önemli potansiyel fayda ve riskleri
- j) Çalışmayla ilgili olarak gelişebilecek hasarlarda tazminat ve uygun tedaviler
- k) Çalışmaya katılım için varsa, önceden belirlenmiş ücret\*
- l) Çalışmaya katılım için varsa, beklenen giderler
- m) Katılımcının katılımı tamamen gönüllülük temellidir ve kişi herhangi bir ceza ödemedi ve o ana kadar sağlanan yararlarından feragat etmeden çalışmaya katılmama ya da istediği zaman çıkma hakkına sahiptir.
- n) Çalışma monitörü, denetçi(ler), kurumsal inceleme kurulu/bağımsız etik kurul (IRB/IEC)\*\* ve düzenleyici otoritelerin, klinik çalışma prosedürlerinin ve bilgilerinin doğrulanması için kişinin ya da yasal temsilcisinin imzaladığı onam formuyla yasalar ve düzenlemeler çerçevesinde mahremiyetini ihlal etmeden, orijinal tıbbi kayıtlarına doğrudan ulaşacağı.
- o) Kişiyi tanımlayan kayıtlar yasalar ve düzenlemeler çerçevesinde gizli tutulacağı ve halka açık olmayacağı. Çalışmanın sonuçları yayınlanırsa kişinin kimliğinin gizli tutulacağı.
- p) Katılımcının çalışmaya devam etme isteğini etkileyecek bir bilgi ortaya çıkarsa, bu bilginin katılımcı ya da yasal temsilcisine uygun olan en kısa zamanda iletileceği.
- q) Çalışmayla ilgili bilgilerin ve katılımcıların hakları için ve araştırmayla ilgili zarar görme durumunda temasa geçilecek kişi(ler)
- r) Hastanın çalışmaya katılımını sonlandıracağı öngörülebilir koşullar ya da nedenler
- s) Hastanın çalışmada kalma süresinin ne kadar olacağı
- t) Yaklaşık katılımcı sayısı

\*Dikkat ediniz: İspanya gibi bazı ülkelerde klinik çalışma katılımcılarına ücret ödenmesi yasaktır.

\*\*Diğer ülkelerde benzer dokümanlar üretilmektedir ve FDA gibi ilgili düzenleyici otoritelere atıfta bulunmaktadır (ABD'de Gıda ve İlaç Dairesi).

**6.2.6. Cerrahide eğitim**

Diğer cerrahi disiplinlerde olduğu gibi, FESC eğitimi ders kitapları, internet üzerindeki kaynaklar (anatomî, patofizyoloji vb.), dersler, klinik vizitler, klinik fellowshipleri ve fiziksel modelleri içerir.<sup>831</sup> FESC sırasında görsel-işitsel tekniklerin kullanımı eğitilenlerin eğiticileri ekrandan izlemesine olanak sağlar, bu da açık cerrahilerde eğitmenleri asiste ederek öğrenme yöntemine benzer bir deneyim sunar.<sup>832</sup> Ek olarak, eğiticiler eğitim görenlerin tüm cerrahi işlemlerini ekran üzerinde görebilir ve anında komut ve talimat verebilir. Sandhaus ve ark. eğitilenlerin yapması gerekeni kolayca anlaması ve tek tek cerrahi basamakları rahatça gerçekleştirebilmesi için standart bir komut terminolojisi önermiştir.<sup>833</sup>

Görsel-işitsel olarak genişletilmiş eğitimin bir yararı da intraoperatif navigasyon kullanımınıdır. -Böylece endoskopik ve BT anatomi bilgisi birlikte öğrenilebilir. Bu özellikle, sinonazal anatominin önceki cerrahinin yanı sıra patoloji tarafından da bozulabildiği NP'li KRS'de önemlidir. Eğitimde kritik bir faktör olan oryantasyon ve yön duygusunun navigasyon kullanımıyla arttığı gösterilmiştir.<sup>834</sup> Bununla birlikte, özellikle eğitilen deneyimsizlerde kendine fazla güvenme, sisteme bağımlılık ve riskin aşırı büyütülmesi konuları dikkate alınmalıdır.<sup>835</sup>

Kadavra diseksiyonlarıyla da fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi teknikleriyle ilgili daha fazla deneyim kazanılabilir.<sup>836</sup> Sinonazal anatominin endoskopik görüntüsünün anlaşılması önemlidir, polip dokusu kadavrada simüle edilemese de, özellikle taze donmuş kadvralar gerçek cerrahinin optimal simülasyonunu sağlayabilir. Debrider gibi güçlendirilmiş araç-gereçlerin kullanımı ve potansiyel komplikasyonlar kadvralarda denenebilir ve diseksiyonlar çeşitli yöntemlerle (pre ve postdiseksiyon BT 'leri) eğitimin kalitesini arttırmak için çeşitli şekillerde değerlendirilebilir.<sup>837</sup> Kadavra diseksiyonlarının dezavantajı maliyet ve belirli merkez ve ülkelerde sınırlı olmasıdır. Buna rağmen dünya çapında çok sayıda diseksiyon kursları düzenlenmektedir.

Kuzu ya da koyun kafası, sentetik insan modelleri, simülatörle diseksiyon, insan kadavra diseksiyonuna göre daha ucuz ve ulaşılabilir alternatiflerdir.<sup>838</sup> Koyun sinüs anatomisi insan anatomisine göre farklı olmasına rağmen benzerlikleri, cerrahi yetkinliğin geliştirilmesi, aletlerin kullanımı ve endoskop ile görüntüleme ve oryantasyonun öğrenilmesi için uygundur ve özellikle standardize eğitim basamakları kullanılırsa diseksiyon basamaklarında deneyim kazanılabilir.<sup>839-841</sup> Kadavra diseksiyonundan başka, insan kafasının sentetik modelleri ve sinonazal yola benzeyen (S.I.M.O.N.T. [Sinus Model OtorinoNeuroTrainer]) kullanıma girmiştir. Burada endoskopik sinüs cerrahisi eğitimi için BT anatomisine dayalı silikon/plastik anatomik modeller geliştirilmiştir.<sup>842</sup> Buradaki avantaj, erişilebilirlik ve tekrarlanabilirliktir, aynı zamanda eğitilenlerin başardığı farklı görevlerin değerlendirilmesidir.<sup>843</sup> Bu modellerin bir dezavantajı mukoza gibi dokuların verdiği dokusal geri bildirim simüle edememesidir. Bununla birlikte, bu modeller hayvan

spesimenleriyle kombine edilerek karotis arter hasarı ve bunun yönetilmesi gibi cerrahi komplikasyonlarla baş etme yöntemleri öğretilir. Anestezi altında diseke edilen koyun karotis arterleri S.I.M.O.N.T.'ye bağlanabilir ve bu modelde hasar yaratılabilir ve gerçek kanama senaryoları oluşturulabilir.<sup>619</sup> Kadavralarda olduğu gibi, bu modellerin üretim maliyeti de düşünülmelidir. Bu sıkıntıları yenmek için 3D yazıcılar gelecekte iyi bir alternatif oluşturabilir, sinonazal sistem BT anatomisine göre üretilebilir ve çeşitli materyaller kemik ve mukozadaki farkı simüle etmek için kullanılabilir<sup>844</sup> ve böylece spesifik bir cerrahi vakadan önce ucuz ve tekrar üretilebilen bir eğitim modeli sunulabilir.<sup>844,845</sup>

Sanal gerçeklik (VR) simülörleri endoskopik cerrahiyi öğretmek ve öğrenmek için bir başka araçtır ve kadavralar ve modellere ihtiyaç duymadan sınırsız erişim sunar. İlk simülörler 1990'ların sonunda ortaya çıkmıştır ve kafa modelleriyle kombine edilerek burundan çalışma simüle edilmiştir. Endoskop ve aletlere bağlanan mekanik kollarla dokunma hissi de simüle edilebilmiştir. Cerrahi basamaklar monitördeki VR programlı bir çevrede takip edilebilmiştir.<sup>846,847</sup> Bilgisayar teknolojisi ilerledikçe daha detaylı grafiksel 3D anatomi modelleri oluşturulmuş ve bunlar çeşitli eğitim programlarında kullanılmıştır.<sup>831,848</sup> Aynı zamanda pedalla aktive edilen debrider gibi güçlü enstrümanlar, irigasyonlar ve diğer aygıtlar da simüle edilerek gerçek cerrahi deneyim sunulabilir.<sup>849</sup> Madigan Endoskopik Sinus Surgery Stimulator: ES3, Nasal Endoscopy Simulator: NES, Voxel –Man SinuSurgery ve Dextroscope sinonazal VR simülör örneklerindedir.<sup>850,851</sup> Bu simülörlerin geçerliliği, konvansiyonel materyal eğitimi ve simülör eğitimi sonrası bu iki grubun cerrahi performansı karşılaştırılarak ya da VR simülör ya da ders kitabıyla eğitim sonrası sinonazal anatomik bilgi karşılaştırması yapılarak incelenmiştir.<sup>853</sup> Ek teknolojik gelişmelere rağmen, VR simülörler gerçek yaşam ya da kadavra koşullarını sağlamaktan uzaktır, ancak cerrahi eğitim için yararlı bir yardımcı olarak kabul edilmektedir.<sup>849</sup> Simülörlerde uzamsal oryantasyon ve aletlerin mekanik manipülasyonu dokusal geri bildirimden daha önemli kabul edilmektedir.<sup>834</sup> Geçerlilik çalışmalarında kanıt kalitesi hala düşüktür. Ayrıca, daha önce VR eğitimi almış kişilerde cerrahi sonuçlara ait herhangi bir çalışma yoktur.<sup>854,855</sup>

## 6.2.7. Perioperatif ilaç kullanımı

### 6.2.7.1. Giriş

İlaçlar ameliyat öncesinde, sırasında veya sonrasında verilebilir. KRS için ilaç tedavisine genel bakış bölüm 6.1'de yer almıştır. Cerrahi alanı iyileştirmek için ameliyattan önce verilen ilaçlar 6.2.1.2'de tartışılmıştır. Ameliyat sırasındaki cerrahi tedavi ve cerrahi alanı iyileştirmek için önlemler 6.2.4'te tartışılmıştır. Bu bölümde cerrahi tedavinin ameliyattan hemen sonraki döneme etkisi tartışıldı.

### 6.2.7.2. Antibiyotikler

#### 6.2.7.2.1. Verilerin özeti

Üçü plasebo kontrollü çalışma olmak üzere, ESC sonrası kısa süreli postoperatif antibiyotikleri araştıran dört randomize klinik araştırma yapılmıştır (Tablo 6.2.7.1). Kısa süreli antibiyotikler 30 günden az tedavi olarak tanımlanmıştır. Kısa süreli preoperatif antibiyotiklerle ilgili henüz bir çalışma yapılmamıştır. Albu'nun

postoperatif 5. günde burun tıkanıklığı ve burun akıntısı semptomlarında kısa süreli bir azalma ile 5. ve 12. günlerde POSE endoskopi skorlarında anlamlı düşüş saptadığı çalışma<sup>857</sup> dışında bu çalışmaların hiçbirinde antibiyotiklerin plasebo/kontrolden farkı gösterilmemiştir.<sup>538,856-858</sup> Antibiyotikler kesildikten sonra da hiçbir fark görülmemiştir. Bu çalışmaları bir meta-analize dahil edebilmek mümkün olmamıştır.

Jiang<sup>539</sup> amoksisilin/klavulanik asit uygulanan grubu ESC'yi takiben tedavisiz izlenen grupla karşılaştırmış ve antibiyotik grubunda FESC'den sonra bakteri kültürü oranının daha yüksek olduğunu, ancak amoksisilin/klavulanik aside antibiyotik duyarlılık oranının değişmediğini göstermiştir. Kontrol grubunda değişiklik görülmemiştir.

Huvenne ve ark.<sup>469</sup> 10 postoperatif KRS hastasında etmoid kaviteye doksisisiklin salan bir stentin yerleştirilmesinin etkisini değerlendirmiş ve doksisisiklin salan stentlerin fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi sonrası postoperatif iyileşme kalitesini önemli ölçüde iyileştirdiğini ve lokal olarak bakteri kolonizasyonu ve MMP-9 konsantrasyonlarını düşürdüğünü göstermiştir.

#### 6.2.7.2.1. Sonuç

371 hastada yapılan dört (plasebo) kontrollü çalışmada postoperatif antibiyotik kullanımı, kontrollere kıyasla objektif veya subjektif klinik sonuçlarda anlamlı bir farka neden olmamıştır, ancak bu çalışmaların gücü olası bir yararı tespit etmek için yetersiz kalmış olabilir. Mevcut kanıtların düşük kalitesi nedeniyle EPOS2020 yönlendirme grubu endoskopik sinüs cerrahisi sonrası postoperatif kısa süreli antibiyotik kullanımını önermemektedir. Konuyla ilgili soruları yanıtlayabilmek için büyük ölçekli RCT'lere gereksinim vardır. Ayrıca, kısa süreli preoperatif antibiyotiklerin etkinliğini değerlendirmek için de çalışmalara ihtiyaç vardır.

*Perioperatif kortikosteroid kullanımı kan kaybını ve ameliyat süresini azaltır ve cerrahi alan kalitesini artırır.*

#### 6.2.7.3. Perioperatif kortikosteroidler

Kortikosteroidlerin ameliyat sırasında etkisini değerlendiren çalışmalar, tedavi etkisini ameliyat sırasında ve sonrasında değerlendiren çalışmalar olarak ayrılabilir. Ameliyat sırasında kortikosteroidlerin etkisini değerlendiren çalışmalar bölüm 6.2.1.2'de tartışılmıştır.

##### 6.2.7.3.1. KRS'de perioperatif kortikosteroidlerin postoperatif hastalık durumu üzerindeki etkilerine ait verilerin özeti

Perioperatif kortikosteroidlerin doğrudan etkisi ameliyat sırasında görülmekte, ve ameliyattan sonra (intranazal) kortikosteroid verilmesinin hastalığın rekürrensini önlemek/semptomları azaltmak açısından faydalı olup olmadığı da merak edilmektedir. 10 çalışma hakkındaki 11 makale, ameliyat sırasında başlanan kortikosteroidlerin ameliyattan sonraki haftalarda hastalığın belirti ve semptomları üzerine etkisini değerlendirmiştir (Tablo 6.2.7.2).



Tablo 6.2.7.1. KRS'de postoperatif kısa süreli antibiyotik kullanımı.

Çalışma	Yöntemler	Katılımcılar	Girişimler	Sonuçlar	Bulgular
Albu 2010 <sup>857</sup>	ÇKPKÇ	75 KRS hastası (40 NP'li KRS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Amoksisillin + klavulanat günde iki kez 625 mg, 14 gün (n=40)</li> <li>Günde iki kez plasebo, 14 gün (n=35)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>5, 12, 21 ve 30. günlerde semptom anketi</li> <li>5, 12, 21 ve 30. günlerde perioperatif sinüs endoskopi (POSE) skoru</li> <li>5. günde endoskopik muayene, bütün kabuklar ortadan kalkana kadar devam etti</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Amoksisillin + klavulanatın plaseboyla karşılaştırılmasından aşağıdaki bulgular elde edildi:</li> <li>Postoperatif 5. gün anlamlı derecede daha düşük burun tıkanıklığı ve burun akıntısı skorları</li> <li>Postoperatif 5. ve 12. gün anlamlı derecede daha düşük POSE skorları</li> <li>21 veya 30. günlerde gruplar arasında toplam semptom skorları veya POSE skorları açısından fark yok</li> <li>Postoperatif 12 gün içerisinde kan krutu olan hastalar antibiyotik grubunda plasebo grubuna göre daha azdı (p=0,02)</li> </ul>
Schalek 2009 <sup>856</sup>	ÇKPKÇ	23 KRS hastası	<ul style="list-style-type: none"> <li>Amoksisillin + klavulanat, kinolon veya co-trimoksazol, 3 hafta (n=13)</li> <li>Plasebo, 3 hafta (n=10)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>3 ve 6. aylarda SNOT-22 (Çek çevirisi)</li> <li>3 ve 6. aylarda klinik semptomla spesifik skorlar</li> <li>3 ve 6. aylarda endoskopi skorları</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>3 ve 6. aylarda SNOT-22 yaşam kalitesi, ortalama semptom skoru, veya endoskopi skorları için plasebo ile fark yok</li> <li>3 aydan sonra ortalama endoskopi skorları anlamlılığa yaklaştı (p=0,056)</li> <li>Kullanılan antibiyotik çeşidine göre istatistiksel olarak fark yok</li> </ul>
Jiang 2008 <sup>539</sup>	RKÇ	71 KRS hastası	<ul style="list-style-type: none"> <li>Amoksisillin + klavulanat 375 mg, günde üç kez, üç hafta (n=31)</li> <li>Tedavi yok (n=40)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>3. haftada rinosinüzit semptom skorları</li> <li>3. haftada antibiyotik duyarlılık oranı</li> <li>3. haftada kültür oranı</li> <li>3. haftada endoskopi skorları</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Endoskopik sinüs cerrahisinden 3 hafta sonra kısa dönem subjektif veya objektif KRS bulgularında fark yok</li> <li>FESC sonrası bakteri kültür oranları çalışma grubunda artmış (%38,7 vs. %61,3, p=0,014) ancak Amoksisillin/klavulanatın antibiyotik duyarlılığında fark yok</li> </ul>
Anny's 2000 <sup>858</sup>	ÇKPKÇ	202 KRS hastası	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sefuroksim aksetil 250 mg, günde iki kez (n=101)</li> <li>Plasebo, günde iki kez tüm hastalara nazal tuzlu su ve kortikosteroid verildi (n=101)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Semptomlar</li> <li>Nazal endoskopi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gruplar arasında anlamlı fark yok</li> </ul>

ÇKPKÇ, Çift kör plasebo kontrollü çalışma; KRS, Kronik rinosinüzit; NP'li KRS, nazal polipli kronik rinosinüzit; RKÇ, Randomize kontrollü çalışma; SNOT-22, Sino-Nasal Sonuç Testi-22; POSE, Perioperatif Sinüs Endoskopi Skoru.

Üç çalışmada<sup>76,77,83</sup> periperatif kortikosteroidlerin postoperatif YK üzerindeki etkisi farklı sonuç ölçütleriyle değerlendirilmiştir. İki çalışmada<sup>76,77</sup> ameliyattan beş hafta sonra genel yaşam kalitesi değerlendirilmiş ve postoperatif flutikozan propiyonat nazal damlanın genel yaşam kalitesi üzerinde herhangi bir etkisi olmadığı saptanmış, ancak bir çalışmada<sup>76,77</sup> zihinsel bileşen özeti ve SF-36'nın üç alanında etki belirlenmiştir.

Her biri nüksü farklı olarak tanımlamış olsa da, üç çalışmada dokuzuncu ayda nüks saptanmayan hastaların oranını değerlendirmiştir. Bu üç çalışmadan yapılan meta-analiz sonucuna göre, dokuzuncu ayda nüks saptanmayan hastaların oranı üzerinde bir etki görülmemiştir (RR 1,33 (GA 0,59-2,98), üç çalışma, 284 hasta, p=0,49) (Şekil 6.2. 7.1).

Semptomlar altı çalışmada değerlendirilmiştir.<sup>92,93,95,105,859</sup> Bunların beşinde<sup>92,93,95,105</sup> semptom skorlarında farklılık saptanmamıştır. Sadece burun tıkanıklığını ve hapşırmaı değerlendiren bir çalışmada hapşırma bir fark bulunmuştur.<sup>859</sup> İki çalışma bir meta-analizde biraraya getirilebilmiş ve elde edilen sonuca göre, kortikosteroidle tedavi edilen grupta plasebo

grubuna göre semptomlarda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görülmemiştir (OF 1,2 (GA -1,14 -3.54), iki çalışma, 201 hasta, p=0,31) (Şekil 6.2.7.2).

Dört çalışma nazal polip skorunu değerlendirmiştir. Bunların üçünde kortikosteroid tedavisiyle plasebo arasında bir fark bulunmamıştır.<sup>93,95,105</sup> Rowe-Jones'un çalışması plaseboya kıyasla bir ve beş yıl sonra nazal kortikosteroid kullanımıyla nazal polip skorunda anlamlı bir azalma göstermiştir. Çalışmalar bir meta-analizde birleştirilememektedir.

Nazal endoskopi skorunun değerlendirildiği üç çalışmanın hiçbirinde kortikosteroid tedavisiyle plasebo arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.<sup>83,93,381</sup> İki çalışma bir meta-analizde birleştirilmiş (Rotenberg'in çalışmasının iki kolu mevcuttur) ve kortikosteroid ile tedavi edilen grupta altıncı ay endoskopi skorunda plasebo grubuna göre azalma yönünde bir eğilim görülmüştür (SOF -0,51 (GA -1,04 -0,03), iki çalışma (biri iki kollu) 168 hasta, p=0,06) (Şekil 6.2.7.3).

Tablo 6.2.7.2. Postoperatif kortikosteroid kullanımının plaseboyla karşılaştırılması.

Çalışma	Yöntemler	Katılımcılar	Girişimler	Sonuçlar	Bulgular
Nordin 2013 <sup>76</sup>	ÇKPKRÇ	60 postoperatif NP'li KRS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Perioperatif günde iki kez FPNĐ 400µg, 14 hafta (n=26)</li> <li>• Perioperatif günde iki kez plasebo, 14 hafta (n=34)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 4 ve 5. haftalarda Genel İyi Hissetme Şeması ile ölçülen genel yaşam kalitesi (0-110, 6 puanlık skalada 14 soru ile 11 puanlık skalada 4 soru)</li> </ul>	5. haftada iki grubun da genel yaşam kalitesi skorları benzer şekilde, birbirlerinden farkları olmaksızın iyileşti
Vento 2012 <sup>105</sup>	ÇKPKRÇ	Postoperatif NP'li KRS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Postoperatif triamsinolon asetonid nazal aerosol 2 kez 55µg, 220µg/gün olacak şekilde, 9 ay (n=30)</li> <li>• Postoperatif plasebo sprey, 9 ay (n=30)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3, 6 ve 9. aylarda semptom skoru (0-3, 10 semptom)</li> <li>• 3, 6 ve 9. aylarda nazal polip skoru (0-3) azalması</li> <li>• 9. ayda polip nüksü</li> <li>• Yan etkiler</li> </ul>	Postoperatif Triamsinolon ile plasebo karşılaştırması şöyle sonuçlandı: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Semptom düzelmesinde fark yok</li> <li>• Nazal polip skoru azalmasında fark yok</li> <li>• Polip boyutu/ yeniden büyümesinde N-ERD hastalarında 3 ve 6. aylarda azalma, 9. ayda fark yok, asit-intoleran hastalar</li> <li>• Ciddi yan etki raporlanmadı</li> </ul>
Rotenberg 2011 <sup>83</sup>	ÇKPKRÇ	64 postoperatif NP'li KRS (N-ERD) (60'ı analiz edildi)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Budesonide irrigasyon 60 ml/nostril, 500 µg günde iki kez (toplam 1000 µg), 52 hafta (n=20)</li> <li>• Tuzlu su irrigasyonu 60ml/ nostril ve budesonid sprey 64 µg/nostril günde iki kez (toplam 256 µg), 52 hafta (n=19)</li> <li>• Tek başına tuzlu su irrigasyonu, 52 hafta (n=21)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Yaşam kalitesi Quality of life (SNOT-21 (0-105) 6, 12. aylar)</li> <li>• Endoskopi skoru (LKES (0-12) at 6,12 months)</li> <li>• BT skoru (LM skoru (0-24) 6, 12. aylar)</li> <li>• Oküler olaylar (IOP, 6, 12. aylar)</li> <li>• HPA aksı (ACTH (normal/ anormal) 6, 12. aylar)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Her iki girişim grubunun 6 ve 12. aydaki SNOT-21, LKES, ve LM skor sonuçları plasebodan farklı değil (anlamlılık düzeyi p&lt;0,0167'de tanımlandı)</li> <li>• IOP ve ACTH düzeyi 6 ve 12. aylarda değişmedi</li> </ul>
Olsson 2010 <sup>77</sup>	ÇKPKRÇ	68 postoperatif NP'li KRS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Perioperatif FPNĐ 400 µg günde iki kez, 10 hafta (n=30)</li> <li>• Perioperatif plasebo günde iki kez, 10 hafta (n=38)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sağlık ilişkili yaşam kalitesi (SF-36, 0-100, 8 sağlık alanı), sinüs cerrahisinden 5 hafta sonra</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sinüs cerrahisinden 5 hafta sonra toplam SF36'da etki yok, ama FPNĐ grubunda mental bileşen özeti 3 alanda (fiziksel rol, canlılık, sosyal fonksiyon) anlamlı düzelme</li> </ul>
Ehnage 2009 <sup>95</sup>	ÇKPKRÇ	68 postoperatif NP'li KRS (52'si analiz edildi)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Perioperatif FPNĐ 400 µg günde iki kez, 10 hafta (n=23)</li> <li>• Perioperatif plasebo günde iki kez, 10 hafta (n=29)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 10, 17. haftalarda semptom skoru (3 semptom, her skor 0-3) düzelmesi</li> <li>• 4, 6, 10, 17. haftalarda nazal polip skorunda (0-3) azalma</li> <li>• Yan etkiler</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 10 ve 17. haftalarda flutikason dipropionat ve plasebo arasında semptom düzelmesi ve nazal polip skoru azalması açısından fark yok</li> <li>• Yan etkilerde fark yok</li> </ul>
Jorissen 2009 <sup>93</sup>	ÇKPKÇ	FESC yapılan 99 NP'li KRS hastası (67'si analiz edildi)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Günde 2 mg betametazon, 7 gün, sonra günde 2 kez mometazon nazal sprey 200 µg, 6 ay (n=35)</li> <li>• Her gün plasebo, 7 gün, sonra günde 2 kez plasebo nazal sprey, 6 ay (n=32)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Postoperatif 1. ve 2. hafta ve 1, 2, 4 ve 6. ay</li> <li>• Toplam semptom skoru (GAÖ)</li> <li>• Nazal endoskopi skoru (0-14)</li> <li>• Endoskopik kombinasyon skoru (inflamasyon, ödem ve polipler için)</li> <li>• Kurtarma ilacı ihtiyacı olan hastaların yüzdesi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1. ve 2. hafta ve 1, 2, 4 ve 6. ayda: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Toplam semptom skoru, nazal endoskopi veya kurtarma ilacı ihtiyacı olan hastaların yüzdesinde fark yok</li> </ul> </li> <li>• 1. ve 2. hafta ve 1 ve 2. ayda Endoskopik kombinasyon skorunda anlamlı azalma</li> </ul>
Stjarne 2009 <sup>114</sup>	ÇKPKRÇ	162 postoperatif NP'li KRS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Postoperatif MFNS 200 µg günde 1 kez, 8 hafta (n=80)</li> <li>• Postoperatif plasebo, 8 hafta (n=82)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 24. haftada polip nüksüne kadar geçen süre</li> <li>• Yan etkiler</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 24. hafta ziyaretinde postoperatif günde 1 kez mometazon furoate 200 µg kullanımı plaseboya göre nazal polip relapsına kadar geçen süreyi istatistiksel olarak anlamlı şekilde uzattı</li> <li>• Plasebo ve mometazonla ortaya çıkan yan etkilerin sıklığı benzer</li> </ul>
Wright 2007 <sup>381</sup>	ÇKPKÇ	FESC yapılan 26 NP'li KRS hastası	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Preoperatif 5 gün ve postoperatif 9 gün, günde 30 mg prednizon (n=11)</li> <li>• Preoperatif 5 gün ve postoperatif 9 gün plasebo (n=15)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2, 4, 12 ve 26. haftada ölçüldü: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Toplam semptomatoloji</li> <li>• ek tek semptomlar</li> <li>• LK skoru</li> <li>• POSE skoru</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oral korticoid plaseboyla karşılaştırıldığında şu sonuçları verdi: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Toplam ve/veya tek tek semptomlarda fark yok</li> <li>• 2, 4, ve 26. haftalarda LK skorunda düzelme</li> <li>• 2. haftada POSE skorunda düzelme</li> </ul> </li> </ul>

Tablo 6.2.7.2. Postoperatif kortikosteroid kullanımının plaseboyla karşılaştırılması (Devamı).

Çalışma	Yöntemler	Katılımcılar	Girişimler	Sonuçlar	Bulgular
Rowe-Jones 2005 <sup>92</sup>	ÇKPKÇ	FESC yapılan 109 KRS hastası (77 NP'li KRS) (5 yıl sonra 72'si değerlendirildi)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Günde iki kez FPANS 200 mcg (n=40)</li> <li>Günde iki kez plasebo (n=32)</li> </ul>	Her yıl değerlendirildi: <ul style="list-style-type: none"> <li>Bugün nasıl hissediyorsunuz (GAÖ)</li> <li>Toplam semptom skoru (GAÖ)</li> <li>Nazal polip skoru</li> <li>Ödem skoru</li> <li>Akıntı skoru</li> <li>Koku</li> <li>Nazal hacim (akustik rinometri)</li> </ul>	FPANS tedavisi şu sonuçları verdi: <ul style="list-style-type: none"> <li>1 ve 5. yıl takiplerinde toplam semptom skorlarında fark yok</li> <li>1 ve 5. yılda nazal endoskopi skoru ve toplam nazal hacimde anlamlı fark</li> </ul>
Dijkstra 2004 <sup>111</sup>	ÇKPKÇ	FESC yapılan 162 KRS hastası (55 NP'li KRS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Günde iki kez FPANS 800 mg, 1 yıl (n=54)</li> <li>Günde iki kez FPANS 400 mg, 1 yıl (n=54)</li> <li>Günde iki kez plasebo 1 yıl (n=54)</li> </ul>	Bir yıl boyunca rekürrens veya persistan hastalık oranı	Gruplar arasında bir yıl boyunca rekürrens oranı açısından farklılık yok
Gulati 2001 <sup>859</sup>	ÇKPKRÇ	63 postoperatif NP'li KRS	<ul style="list-style-type: none"> <li>Postoperatif budesonide nazal sprey 400µg/gün, 12 hafta (n=38)</li> <li>Postoperatif tuzlu su nazal sprey, 12 hafta (n=25)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>12. haftada tedaviye yanıt verenlerin oranı</li> <li>12 haftada, semptom düzelmesi (4 semptom)</li> <li>12 haftada, polip nüksü</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>12. haftada burun akıntısı ve hapşırık açısından iyileşenlerin oranı budesonid grubunda plaseboya göre anlamlı olarak daha yüksek</li> <li>12. haftada, budesonid grubunda polip rekürrens oranı anlamlı derecede düşük</li> </ul>

ÇKPKRÇ, Çift Kör, Plasebo Kontrollü, Randomize Kontrollü Çalışma; ÇKPKÇ, Çift Kör, Plasebo Kontrollü Çalışma; NP'li KRS, Kronik Nazal Polipli Rinosinüzit; N-ERD, NSAİİ ile alevlenen hava yolu hastalığı; FESC, Fonksiyonel Endoskopik Sinüs Cerrahisi; FPND, Flutikazon Propiyonat Nazal Damlaları; SNOT-21, Sinonazal Sonuç Testi 21; LKES, Lund-Kennedy Endoskopik Skorlama; LM, Lund-Mackay; IOP, Göz İçi Basıncı; ACTH, Adrenokortikotropik Hormon; HPA, Hipotalamik-Hipofiz-Adrenal; BT, Bilgisayarlı Tomografi; GAÖ, Görsel Analog Ölçek; FPANS, Flutikazon Propiyonat Burun Spreyi; MFNS, Mometazon Furoat Burun Spreyi; POSE, Perioperatif Endoskopik Sinüs Skoru; LK, Lund-Kennedy; KRS, Kronik Rinosinüzit.

Tablo 6.2.7.3. KRS hastalarının postoperatif tedavisinde kortikosteroid salan implantlar.

Çalışma	Yöntemler	Katılımcılar	Girişimler	Sonuçlar	Bulgular
Gyawali 2019 <sup>468</sup>	ÇKPKÇ	Postoperatif 58 NP'li KRS hastası	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bir tarafa triamsinolon (2 ml 40 mg/ml çözelti) ile ıslatılmış emilemeyen nazal tampon (postop ikinci günde çıkarılacak şekilde)</li> <li>Kontralateral tarafa tuzlu su ile ıslatılmış emilemeyen nazal tampon (postop ikinci günde çıkarılacak şekilde)</li> </ul>	Postoperatif üçüncü hafta POSE ve LK skorları	Her iki skor da kortikosteroidli tampon grubunda plaseboya göre istatistiksel anlamlı şekilde daha iyi idi.
Hwang 2018 <sup>860</sup>	TKPKÇ	Postoperatif 22 NP'li KRS hastası	<ul style="list-style-type: none"> <li>2 ml triamsinolon (40 mg/ml) ile ıslatılmış kalsiyum aljinat (n=22)</li> <li>2 ml tuzlu suyla ıslatılmış kalsiyum aljinat (n=22)</li> </ul>	Postoperatif 1, 4 ve 8. haftada POSE skoru	8. haftadaki POSE skorunda istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı
Luong 2018 <sup>884</sup>	ÇKPKÇ	Frontal sinüs cerrahisi geçiren 80 KRS hastası	<ul style="list-style-type: none"> <li>Biyolojik olarak emilebilen ve ilaç salan stentler yaklaşık 30 gün boyunca 370 µg mometazon furoat salgılayacak şekilde tek taraflı frontal sinüs ostiumuna yerleştirilmiş (n=79)</li> <li>Kortikosteroid salgılamayan stentler tek taraflı frontal sinüs ostiumuna yerleştirilmiş (n=79)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Postoperatif 30. günde girişim gereksinimi (oral steroid veya cerrahi) (bağımsız gözlemciye göre)</li> <li>Postoperatif 30. günde girişim gereksinimi (oral steroid veya cerrahi) (klinik araştırmacıya göre)</li> <li>Frontal sinüs ostium bölgesinin endoskopik değerlendirmesi (inflamasyon, darlık, açıklık)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kaplanmamış implanta kıyasla MF ile kaplanmış implant ile: <ul style="list-style-type: none"> <li>30. günde postoperatif müdahaleye daha az ihtiyaç duyuldu (bağımsız gözlemci)</li> <li>30 ve 90. günlerde postoperatif müdahaleye daha az ihtiyaç duyuldu (klinik araştırmacı)</li> <li>İnflamasyon ve restenoz azaldı ve 30. günde ostium çapının daha geniş olduğu saptandı</li> </ul> </li> </ul>

Tablo 6.2.7.3. KRS hastalarının postoperatif tedavisinde kortikosteroid salan implantlar (Devamı).

Çalışma	Yöntemler	Katılımcılar	Girişimler	Sonuçlar	Bulgular
Zhao 2018 <sup>482</sup>	ÇKPKÇ	Postoperatif 64 NP'li KRS hastası	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 64 taraf: Postoperatif 1 veya 2. haftada çıkarılan, 2 parça halinde konulmuş 4 mL veya 8 mL mometazon furoat 0,35 mg/ml içeren biyo çözünür nazal tampon (BNT)</li> <li>• 64 kontralateral kavite: Postoperatif 1 veya 2. haftada çıkarılan, 2 parça halinde konulmuş aynı miktarda tuzlu su içeren biyo çözünür BND</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Postoperatif 7. veya 14. günlerde ve postoperatif 1., 2. ve 3. aylarda POSE ve LK skorları</li> </ul>	<p>POSE ve Lund-Kennedy skorları:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 4 mL, 1 haftalık uygulamada hiçbir postoperatif ziyarette gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı</li> <li>• 4 mL, 2 haftalık grupta, postoperatif 2. hafta ve 1. ay postoperatif ziyaretlerde anlamlı farklılık saptandı, ancak 2 ve 3. ay ziyaretlerde anlamlı fark bulunmadı.</li> <li>• 8 mL, 1 haftalık grupta, postoperatif 1. ve 2. ay postoperatif ziyaretlerde anlamlı farklılık saptandı, ancak 3. ay ziyarette anlamlı fark bulunmadı.</li> <li>• 8 mL 2 haftalık grupta postoperatif tüm ziyaretlerde anlamlı farklılık bulundu</li> </ul>
Sow 2018 <sup>861</sup>	ÇKPKÇ	Postoperatif 8 KRS hastası (NP'li KRS olup olmadığı belirsiz)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bir burun deliğine hidrokortizon emdirilmiş biyolojik olarak emilebilen tampon, ve kontralateral tarafa serum fizyolojik emdirilmiş biyolojik olarak emilebilen tampon</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Postoperatif 1., 3. hafta ve 3. ayda SNOT ve POSE</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Postoperatif 1 ve 3. hafta ve 3. ayda gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı</li> </ul>
Ha 2018 <sup>862</sup>	TKPKÇ	Postoperatif 12 KRS (7 NP'li KRS) hastası Kör yöntemli olmayan bir RKÇ'deki 36 hastanın parçası olarak	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kitosan-dekstran jel ve 1 mg/2 mL budesonid (n=5)</li> <li>• Kitosan-dekstran jel (n=7)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Postoperatif 2. hafta, 3. ay ve 12. ayda sinüs ostiumlarının başlangıca göre alansal değişim yüzdesi</li> <li>• Postoperatif 2. hafta, 3. ay ve 12. ayda adezyon varlığı (%) ve şiddeti (0-3), mukozal ödem (0-3), granülasyon dokusu oluşumu (0-3), pü (0-2), kabuklanma (0-2)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2. haftada tüm sinüs ostiumları, 12. ayda ise frontal ve sfenoid ostiumları anlamlı olarak daha büyüktü</li> <li>• Diğer veriler analiz edilmedi</li> </ul>
Sabarinath 2017 <sup>863</sup>	ÇKPKÇ	Postoperatif 75 KRS hastası	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bir tarafa: Triamsinolon (2 ml 40 mg/ml çözelti) emdirilmiş, emilemeyen nazal tampon (postoperatif ikinci günde çıkarılacak şekilde)</li> <li>• Kontralateral tarafta tuzlu su emdirilmiş, emilemeyen nazal tampon (postoperatif ikinci günde çıkarılacak şekilde)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1. ve 2. haftalarda, 1. ve 3. aylarda kabuklanma, ödem ve poliplerdeki değişim (Yok; Hafif; Şiddetli)</li> <li>• 1. ve 2. haftalarda, 1. ve 3. aylarda akıntı (Yok; ince / seröz; mukoid / pürülan)</li> </ul>	
Adriaensens 2017 <sup>121</sup>	ÇKPKÇ	Postoperatif iki tarafta 3 tedaviden 2'sine randomize edilen 30 NP'li KRS hastası	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Her bir tarafa Flutikazon propiyonatlı SinuBand, 160 µg (n= 0)</li> <li>• Her bir tarafa SinuBand (FP'siz), (n=20)</li> <li>• Her bir tarafa standart nazal tampon (Mero-cel(R)) (n=20)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Göz içi basıncı</li> <li>• Lens opaklığı</li> <li>• 24 saatlik idrar kortizolü</li> <li>• 5/15/30/60. günde etmoid inflamasyon (GAÖ)</li> <li>• 15/30/60. günde polipoid değişiklikler gelişen sinüslerin yüzdesi</li> <li>• 5/15/30/60. günde adezyon gelişimi</li> <li>• 5/15/30/60 günlerde Lund-Kennedy skoru</li> <li>• 5/15/30/60. günde postoperatif ağrı</li> <li>• 5/15/30/60. günde burun tıkanıklığı</li> <li>• 5/15/30/60. günde burun akıntısı</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 24 saatlik idrar kortizolünde belirgin bir değişiklik yoktu</li> <li>• Etmoid inflamasyon, yapışiklikler veya LK puanında belirgin bir fark yoktu</li> <li>• FP'li Sinuband grubunda FP'siz grup ve standart tampona göre 60. günde istatistiksel olarak daha az polipoid değişiklik vardı</li> <li>• FP'li Sinuband grubunda FP'siz grup ve standart tampona göre 60. günde istatistiksel olarak daha az ağrı ve tıkanıklık vardı</li> </ul>

Tablo 6.2.7.3. KRS hastalarının postoperatif tedavisinde kortikosteroid salan implantlar. (Devamı)

Çalışma	Yöntemler	Katılımcılar	Girişimler	Sonuçlar	Bulgular
Smith 2016 <sup>885</sup>	ÇKPKÇ	Frontal sinüs cerrahisi geçiren 80 KRS hastası	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tek taraflı frontal sinüs ostiumuna yerleştirilen, yaklaşık 30 gün boyunca 370 µg mometazon furoat salan biyolojik olarak emilebilen stent (n=79)</li> <li>Tek taraflı frontal sinüs ostiumuna yerleştirilen, kortikosteroid içermeyen stent (n=79)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ESC'den 30 gün sonra postoperatif girişim gereksinimi (oral steroid veya cerrahi) (bağımsız gözlemci)</li> <li>ESC'den 30 ve 90 gün sonra postoperatif girişim gereksinimi (kortikosteroid veya cerrahi) (klinik araştırmacı)</li> <li>Frontal sinüs ostiumunun endoskopik değerlendirilmesi (inflamasyon, darlık, açıklık)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>MF'siz implanta kıyasla MF'li implant grubunda:</li> <li>30. günde postoperatif müdahaleye daha az ihtiyaç duyuldu (bağımsız gözlemci)</li> <li>30 ve 90. günlerde postoperatif müdahaleye daha az ihtiyaç duyuldu (klinik araştırmacı)</li> <li>İnflamasyon ve restenozda azalma saptandı ve 30 günde ostium çapı daha büyüktü</li> </ul>
Xu 2016 <sup>466</sup>	ÇKPKÇ	Postoperatif 80 NP'li KRS hastası (58'i değerlendirilmiş)	<ul style="list-style-type: none"> <li>28 x iki adet 4 cm'lik biyo çözümlü 2 ml triamsinolon (10 mg/ml) emdirilmiş tampon</li> <li>32 adet 4 cm'lik biyoçözümlü ve 2 ml tuzlu su emdirilmiş tampon</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>SNOT-20 ve Sniffin 'Stick testi 1. ve 3. ayda</li> <li>Lund – Kennedy (L – K) ve POSE skoru 1, 2 ve 3. ayda</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>SNOT'da anlamlı fark yoktu</li> <li>Triamsinolon grubunda 1. ve 2. aylarda diğer gruba göre POSE ve LK skoru istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü</li> </ul>
Bardaranfar 2014 <sup>864</sup>	ÇKPKÇ	Postoperatif 60 NP'li KRS hastası	<ul style="list-style-type: none"> <li>10 mg/mL triamsinolon içeren steril bir sıkıştırılmış Gelfoam parçası (nazal septum ile orta konka arasında olfaktör yarığa, orta konka anterior yapışma yerinin yukarısına)</li> <li>Tuzlu su içeren steril bir sıkıştırılmış Gelfoam parçası (nazal septum ile orta konka arasında olfaktör yarığa, orta konka anterior yapışma yerini yukarısına)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Postoperatif 8. haftada butanol eşik testi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Triamsinolon grubunda, 8. haftada butanol eşik testi tuzlu su grubuna kıyasla istatistiksel olarak daha iyi sonuçlandı</li> </ul>
Hong 2013 <sup>467</sup>	ÇKPKÇ	Postoperatif 20 KRS hastası	<ul style="list-style-type: none"> <li>Triamsinolon (20 mg) emdirilmiş biyoemilebilir tampon (n=10)</li> <li>Tuzlu su emdirilmiş biyoemilebilir tampon (n=10)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1, 2 ve 10. günlerde serum kortizol seviyeleri</li> <li>10. günde 12 saatlik idrar kortizol düzeyi</li> <li>2. ve 10. günlerde osteokalsin, kan eozinofil ve adrenal-kortikotropik hormon düzeyi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Serum kortizol seviyeleri 1., 2. günde önemli ölçüde azaldı</li> <li>12 saatlik idrar kortizol düzeyi 10. günde plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldı*</li> <li>2. günde osteokalsinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı*</li> </ul>
Rudmik 2012 <sup>865</sup>	ÇKPKÇ	Postoperatif 36 NP'siz KRS hastası	<ul style="list-style-type: none"> <li>Deksametazon Sinu-FoamTM (16 mg deksametazon) (n=18)</li> <li>Sinu-Foam TM (n=18)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1. hafta, 4. hafta ve 3. ayda LK skoru</li> <li>Yan etkiler</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gruplar arasında anlamlı fark yoktu</li> </ul>
Marple 2012 <sup>122</sup>	ÇKPKÇ L	Postoperatif 105 KRS'li (62'si NP'li KRS) hasta	<ul style="list-style-type: none"> <li>Yaklaşık 30 gün boyunca 370 µg mometazon furoat salan biyolojik olarak emilebilen stentler (n=105)</li> <li>Plasebo stentler (n=105)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>30. günde aşık polipozis (evet/hayır)</li> <li>30. günde adezyon oluşumu (0-5)</li> <li>30. günde girişim gereksinimi (oral kortikosteroidler veya adhezyon lizisi)</li> <li>Bütün veriler klinik araştırmacılar ve bağımsız bir komisyon tarafından analiz edildi</li> <li>Oküler güvenlilik</li> <li>İlaca bağlı yan etkiler</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mometazon furoat grubunda müdahale gereksinimi ve aşık polipozis istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklıydı (bağımsız komisyon)</li> <li>Mometazon furoat grubunda müdahale gereksinimi ve aşık polipozis istatistiksel olarak farklı değildi (klinik araştırmacılar)</li> <li>Adezyonda belirgin azalma saptandı (klinik araştırmacılar)</li> </ul>

Tablo 6.2.7.3. KRS hastalarının postoperatif tedavisinde kortikosteroid salan implantlar. (Devamı)

Çalışma	Yöntemler	Katılımcılar	Girişimler	Sonuçlar	Bulgular
Murr 2011 <sup>866</sup>	ÇKPKÇ	Postoperatif 38 KRS (31'i NP'li KRS) hastası	<ul style="list-style-type: none"> <li>Yaklaşık 30 gün boyunca 370 µg mometazon furoat salan biyolojik olarak emilebilen stent (n=38)</li> <li>Plasebo stent (n=38)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Etmoid sinüs inflamasyonu (GAÖ), 7, 14, 21, 30, 45 ve 60. günde</li> <li>30. günde polipoid değişimi olan sinüs yüzdesi &gt;1 (0-5)</li> <li>30. günde adezyon olan sinüs ve orta konka lateralizasyonu yüzdesi (0-5)</li> <li>7, 14, 21 ve 30. günlerde bilateral mometazon furoat salan stent uygulanmış 5 hastada plazma mometazon fuorat (MF) ve kortizol konsantrasyonları</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>21,28 ve 45. günlerde Mometazon furoat grubunda etmoid inflamasyon istatistiksel olarak belirgin şekilde azaldı</li> <li>30. günde polipoid değişikliği ile sinüs yüzdesi istatistiksel olarak belirgin şekilde azaldı</li> <li>30. günde adezyon oluşumu yüzdesi istatistiksel olarak belirgin şekilde azaldı</li> <li>Plazma konsantrasyonlarında fark bulunmadı</li> </ul>
Coté 2010 <sup>465</sup>	ÇKPKÇ	Postoperatif 19 NP'li KRS hastası	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bir tarafta triamsinolon (80 mg) emdirilmiş biyoemilebilir tampon (n=19)</li> <li>Diğer tarafta tuzlu su emdirilmiş biyoemilebilir tampon</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Postoperatif LK ve POSE skorları (7, 14, 28. gün ve 3. ve 6. aylarda)</li> <li>Yan etkiler</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Triamsinolon emdirilmiş grupta 7. ve 14. gün ile 3. ve 6. aylarda istatistiksel olarak belirgin derecede daha iyi LK ve POSE skorları vardı</li> </ul>

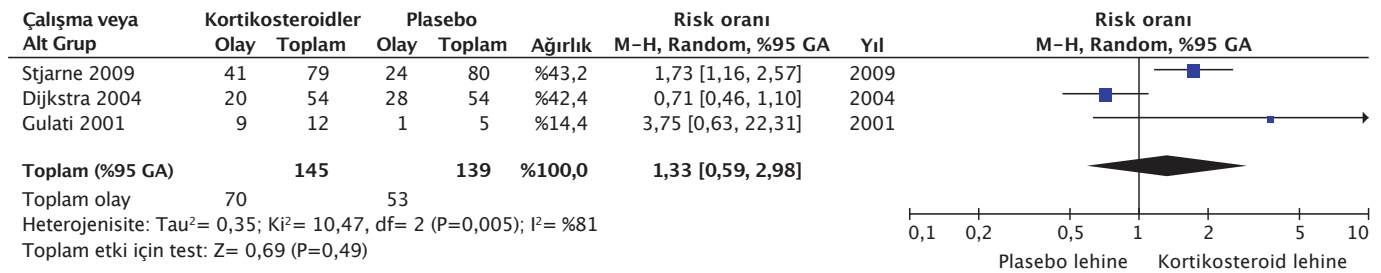
ÇKPKÇ, Çift Kör, Plasebo Kontrollü Çalışma; TKPKÇ, Tek Kör, Plasebo Kontrollü Çalışma; KRS, Kronik Rinosinüzit; NP'li KRS, Nazal Poliplit Kronik Rinosinüzit; POSE, Perioperatif Endoskopik Sinüs skoru; LK, Lund-Kennedy; MF, Mometazon Furoat; ESC, Endoskopik Sinüs Cerrahisi; BND, Biyo Çözünür Nazal Tampon; SNOT, Sinonazal Sonuç Test; RKÇ, Randomize Kontrollü Çalışma; ACTH, Adrenokortikotropik Hormon; GAÖ, Görsel Analog Ölçek; \* Makalede verilere göre hesaplanmış gruplar arası istatistiksel anlamlılık.

Tablo 6.2.7.4. KRS hastalarında postoperatif tuzlu su irrigasyonu yapılması ve yapılmamasının karşılaştırılması.

Çalışma	Yöntemler	Katılımcılar	Girişimler	Sonuçlar	Bulgular
Liang 2008 <sup>175</sup>	RKÇ, körleştirme yok, postoperatif	FESC uygulanan postoperatif 77 hasta	<ul style="list-style-type: none"> <li>3 ay boyunca pulsatil nazal irrigasyon</li> <li>Tedavi yok</li> </ul>	Postoperatif 2 hafta ve 1, 2 ve 3. ay sonra: <ul style="list-style-type: none"> <li>Semptom skoru</li> <li>Endoskopi skoru</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nazal irrigasyonun hafif KRS'li hastalarda anlamlı pozitif etkisi vardı ancak şiddetli KRS'de yoktu</li> </ul>
Freeman 2008 <sup>158</sup>	Denek içinde tek kör RKÇ, postoperatif	22 KRS hastası	<ul style="list-style-type: none"> <li>Burnun bir tarafına mukozal atomizasyon cihazı ile 2 ml serum fizyolojik (günde üç kez 6 hafta boyunca)</li> <li>Burnun diğer tarafına serum fizyolojik uygulaması yok</li> </ul>	3 hafta ve 3. ayda: <ul style="list-style-type: none"> <li>Endoskopide adezyon, akıntı, polip, kabuklanma ve ödem (0-3)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tuzlu su atomizasyonunun akıntı üzerine anlamlı pozitif etkisi dışında fark saptanmadı</li> </ul>
Pinto 2006 <sup>178</sup>	RKÇ, sprej kullanımı açısından çift kör, postoperatif	FESC sonrası sık sinüzit öyküsü olan 60 hasta	<ul style="list-style-type: none"> <li>Postoperatif ilk 5 gün boyunca günde dört kez serum fizyolojik (n=20), her iki tarafa iki puf</li> <li>Postoperatif ilk 5 gün boyunca günde 4 kez tamponlanmış hipertonic tuzlu su (n=20), her iki tarafta 2 puf</li> <li>ya da sprej yok (n=20)</li> </ul>	5 gün boyunca: <ul style="list-style-type: none"> <li>Semptomlar burun tıkanıklığı / konjesyon, burun akıntısı / geniz akıntısı, ağrı/basınç, baş ağrısı, uyku problemleri/insomnia (0-4)</li> <li>Ağrı kesici ilaç gereksinimi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hipertonik tuzlu su grubunda diğer gruplara göre anlamlı derecede daha fazla burun akıntısı saptandı</li> <li>Başka önemli fark yoktu</li> </ul>

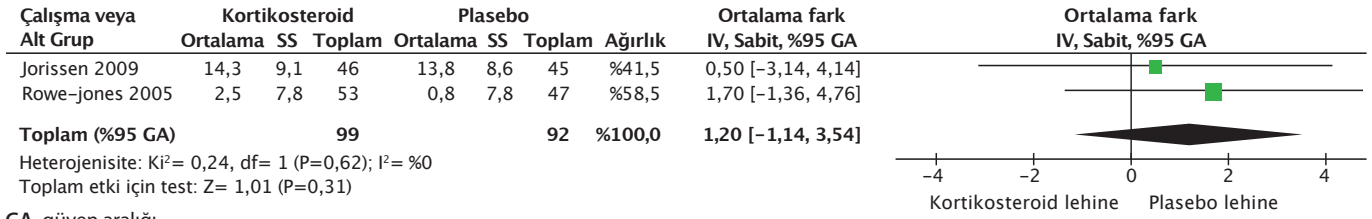
RKÇ, Randomize Kontrollü Çalışma; FESC, Fonksiyonel Endoskopik Sinüs Cerrahisi; KRS, Kronik Rinosinüzit.

Şekil 6.2.7.1. Dokuzuncu ayda perioperatif kortikosteroidler ve plasebonun relaps oranına etkisinin Forest grafiği.



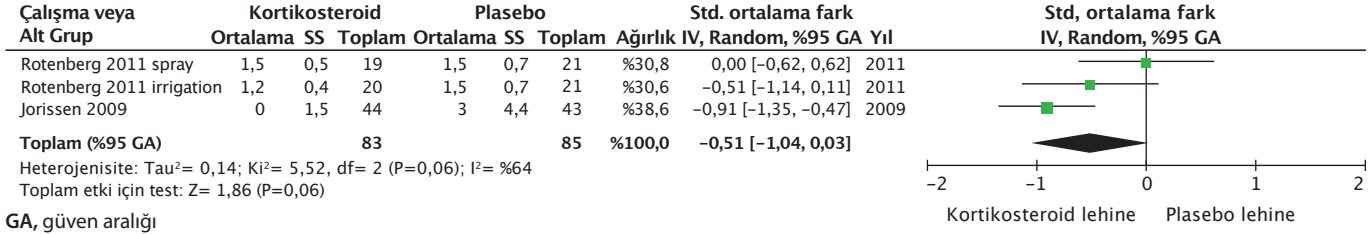
GA, güven aralığı; M-H, Mantel Haenszel.

Şekil 6.2.7.2. Postoperatif 6-12 ayda perioperatif kortikosteroidlerin plaseboya karşı toplam semptomlar üzerine etkisinin Forest grafiği.



GA, güven aralığı.

Şekil 6.2.7.3. Perioperatif kortikosteroidlerin plaseboya karşı postoperatif altıncı ayda nazal endoskopi skoru üzerine etkisinin Forest grafiği.



GA, güven aralığı.

### 6.2.7.3.2. Sonuç

Perioperatif kortikosteroidlerin, hastalığın rekürrensini önleme/postoperatif semptomları azaltma etkisine dair kanıt kalitesi (çok) düşük bulunmuştur. Bu çalışmalar genel olarak küçük ölçekli ve önemli düzeyde heterojen niteliktedir.

Perioperatif kortikosteroid kullanımının, postoperatif YK, semptomlar ve nazal endoskopi bulguları açısından plasebodan daha etkili olduğuna dair bir bulgu olmaması nedeniyle, endikasyonu yoktur. Mevcut kanıtların kalitesi göz önüne alındığında, EPOS yönlendirme grubu perioperatif/postoperatif (nazal) kortikosteroidlerin kullanımını önermemektedir.

### 6.2.7.4. Kortikosteroid salan implantlar

#### 6.2.7.4.1. Kanıtların özeti

Steroid salan stentler, ayırıcılar ve tamponlar endoskopik sinüs cerrahisinin hemen ardından cerrahi alanın lokal olarak tedavisini sağlayarak rekürrens gelişimini, ve böylece sistemik kortikosteroid ihtiyacını azaltabilir. Nazal polipli kronik rinosinüzit (NP'li KRS) vakalarında steroid salan ayırıcıların kullanımının cerrahiden hemen sonra ortaya çıkabilecek sistemik kortikosteroid ihtiyacı üzerine etkisi araştırılmamıştır.

Bu analize sadece lokal kortikosteroid salan bir cihazı plasebo ile karşılaştıran çalışmalar dahil edilmiştir: On dört ÇKPKRKÇ'de steroid salan stent, ayırıcı ve tamponlar içeren lokal kortikosteroidler ameliyattan sonra etmoid kaviteye yerleştirilmiş ve plasebo ile karşılaştırılmıştır<sup>121,122,465-468,482,860-866</sup> (Tablo 6.2.7.3.).

On iki çalışmada değişik kortikosteroidler olan triamsinolon,<sup>465-468,860,863,864</sup> mometazon furoat,<sup>122,482,866</sup> hidrokortizon,<sup>861</sup> budesonid,<sup>862</sup> flutikazon propiyonat<sup>121</sup> ve deksametazon<sup>865</sup> emdirilmiş kendiliğinden eriyen (impregnated biodegradable) ve iki çalışmada da erimeyen (non-absorbable) tamponlar<sup>468,863</sup> kullanılmıştır.

Bunlardan yedisinde NP'li KRS hastaları, bir çalışmada<sup>865</sup> NP'siz KRS hastaları ve diğer altısında da karma veya fenotip açısından net olmayan bir popülasyon değerlendirilmiştir.

Kullanılan dozlar kortikosteroid kullanımına göre belirlenmiştir ve farklılık göstermektedir.

Bir çalışmada dört farklı senaryo iki dozaj ve postoperatif iki farklı çıkarılma süresi açısından (bir ve iki hafta) karşılaştırılmıştır.<sup>482</sup> Ayrıca, kortikosteroid salımının süresi de lokal kortikosteroid emdirilmiş tamponlar için kısa süreden (en fazla 1-2 hafta) ilaç salan stentler için 30 güne kadar anlamlı değişiklik göstermiştir.<sup>122,866</sup>

İki çalışma postoperatif steroid salan stent, ayırıcı ve tamponların YK üzerindeki etkisini (SNOT ile) değerlendirmiştir.<sup>466,861</sup> Her iki çalışmada da steroid ile tedavi edilen hastalarda/tafarda SNOT skorunda plaseboya kıyasla hiçbir fark bulunmamıştır.

Semptomlar; koku hissinin değerlendirildiği iki<sup>466,864</sup> ve Adriaensen tarafından tıkanıklık, ağrı ve akıntının değerlendirildiği bir çalışma<sup>121</sup> dışında değerlendirilmemiştir. Xu tarafından yapılan çalışmada, triamsinolonla tedavi edilen grupta plasebo arasında ne Sniffin 'Stick II (KVSS II) testinin Kore versiyonu ne de TDI (eşik, ayırt etme ve tanımlama) açısından postoperatif farklılık bulunmamıştır. Sadece anozmik / hipozmik hastalar değerlendirildiğinde de (TDI skoru 27'nin altında), gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Öte yandan Bardaranfar ise nazal septum ve orta konka arasında olfaktör yarığa yerleştirdiği 10 mg/mL triamsinolon emdirilmiş steril Gelfoam parçasının, butanol eşik testi üzerine anlamlı bir etkisi olduğunu göstermiştir.<sup>864</sup> Adriaensen, hastaların lokal kortikosteroidlerle tedavi edilen tarafta 60. günde plasebo tarafına göre daha az burun tıkanıklığı ve ağrı bildirdiğini belirtmiştir ( $p = 0,036$ ). Diğer zaman noktaları/ölçütler ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.<sup>121</sup>

Endoskopik skorlar (POSE)<sup>381</sup> (Şekil 6.2.7.4.) ve/veya Lund-Kennedy skorunu<sup>867</sup> (Şekil 6.2.7.4.) değerlendiren bir dizi çalışma bir meta-analizde birleştirilebilir. Üçüncü hafta- 1. ayda POSE skoru: SOF -1,03 (%95 GA -1,83, -0,23); 138 katılımcı; sekiz çalışma;  $I^2 = \%89$ , ölçek aralığı: 0-16, daha düşük=daha iyi, kortikosteroid salan stent, ayırıcı ve tamponlarla tedavi edilen hastalarda plaseboya göre daha az hastalık olduğunu göstermiştir (Şekil 6.2.7.4.).

Üçüncü ayda sonuçlar hala anlamlı etki göstermiştir: SOF -0,63 (%95 GA -1,23, -0,03); 88 katılımcı; altı çalışma; I2 =%88), (p=0,06) (Şekil 6.2.7.5.).

Üçüncü ayda Lund-Kennedy skorları: SOF -0,72 (%95 GA -1,36, -0,07); 98 katılımcı; yedi çalışma; I2 =%79), ölçek aralığı: 0-10, daha düşük=daha iyi, kortikosteroid salan stentler, ayırıcılar ve tamponlarla tedavi edilen hastalarda plaseboya göre daha az hastalık olduğunu göstermiştir (Şekil 6.2.7.6.).

Deksametazon salan orta meza ayırıcısı ve Sinu-Foam™'in NP'li KRS hastalarında ruhsat dışı kullanımının değerlendirildiği sadece çok küçük bir çalışmada ise ESC sonrası postoperatif erken dönemde endoskopik sonuçlarda düzelme görülmemiştir.<sup>865</sup>

Hem POSE hem de Lund-Kennedy skoru açısından büyük olasılıkla lokal kortikosteroidlerin dozajındaki farklılıklardan kaynaklanan önemli heterojenite bulunmaktadır: Sonuçlarda herhangi bir etki bildirmeyen çalışmalarda hidrokortizon<sup>861</sup> ve triamsinolon<sup>466,860</sup> gibi düşük potensli kortikosteroidler kullanılmış ve mometazon furoatın kullanıldığı Zhao<sup>482</sup> tarafından yapılan çalışmada ise doza bağlı bir yanıt gösterilmiştir.

Bu bulgulara göre, postoperatif kortikosteroid salan stent, ayırıcı ve tamponların yerleştirilmesinin plaseboya kıyasla YK ve büyük olasılıkla semptomlar üzerinde de etkisi olmadığı, ancak POSE ve Lund-Kennedy skorları üzerinde istatistiksel olarak anlamlı ve muhtemelen doza bağlı bir etkisinin olduğu sonucuna varılabilir. Ancak POSE ve Lund-Kennedy skoru üzerindeki etki (plasebo grubunda ortalamanın 1 puan civarında, 5 civarında (POSE) veya 3 civarında (LK)) açık değildir.

#### 6.2.7.4.2. Kortikosteroid salan implantların güvenliliği

Son olarak, steroid salan stent, ayırıcı ve tamponlarla tedaviyle ilişkili güvenlilik/yan etkiler değerlendirilmiştir.<sup>121</sup> Bu değerlendirmede ayrıca poliklinik ortamında (ayaktan) yerleştirilen ayırıcılar da dikkate alınmıştır (bkz. Bölüm 6.1.6.3; Tablo 6.2.7.3.). Üç çalışmada oküler güvenlilik değerlendirilmiş<sup>119,121,122</sup> ve hiçbir IOP'de ve/veya lens opaklığı açısından anlamlı bir değişim görülmemiştir. Üç çalışma sistemik kortikosteroid düzeylerini değerlendirmiştir.<sup>121,467,866</sup> Hong, plaseboyla karşılaştırıldığında, lokal kortikosteroid grubunda postoperatif 1. ve 2. günlerde serum kortizol düzeylerinin anlamlı derecede baskılanmış ve 10. günde 12 saatlik idrar kortizol düzeyinin anlamlı derecede düşük olduğunu bulmuştur.<sup>467</sup> Adriaensen'in çalışmasında bir hasta dışında (inhale astım ilacı alan) hastaların başlangıçta ve postoperatif 15. günde 24 saatlik idrar kortizol düzeylerinin normal aralıkta olduğu, Murr çalışmasında ise beş hastada postoperatif 7, 14, 21 ve 30. günlerde serum kortizol ve mometazon furoat konsantrasyonlarında herhangi bir anormallik olmadığı gösterilmiştir.<sup>121,467,866</sup>

Lokal (ilaca bağlı) yan etkiler (yedi çalışma) sınırlıdır ve plasebo grubuna göre lokal kortikosteroid grubunda daha sık bildirilmemiştir.

#### 6.2.7.4.3. Sonuç

Postoperatif steroid salan stent, ayırıcı ve tamponların yerleştirilmesinin plaseboya kıyasla YK ve büyük olasılıkla

semptomlar üzerinde de etkisi olmadığı, ancak POSE ve Lund-Kennedy skorları üzerinde istatistiksel olarak anlamlı ve muhtemelen doza bağlı bir etkisinin olduğu sonucuna varılabilir. EPOS2020 yönlendirme grubu, kanıtların kalitesinin düşük olması nedeniyle, endoskopik sinus cerrahisini takiben kortikosteroid salan implantların kullanımını önermemektedir. Şu anda görece pahalı hazır implantların ortalama NP'li KRS hastasında rutin kullanımı maliyet-etkin görünmemektedir. Uzun süreli güvenlilik verilerini içeren daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

#### 6.2.7.5. Antilökotrienler

Sisteinil lökotrienler (CysLT), araşidonik asidin parçalanması yoluyla eozinofiller ve mast hücreleri tarafından sentezlenen bir inflamatuvar medyatör sınıfıdır. Bronkonstriksiyon, mukus üretimi, ödem ve eozinofiller ve nötrofillerin kemotaksisini sağlayan CysLT'nin, rinit, astım ve muhtemelen NP'li KRS patofizyolojisinde rol oynadığı bilinmektedir.

Alerjik rinit, astım ve nazal polipli kronik rinosinüzitte (NP'li KRS) CysLT'lerin aşırı üretimi ve reseptörün upregülasyonu gösterilmiştir (5.1.2).

Montelukast ile plaseboyu karşılaştıran verilerin kanıt değeri oldukça çok düşüktür (bkz. Bölüm 6.1.9.).

Postoperatif montelukast kullanımını değerlendiren tek çalışma Van Gerven ve ark. tarafından yapılmıştır.<sup>144</sup> Bu çalışmada, 72 NP'li KRS hastasında bir yıl boyunca IKS'ye ek olarak verilen montelukastın etkinliği değerlendirilmiş, toplam semptom skoru, nazal polip skoru ve LMK skoru açısından iki tedavi kolu arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Yazarlar, postoperatif NP'li KRS hastalarının tedavisinde IKS'ye montelukast eklenmesinin önerilmemesi gerektiği sonucuna varmışlardır.

#### 6.2.7.6. Dekonjestanlar

Topikal dekonjestan kullanımı vazokonstriksiyona neden olduğu için teorik olarak mukozal ödemi azaltma potansiyeline sahiptir.<sup>149</sup> Bununla birlikte, uzun süreli kullanımda rhinitis medicamentosa'ya ve dekonjestan kesildiğinde de burun tıkanıklığı semptomunda kötüleşmeye yol açabilir.<sup>150</sup> Nazal dekonjestanların tek başına nazal polip boyutu üzerine etkisi yoktur.<sup>151</sup> NP'li KRS hastalarında, MFNS ile kombine oksimetazolinin tek başına MFNS'ye göre rebound şişmeye neden olmadan anlamlı olarak daha iyi bir etki gösterdiğini bildiren tek bir çalışma mevcuttur.<sup>152</sup> Bu sonuç, alerjik rinit tedavisinde kullanılan nazal kortikosteroid dekonjestan kombinasyonlarının rebound şişmeyi önlediği yönündeki etkiyle tutarlıdır,<sup>153,154</sup> (bkz. Bölüm 6.1.10). Literatürde bir topikal dekonjestan olan ksilometazolin ile tuzlu su spreyi FESC'de postoperatif erken dönemde karşılaştıran tek bir çalışma mevcuttur (Humphreys ve ark.'nın 47 hastalık çalışması).<sup>155</sup> Bu çalışmada postoperatif 10. günde değerlendirilen burun tıkanıklığı, burun akıntısı, ağrı ve koku duyası kaybı ve kanama için postoperatif GAÖ semptom skorlarında gruplar arasında farklılık görülmemiştir. EPOS2020 yönlendirme grubu, kanıt düzeyi düşük olmasına rağmen, postoperatif dönemde nazal dekonjestanların kullanılmamasını önermemektedir.



Tablo 6.2.7.5. KRS hastalarında postoperatif nazal irrigasyon yöntemleri.

Çalışma	Yöntemler	Katılımcılar	Girişimler	Sonuçlar	Bulgular
Macdonald 2015 <sup>162</sup>	Postoperatif tek kör RKÇ	86 postoperatif KRS hastası (55 NP'li KRS )	• Tuzlu su Sıkma Şişesi (n=43), 1 ay boyunca • Tuzlu su nazal sprey (n=43), 1 ay boyunca	• SNOT-22 • POSE • Burun ve sinüs semptom ölçeği (NSS) (0-15)	• Her iki grupta da SNOT-22, POSE ve NSS'de anlamlı iyileşme • Tedavi grupları arasında fark yok

**RKÇ**, Randomize Kontrollü Çalışma; **KRS**, Kronik Rinosinüzit; **NP'li KRS**, Nazal Poliplit Kronik Rinosinüzit; **SNOT-22**, Sinonazal Sonuç Testi 22; **POSE**, Perioperatif Endoskopik Sinüs skoru; **NSS**, Nazal ve Sinüs Semptom ölçeği.

Tablo 6.2.7.6. KRS hastalarında postoperatif antiseptik/mukolitik/bebek şampuanı içeren tuzlu su irrigasyonu.

Çalışma	Yöntemler	Katılımcılar	Girişimler	Sonuçlar	Bulgular
Farag 2013 <sup>160</sup>	Tek kör RKÇ, postoperatif	Postoperatif 40 KRS hastası	• 120 ml Hipertonik tuzlu su, günde 3 kez, postoperatif 4 aya kadar • 120 ml %1 bebek şampuanı çözeltisi günde 3 kez, postoperatif 4 aya kadar	• RSOM-31 • SNOT-22 • Fenil etil alkol (PEA) eşik testi ile koku alma • Yan etkiler	• Her iki grupta da RSOM-31, SNOT-22 ve koku eşik testleri tedavi öncesine göre anlamlı olarak düzelmiş, ancak gruplar arasında farklılık saptanmamış • PEA eşiklerinde düzelme gözlenmiş ancak tedaviler arası fark yokmuş • Bebek şampuanı grubunda yan etkiler ve tedaviyi bırakma anlamlı olarak daha fazla
Pigret 1996 <sup>183</sup>	Tek kör RKÇ, postoperatif	Endonkopik endonazal etmoidektomi yapılan 20 NP'li KRS hastası	• Basıncılı deniz suyu günde 3 kez (hacim net olarak belirtilmemiş) (n=10) • 10 ml tuzlu su günde 3 kez + benzododekinyum (antiseptik) + oleosorbat (mukolitik) (n=10)	• 21 ± 2 gün sonra burundaki krutların ağırlığı • 21 ± 2 gün nazal sekresyonlar • Burun tıkanıklığı, burun akıntısı, kazozi ve yüz ağrısı için görsel analog skala	• Her ne kadar basınçlı deniz suyu grubunda burundaki ortalama krut ağırlığı (1.756 ± 688 mg) antiseptik/mukolitikli tuzlu su grubundan (932 ± 414 mg) daha fazla olsa da, gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamış

**KRS**, Kronik Rinosinüzit; **RKÇ**, Randomize Kontrollü Çalışma; **NP'li KRS**, Nazal Poliplit Kronik Rinosinüzit; **RSSÖ-31**, Rinosinüzit Sonuç Ölçütü-31; **SNOT-22**, Sinonazal Sonuç Testi-22; **PEA**, Fenil Etil Alkol.

## 6.2.7.7. Tuzlu su

### 6.2.7.7.1. Kanıtların özeti

Nazal tuzlu su irrigasyonunun, özellikle postoperatif dönemde KRS tedavisinin önemli bir parçası olduğu düşünülmektedir. Genel olarak tuzlu su irrigasyonu ile ilgili ayrıntılar için Bölüm 6.1.10'a bakınız.

Erişkin KRS hastalarında FESC'den sonraki bir ay içinde nazal tuzlu su irrigasyonunun klinik sonuçlara etkisini değerlendiren 13 randomize kontrollü (RKÇ) çalışmayı inceleyen bir sistematik derleme mevcuttur (Tablo 6.2.7.4.- 6.2.7.9). Bu çalışmalar tasarım, süre ve sonuç ölçütleri açısından birbirinden çok farklıdır.

Üç çalışmada tuzlu su irrigasyonu kullanan ve kullanmayan olgular karşılaştırılmıştır (Tablo 6.2.7.4.). Bu çalışmalardan birinde düzenli tuzlu su irrigasyonunun sadece akıntı üzerinde anlamlı pozitif etkisi olduğu, diğerinde sadece orta şiddette KRS'de pozitif etki gösterdiği, şiddetli KRS'de etkili olmadığı, üçüncü çalışmada ise tuzlu su irrigasyonunun herhangi bir etkisi olmadığı bildirilmiştir.<sup>158,175,178</sup>

86 KRS hastasında yapılan bir başka çalışmada, bir ay boyunca

tuzlu su uygulamasını burun spreyi formu ve yıkama (lavaj) şişesi formunda uygulayan iki grup karşılaştırılmış ve iki uygulama yolu arasında SNOT-22, Nazal ve Sinüs Semptom Ölçeği (NSS) veya POSE açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.<sup>162</sup>

İki küçük çalışmada tuzlu suya antiseptik/mukolitik/bebek şampuanı çözeltisinin eklenmesi değerlendirilmiş ve gruplar arasında hiçbir fark görülmemiştir. Ancak bebek şampuanı grubunda anlamlı olarak daha fazla yan etki görüldüğü ve yine bu grupta daha fazla hastanın tedaviyi bıraktığı bildirilmiştir.<sup>160,183</sup> (Tablo 6.2.7.6.). Ayrıca, sağlıklı kişilerde tıkanıklık ve geri dönüşlü koku kaybı oluşturduğu gösterilmiştir.<sup>190</sup>

İtalya'da yapılan beş ÇKPKÇ ya da tek kör (genellikle körleme açıkça ifade edilmemiştir) postoperatif çalışmada, tuzlu suya 9 mg sodyum hyaluronat ilavesinin sonuçları incelenmiştir.<sup>166-168,185,186</sup> Dört çalışma, küçük hacimli nebulizasyonu<sup>167,168,185,186</sup> ve bir çalışma 250 ml ile yıkamayı değerlendirmiştir. Nebulizasyonu değerlendiren dört çalışmada genel olarak olumlu sonuçlar bildirilmiş; tuzlu su irrigasyonunu değerlendiren çalışmada ise anlamlı bir etki saptanmamıştır (Tablo 6.2.7.7.).

Tablo 6.2.7.7. KRS hastalarında postoperatif sodyum hyaluronat içeren tuzlu su irrigasyonu.

Çalışma	Yöntemler	Katılımcılar	Girişimler	Sonuçlar	Bulgular
Mozzanica 2019 <sup>166</sup>	ÇKPKÇ	Postoperatif 56 NP'siz KRS hastası	<ul style="list-style-type: none"> <li>6 hafta boyunca günde iki kez 250 ml tuzlu su + 9 mg sodyum hyaluronat (n=26)</li> <li>6 hafta boyunca günde iki kez tuzlu su (n=30)</li> </ul>	Postoperatif 3. ve 6. haftalarda: <ul style="list-style-type: none"> <li>• SNOT-22</li> <li>• NOSE</li> <li>• Semptomlar (GAÖ)</li> <li>• LK skoru</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 6. haftada SNOT-22, NOSE, semptomlar ve toplam LK skorunda farklılık yoktu</li> <li>• Sodyum hyaluronat grubunda 3. haftada NOSE skoru anlamlı şekilde daha iyiydi</li> <li>• Sodyum hyaluronat grubunda 3. haftada baş ağrısı ve koku değişimi semptomları anlamlı şekilde daha iyiydi</li> <li>• 3 ve 6. hafta skar oluşumu, 3. haftada kabuklanma ve 6. hafta sekresyon anlamlı şekilde daha azdı</li> </ul>
Cantone 2014 <sup>185</sup>	ÇKPKÇ	Postoperatif 124 NP'li KRS hastası (122'si değerlendirilmiş)	<ul style="list-style-type: none"> <li>9 mg sodyum hyaluronat (3 ml) + tuzlu su (2 ml) intranasal nebulizasyon, 30 gün boyunca günde iki kez (n=62)</li> <li>Tuzlu su (5 ml) intranasal nebulizasyon, 30 gün boyunca günde iki kez (n=60)</li> </ul>	Postoperatif 30. günde: <ul style="list-style-type: none"> <li>• SF-36</li> <li>• SNOT-22</li> <li>• Semptomlar (GAÖ)</li> <li>• Endoskopik skor</li> </ul>	Tuzlu suya kıyasla sodyum hyaluronat grubunda aşağıdaki parametreler istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha iyi saptandı: <ul style="list-style-type: none"> <li>• SF36</li> <li>• SNOT-22</li> <li>• Toplam semptomlar (GAÖ)</li> <li>• Endoskopik skor</li> </ul>
Casale 2014 <sup>167</sup>	RKÇ (tek kör?)	Postoperatif 33 KRS hastası	<ul style="list-style-type: none"> <li>3 ml içinde 9 mg sodyum hyaluronat, 1 ay, günde iki kez intranasal nebulizasyon (n=18)</li> <li>5 ml tuzlu su, intranasal nebulizasyon, 1 ay, günde iki kez (n=15)</li> </ul>	Postoperatif 2. ve 4. haftalarda: <ul style="list-style-type: none"> <li>• KRS anketi</li> <li>• Görsel analog ölçek (GAÖ)</li> <li>• Nazal endoskopi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hyaluronat grubunda tuzlu su grubuna kıyasla GAÖ skoru 2. ve 4. haftalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüktü</li> <li>• Hyaluronat grubunda tuzlu su grubuna kıyasla KRS anket skoru 2. ve 4. haftalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüktü</li> <li>• Kabuklanma, ödem ve sekresyon istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha azdı</li> </ul>
Gelardi 2013 <sup>186</sup>	RKÇ (tek kör?)	Postoperatif 36 NP'li KRS hastası	<ul style="list-style-type: none"> <li>3 ml'de 9 mg sodyum hyaluronatın intranasal nebulizasyonu, 30 gün boyunca günde iki kez (n=19)</li> <li>Tuzlu su 5 ml intranasal nebulizasyonu, 30 gün boyunca günde iki kez (n=17)</li> </ul>	Postoperatif 30. günde: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Burun tıkanıklığı, yanma, mukozal kuruluk (GAÖ)</li> <li>• Burun akıntısı varlığı ya da yokluğu</li> <li>• Mukosilyer klirens süresi</li> <li>• Endoskopide eksüda varlığı</li> </ul>	Sodyum hyaluronat grubu tuzlu su ile karşılaştırıldığında: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anlamlı olarak daha hızlı mukosilyer klirens</li> <li>• Daha düşük rinore insidans</li> <li>• Daha az burun tıkanıklığı</li> <li>• Endoskopide daha düşük eksüda insidansı</li> <li>• Daha iyi tolere edilebilirlik</li> </ul>
Macchi 2013 <sup>168</sup>	ÇKPKÇ	Postoperatif 46 NP'li KRS hastası	<ul style="list-style-type: none"> <li>6 ml, 9 mg sodyum hyaluronat içeren nazal yıkama artı tuzlu su nebulizasyonu, 15 gün/ay, 3 ay (n=23)</li> <li>6 ml serum fizyolojik nebulizasyonu, 15 gün/ay, 3 ay (n=23)</li> </ul>	Postoperatif 3. ayda: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Semptom prevalansı</li> <li>• Endoskopi</li> <li>• Sitoloji</li> <li>• Biyofilm</li> </ul>	Sodyum hyaluronat grubunda tuzlu suya kıyasla daha iyi sonuçlar: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nazal dispne (burun tıkanıklığı?)</li> <li>• Normal mukozal</li> <li>• Sekresyon yokluğu</li> </ul>

**KRS**, Kronik Rinosinüzit; **ÇKPKÇ**, Çift Kör, Plasebo Kontrollü Çalışma; **NP'siz KRS**, Nazal Polipsiz Kronik Rinosinüzit; **NP'li KRS**, Nazal Poliplit Kronik Rinosinüzit; **SNOT-22**, Sinonazal Sonuç Testi-22; **NOSE**, Burun Tıkanıklığı Semptom Değerlendirmesi; **GAÖ**, Görsel Analog Ölçek; **LK**, Lund Kennedy; **RKÇ**, Randomize Kontrollü Çalışma; **SF-36**, Kısa Form 36.

Sonuç olarak, sodyum hyaluronatın tuzlu su spreye kıyasla postoperatif semptomlar üzerinde olumlu bir etkisi olabilir. Postoperatif tuzlu su irrigasyonuna sodyum hyaluronat eklenmesinin araştırıldığı bir çalışmada bir etki gösterilememiştir. Bir çalışmada<sup>169</sup> tuzlu su irrigasyonuna bal ilavesi değerlendirilmiş, balla tedavi edilen grup ile plasebo grubu arasında herhangi bir farklılık saptanmamıştır (Tablo 6.2.7.8.).

Dekspantenol, yara iyileşmesini desteklediği öne sürülen bir pantotenik asit analogudur.<sup>194</sup> Atrofik rinitli hastalarda

semptomları iyileştirdiği gösterilmiştir.<sup>195</sup> İki çalışma, tuzlu su içinde dekspanthenolün etkisini değerlendirmiştir.<sup>171,187</sup> Her iki çalışmada da çoğu semptom ve endoskopik bulgu açısından herhangi bir etki bulunmamış, ancak mukosilyer klirens açısından plaseboda üstün etkinliği gösterilmiştir (Foonant çalışmasında sadece NP'li KRS hastalarında) (Tablo 6.2.7.9.).

Tuzlu su irrigasyonlarının yan etkileri nadirdir, ancak lokal iritasyon, kulak ağrısı, burun kanaması, baş ağrısı, burun yanması ve burun akıntısı bildirilmektedir. Bebek şampuanı kullanımının tıkanıklık ve geri dönüşlü koku kaybına yol açtığı gösterilmiştir.

### 6.2.7.7.2. Sonuç

Postoperatif FESC sonrası nazal irrigasyon kullanımını değerlendiren çalışmaların kanıt düzeyi düşüktür. KRS hastalarında serum fizyolojik veya Ringer Laktat ile nazal irrigasyon etkili görünmektedir. Büyük hacimle irrigasyonun burun spreyinden daha etkili olduğunu göstermek için yeterli veri yoktur. Nazal tuzlu su irrigasyonuna sodyum hyaluronat eklenmesinin, postoperatif dönemde olumlu bir etkisi olabilir. Bebek şampuanı, bal veya deksantenol ilavesi, daha yüksek sıcaklık ve daha yüksek tuz konsantrasyonu ek fayda sağlamamaktadır. EPOS yönlendirme grubu, FESC sonrası dönemde serum fizyolojik veya Ringer laktat ile nazal irrigasyonu ve sodyum hyaluronat ilavesini önermekte, ancak yan etkilerinden dolayı bebek şampuanı ve hipertonic tuzlu su çözeltilerinin kullanımına karşı çıkmaktadır. Bununla birlikte, konuya daha iyi hakim olabilmek için iyi tasarlanmış kapsamlı çalışmaların yapılması gerekmektedir.

### 6.2.7.8. Antimikotikler

Lokal ve sistemik antifungal tedavilerin KRS hastalarında YK, semptom ve hastalık belirtileri üzerinde olumlu bir etkisi yoktur. Plaseboya karşı lokal amfoterisin B nazal spreyin doğrudan

postoperatif kullanımını 33 NP'li KRS hastasında değerlendiren bir çalışma mevcuttur. Bu çalışmada, ameliyattan sekiz hafta sonra YK anketi SNAQ-11, nazal endoskopi ve/veya BT'de fark bulunmamıştır.<sup>224</sup> EPOS 2020 yönlendirme grubu, KRS'de postoperatif antimikotik kullanımına karşı çıkmaktadır.

### 6.2.7.9. Kapsaisin

Kapsaisinın plaseboya karşı etkisine ilişkin kanıtların kalitesi düşüktür (bkz. Bölüm 6.1.22). Zheng ve arkadaşları,<sup>282</sup> nazal polipektomiye takiben 51 hastada beş hafta boyunca haftada bir kez kapsaisin (3x10<sup>-6</sup> mol, %70 etanol içinde çözülmüş olarak) ile tek başına %70 etanolün karşılaştırıldığı bir ÇKPKÇ gerçekleştirmiştir. Hastalar dokuzuncu ayda nazal direnç, rinore ve nazal polip skoru açısından değerlendirilmiştir. Kapsaisin grubunda nazal dirençte etanol grubuna göre anlamlı bir düşüş görülmüş (p<0,01) ve kontrol grubuna göre daha düşük nazal polip skoru bulunmuştur (evre 0: %41'e karşı %4,5, p<0,01).

Subjektif rinore açısından fark elde edilmemiştir.

Küçük bir çalışmada, plaseboya kıyasla beş haftalık postoperatif kapsaisin tedavisinden sonra nazal direnç ve nazal polip skorunda anlamlı azalma olduğu gösterilmiştir. Kanıt düzeyi düşüktür ve

Tablo 6.2.7.8. KRS hastalarında postoperatif bal ilave edilmiş tuzlu su irrigasyonu.

Çalışma	Yöntemler	Katılımcılar	Girişimler	Sonuçlar	Bulgular
Lee 2016 <sup>169</sup>	Tek kör (araştırmacının körleştirildiği) plasebo kontrollü çalışma	Postoperatif 49 KRS hastası (42'si analiz edilmiş )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 30 gün boyunca günde iki kez 12 mg manuka balı içeren 120 ml tuzlu su</li> <li>• 30 gün boyunca günde iki kez 120 ml tuzlu su</li> <li>• Tüm hastalara 3 hafta boyunca kültürle yönlendirilen oral antibiyotik ve/veya oral steroidler ve/veya yüksek hacimli topikal steroidli sinüs irrigasyonu (budesonid 0,5 mg / 2 ml flakon veya 0,6 mg / 2 ml kapsül şeklinde, günde iki kez her burun boşluğuna 0,5 şişe), 30 gün boyunca</li> <li>• Budesonid dozu şuna göre belirlendi; eğer hastanın sigortası kapsıyorsa 0,5 mg/2 ml dozunda flakon versiyonu; kapsamıyorsa 0,6 mg/2 ml dozunda kapsül formu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 30 günde: SNOT-22</li> <li>• LK endoskopi skoru</li> <li>• Bakteri kültürü</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gruplar arasında anlamlı fark yok</li> <li>• Antibiyotik kullanmayan alt grupta manuka balı bakterileri önemli ölçüde azaltdı</li> </ul>

KRS, Kronik Rinosinüzit; SNOT-22, Sinonazal Sonuç Testi-22; LK, Lund-Kennedy.

Tablo 6.2.7.9. KRS tedavisinde postoperatif deksantenol ilave edilmiş tuzlu su irrigasyonu.

Çalışma	Yöntemler	Katılımcılar	Girişimler	Sonuçlar	Bulgular
Tantilipikorn 2012 <sup>171</sup>	ÇKPKÇ	Postoperatif 50 KRS hastası	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dekspantenol burun spreyi, 6 hafta boyunca günde 4 kez (n=25)</li> <li>• Tuzlu su burun spreyi, 6 hafta boyunca günde 4 kez (n=25)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2, 4 ve 6. haftada semptomları olan hastaların yüzdesi</li> <li>• 2, 4 ve 6. haftada endoskopik anormallikleri olan hastaların yüzdesi</li> <li>• 6. haftada mukosilyer temizlenme süresi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Semptom ve bulguların çoğunluğu anlamlı farklılıklar göstermedi</li> <li>• Dekspantenol burun spreyi tuzlu su spreyine kıyasla 6. haftada mukosilyer temizlenme ve koku açısından daha etkili, ancak burun akıntısı açısından etkili değil</li> </ul>
Foanant 2008 <sup>187</sup>	RKÇ	Postoperatif 128 KRS hastası (110'u değerlendirilmiş)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deniz suyu içinde Dekspantenol (%5) burun spreyi, her iki burun deliğine 2'şer puf, 4 hafta boyunca, günde iki kere</li> <li>• Tuzlu su irrigasyonu, 4 hafta boyunca, günde iki kere (hacim belirtilmemiş)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1, 2, 3, 4, 6 ve 12. haftada: Toplam nazal semptom skoru</li> <li>• Semptomlar</li> <li>• Nazal kabuklanma</li> <li>• Mukosilyer temizlenme (sadece 4. haftada)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Toplam nazal semptom skoru, nazal kabuklanma (ancak tuzlu su grubunda 2. haftada daha az) ve mukosilyer temizlenme (NP'li KRS alt grubu dışında) açısından anlamlı fark yoktu</li> </ul>

ÇKPKÇ, Çift Kör, Plasebo Kontrollü Çalışma; RKÇ, Randomize Kontrollü Çalışma; KRS, Kronik Rinosinüzit; NP'li KRS, Nazal Polipli Kronik Rinosinüzit.

EPOS yönlendirme grubu, NP'li KRS hastalarında kapsaisin KRS'nin postoperatif tedavisinde bir seçenek olabileceği, ancak daha büyük çalışmaların gerekli olduğu sonucuna varmıştır.

### 6.2.7.10. Sonuç

(Nazal) kortikosteroidler ve antibiyotikler gibi yaygın olarak uygulanan perioperatif ilaçların kullanımına ilişkin kanıtların kalitesi, esas olarak yetersiz ve küçük çalışmalar nedeniyle düşüktür. Perioperatif kortikosteroid kullanımı kan kaybı ve ameliyat süresini azaltmakta ve cerrahi alanın kalitesini arttırmaktadır. Nazal kortikosteroidlerin uzun süreli kullanımının, nazal semptomlar ve yaşam kalitesi üzerinde anlamlı düzeyde iyileştirici etki göstererek KRS hastalarının tedavisinde etkili ve güvenli olduğuna dair yüksek kaliteli kanıtlar da vardır. Nazal kortikosteroidler nazal polip boyutunu küçültmekte ve endoskopik sinüs cerrahisi sonrası uygulandığında, polip rekürrensini önlemektedir.

Postoperatif doğrudan kanıtlarda eksiklikler olsa da EPOS 2020 yönlendirme grubu postoperatif nazal kortikosteroid kullanımını önermektedir. Grup ayrıca FESC sonrası dönemde, kanıt düzeyi düşük olsa da pozitif terapötik etkileri ve mükemmel güvenilirlik profili nedeniyle izotonik tuzlu su veya Ringer laktat ile nazal irrigasyonu ve bu irrigasyona sodyum hyaluronat ilavesini de önermekte, ancak yan etkiler nedeniyle bebek şampuanı ve hipertonic tuzlu su solüsyonlarının kullanılmaması gerektiğini savunmaktadır. Bunun dışında yönlendirme grubu, düşük kanıt düzeyi nedeniyle, perioperatif antibiyotik kullanımını önermemekte ve ayrıca antimikotik kullanımına da karşı çıkmaktadır.

## Kaynaklar

- Lee LN, Bhattacharyya N. Regional and specialty variations in the treatment of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2011;121:1092-7.
- Hopkins C, Williamson E, Morris S, et al. Antibiotic usage in chronic rhinosinusitis: analysis of national primary care electronic health records. *Rhinology*. 2019;57:420-9.
- Sabino HA, Valera FC, Aragon DC, et al. Amoxicillin-clavulanate for patients with acute exacerbation of chronic rhinosinusitis: a prospective, double-blinded, placebo-controlled trial. *Int Forum Allergy & Rhinol*. 2017;7:135-42.
- Van Zele T, Gevaert P, Holtappels G, et al. Oral steroids and doxycycline: Two different approaches to treat nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:1069-76.e4.
- Legent F, Bordure P, Beauvillain C, Berche P. A double-blind comparison of ciprofloxacin and amoxicillin/clavulanic acid in the treatment of chronic sinusitis. *Chemotherapy*. 1994;40:8-15.
- Amini M, Yarmohammadi M, Izadi P. A comparing study of clarithromycin XL with co-amoxiclav for treatment of chronic sinusitis; A clinical trial. *Iranian J of Clinical Infectious Diseases*. 2009;4:197-201.
- Fan Y, Xu R, Hong H, et al. High and low doses of clarithromycin treatment are associated with different clinical efficacies and immunomodulatory properties in chronic rhinosinusitis. *J Laryngol. Otol*. 2014;128:236-41.
- Namysłowski G, Misiołek M, Małafiej E, et al. Randomized clinical trial comparing the efficacy and safety of Augmentin versus cefuroxime in the treatment of chronic sinusitis in adult patients. *Med Sci Monit*. 1998;4:1551-554.
- Namysłowski G, Misiołek M, Czećior E, et al. Comparison of the efficacy and tolerability of amoxicillin/clavulanic acid 875 mg b.i.d. with cefuroxime 500 mg b.i.d. in the treatment of chronic and acute exacerbation of chronic sinusitis in adults. *J of chemotherapy (florence, italy)* 2002;14:508-17.
- Namysłowski G, Misiołek M, Małafiej E, Czećior E, Orecka B, Woch G. Randomized clinical trial comparing the efficacy and safety of Augmentin versus cefuroxime in the treatment of chronic sinusitis in adult patients. *Med Sci Monit*. 1998;4:551-4.
- Huck W, Reed BD, Nielsen RW, et al. Cefaclor vs amoxicillin in the treatment of acute, recurrent, and chronic sinusitis. *Arch Fam Med*. 1993;2:497-503.
- Jareoncharsri P, Bunnag C, Foonant S, et al. An open label, randomized comparative study of levofloxacin and amoxicillin/clavulanic acid in the treatment of purulent sinusitis in adult Thai patients. *Rhinology*. 2004;42:23-9.
- Videler WJ, Badia L, Harvey RJ, et al. Lack of efficacy of long-term, low-dose azithromycin in chronic rhinosinusitis: a randomized controlled trial. *Allergy*. 2011;66:1457-68.
- Wallwork B, Coman W, Mackay-Sim A, Greiff L, Cervin A. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of macrolide in the treatment of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2006;116:189-93.
- Ichimura K, Shimazaki Y, Ishibashi T, Higo R. Effect of new macrolide roxithromycin upon nasal polyps associated with chronic sinusitis. *Auris Nasus Larynx*. 1996;23:48-56.
- Scadding GK, Lund VJ, Darby YC. The effect of long-term antibiotic therapy upon ciliary beat frequency in chronic rhinosinusitis. *J Laryngol. Otol*. 1995;109:24-6.
- Suzuki H, Shimomura A, Ikeda K, Oshima T, Takasaka T. Effects of long-term low-dose macrolide administration on neutrophil recruitment and IL-8 in the nasal discharge of chronic sinusitis patients. *Tohoku J Exp Med*. 1997;182:115-24.
- Hashiba M, Baba S. Efficacy of long-term administration of clarithromycin in the treatment of intractable chronic sinusitis. *Acta Otolaryngol. Suppl (Stockh)* 1996;525:73-8.
- Rubin BK, Druce H, Ramirez OE, Palmer R. Effect of clarithromycin on nasal mucus properties in healthy subjects and in patients with purulent rhinitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155:2018-23.
- Cervin A, Kalm O, Sandkull P, Lindberg S. One-year low-dose erythromycin treatment of persistent chronic sinusitis after sinus surgery: clinical outcome and effects on mucociliary parameters and nasal nitric oxide. *Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2002;126:481-9.
- Shen S, Lou H, Wang C, Zhang L. Macrolide antibiotics in the treatment of chronic rhinosinusitis: evidence from a meta-analysis. *J Thorac Dis*. 2018;10:5913-23.
- Wolter J, Seeney S, Bell S, Bowler S, Masel P, McCormack J. Effect of long term treatment with azithromycin on disease parameters in cystic fibrosis: a randomised trial. *Thorax*. 2002;57:212-6.

23. Equi AC, Davies JC, Painter H, et al. Exploring the mechanisms of macrolides in cystic fibrosis. *Respir Med.* 2006;100:687-97.
24. Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, et al. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;290:1749-56.
25. Zeng M, Long XB, Cui YH, Liu Z. Comparison of efficacy of mometasone furoate versus clarithromycin in the treatment of chronic rhinosinusitis without nasal polyps in Chinese adults. *American J Rhinol & Allergy.* 2011;25:e203-7.
26. Zeng M, Wang H, Liao B, et al. Comparison of efficacy of fluticasone propionate versus clarithromycin for postoperative treatment of different phenotypic chronic rhinosinusitis: a randomized controlled trial. *Rhinology.* 2019;57:101-9.
27. Huang Z, Zhou B. Clarithromycin for the treatment of adult chronic rhinosinusitis: a systematic review and meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2019;9:545-55.
28. Suzuki H, Ikeda K, Honma R, et al. Prognostic factors of chronic rhinosinusitis under longterm low-dose macrolide therapy. *ORL J Otorhinolaryngol. Relat Spec.* 2000;62:121-7.
29. Haxel BR, Clemens M, Karaiskaki N, Dippold U, Kettern L, Mann WJ. Controlled trial for long-term low-dose erythromycin after sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2015;125:1048-55.
30. Amali A, Saedi B, Rahavi-Ezabadi S, Ghazavi H, Hassanpoor N. Long-term postoperative azithromycin in patients with chronic rhinosinusitis: A randomized clinical trial. *Am J Rhinol.Allergy.* 2015;29:421-4.
31. Peric AV, Baletic N, Milojevic M, et al. Effects of preoperative clarithromycin administration in patients with nasal polyposis. *West Indian Med J* 2014;63:721-7.
32. Ragab SM, Lund VJ, Scadding G. Evaluation of the medical and surgical treatment of chronic rhinosinusitis: a prospective, randomised, controlled trial. *Laryngoscope.* 2004;114:923-30.
33. Ragab SM, Lund VJ, Scadding G, Saleh HA, Khalifa MA. Impact of chronic rhinosinusitis therapy on quality of life: a prospective randomized controlled trial. *Rhinology.* 2010;48:305-11.
34. Jiang RS, Wu SH, Tsai CC, Li YH, Liang KL. Efficacy of Chinese herbal medicine compared with a macrolide in the treatment of chronic rhinosinusitis without nasal polyps. *American J Rhinol & Allergy.* 2012;26:293-7.
35. Hashiba M. Clinical efficacy of long-term macrolides therapy for chronic sinusitis - Comparison between erythromycin and clarithromycin. *Practica otologica* 1997;90:717-27.
36. Cornett E, Novitch MB, Kaye AD, et al. Macrolide and fluoroquinolone mediated cardiac arrhythmias: clinical considerations and comprehensive review. *Postgrad Med* 2017;129:715-24.
37. Abo-Salem E, Fowler JC, Attari M, et al. Antibiotic-induced cardiac arrhythmias. *Cardiovasc Ther* 2014;32:19-25.
38. Jespersen CM, Als-Nielsen B, Damgaard M, et al. Randomised placebo controlled multicentre trial to assess short term clarithromycin for patients with stable coronary heart disease: CLARICOR trial. *BMJ* 2006;332:22-7.
39. Mosholder AD, Lee JY, Zhou EH, et al. Long-Term Risk of Acute Myocardial Infarction, Stroke, and Death With Outpatient Use of Clarithromycin: A Retrospective Cohort Study. *Am J Epidemiol* 2018;187:786-92.
40. Schembri S, Williamson PA, Short PM, et al. Cardiovascular events after clarithromycin use in lower respiratory tract infections: analysis of two prospective cohort studies. *BMJ* 2013;346:f1235.
41. Winkel P, Hilden J, Hansen JF, et al. Clarithromycin for stable coronary heart disease increases all-cause and cardiovascular mortality and cerebrovascular morbidity over 10years in the CLARICOR randomised, blinded clinical trial. *Int J Cardiol* 2015;182:459-65.
42. Andersen SS, Hansen ML, Norgaard ML, et al. Clarithromycin use and risk of death in patients with ischemic heart disease. *Cardiology* 2010;116:89-97.
43. Inghammar M, Nibell O, Pasternak B, Melbye M, Svanstrom H, Hviid A. Long-Term Risk of Cardiovascular Death With Use of Clarithromycin and Roxithromycin: A Nationwide Cohort Study. *Am J Epidemiol* 2018;187:777-85.
44. Root AA, Wong AY, Ghebremichael-Weldeselassie Y, et al. Evaluation of the risk of cardiovascular events with clarithromycin using both propensity score and self-controlled study designs. *Br J Clin Pharmacol* 2016;82:512-21.
45. Wong AY, Root A, Douglas IJ, et al. Cardiovascular outcomes associated with use of clarithromycin: population based study. *BMJ* 2016;352:h6926.
46. Williamson E, Denaxas S, Morris S, et al. Risk of mortality and cardiovascular events following macrolide prescription in chronic rhinosinusitis patients: a cohort study using linked primary care electronic health records. *Rhinology.* 2019, 10.4193/Rhin18.237.
47. Wong AYS, Chan EW, Anand S, Worsley AJ, Wong ICK. Managing Cardiovascular Risk of Macrolides: Systematic Review and Meta-Analysis. *Drug Saf* 2017;40:663-77.
48. Svanstrom H, Pasternak B, Hviid A. Use of clarithromycin and roxithromycin and risk of cardiac death: cohort study. *BMJ* 2014;349:g4930.
49. Philpott C, le Conte S, Beard D, et al. Clarithromycin and endoscopic sinus surgery for adults with chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps: study protocol for the MACRO randomised controlled trial. *Trials* 2019;20:246.
50. Woodhouse BM, Cleveland KW. Nebulized antibiotics for the treatment of refractory bacterial chronic rhinosinusitis. *Ann Pharmacother* 2011;45:798-802.
51. Biswas K, Cavubati R, Gunaratna S, et al. Comparison of Subtyping Approaches and the Underlying Drivers of Microbial Signatures for Chronic Rhinosinusitis. *mSphere* 2019;4.
52. Vaughn A, Shaver C, Clark D. Association Between Culture and Culture-Independent Microtyping in Recalcitrant Chronic Rhinosinusitis. *Ear Nose Throat J* 2019;98:94-7.
53. Sykes DA, Wilson R, Chan KL, Mackay IS, Cole PJ. Relative importance of antibiotic and improved clearance in topical treatment of chronic mucopurulent rhinosinusitis. A controlled study. *Lancet* 1986;2:359-60.
54. Kobayashi T, Baba S. Topical use of antibiotics for paranasal sinusitis. *Rhinol Suppl* 1992;14:77-81.
55. Desrosiers MY, Salas-Prato M. Treatment of chronic rhinosinusitis refractory to other treatments with topical antibiotic therapy delivered by means of a large-particle nebulizer: results of a controlled trial. *Otolaryngology-- Head & Neck Surg.* 2001;125:265-9.
56. Videler WJM, van Drunen CM, Reitsma JB, Fokkens WJ. Nebulized bacitracin/colimycin: a treatment option in recalcitrant chronic rhinosinusitis with *Staphylococcus aureus*? A double-blind, randomized, placebo-controlled, cross-over pilot study. *Rhinology.* 2008;46:92-8.
57. Jervis-Bardy J, Boase S, Psaltis A, Foreman A, Wormald PJ. A randomized trial of mupirocin sinonasal rinses versus saline in surgically recalcitrant staphylococcal chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2012;122:2148-53.
58. Shikani AH, Kourelis K, Alqudah MA, et al. Multimodality topical therapy for refractory chronic rhinosinusitis: Our experience in thirteen patients with and twelve patients without nasal polyps. *Clin Otolaryngol.* 2013;38:254-8.
59. Bonfils P, Escabasse V, Coste A, et al. Efficacy of tobramycin aerosol in nasal polyposis. *Eur Ann Otorhinolaryngol. Head Neck Dis* 2015;132:119-23.
60. Workman AD, Maina IW, Brooks SG, et al. The Role of Quinine-Responsive Taste Receptor Family 2 in Airway Immune Defense and Chronic Rhinosinusitis. *Front Immunol* 2018;9:624.
61. Day N, Mainardi JL, Malinvaud D, Bonfils P. [Bacteriological study of ethmoid specimens from patients with nasal polyposis after ethmoidal surgery]. *Ann Otolaryngol. Chir Cervicofac* 2009;126:196-202.

62. Anand V, Levine H, Friedman M, et al. Intravenous antibiotics for refractory rhinosinusitis in nonsurgical patients: Preliminary findings of a prospective study. *Am J Rhinol*.2003;17:363-8.
63. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinol Suppl* 2012;23:3 p preceding table of contents, 1-298.
64. Furukido K, Takeno S, Ueda T, Yajin K. Cytokine profile in paranasal effusions in patients with chronic sinusitis using the YAMIK sinus catheter with and without betamethasone. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2005;262:50-4.
65. Lavigne F, Cameron L, Renzi PM, et al. Intranasal administration of topical budesonide to allergic patients with chronic rhinosinusitis following surgery. *Laryngoscope*. 2002;112:858-64.
66. Kiris M, Muderris T, Yalciner G, Bercin S, Sevil E, Gul F. Intrapolyposid steroid injection for nasal polyposis: randomized trial of safety and efficacy. *Laryngoscope*. 2016;1730-5.
67. Harvey RJ, Snidvongs K, Kalish LH, Oakley GM, Sacks R. Corticosteroid nasal irrigations are more effective than simple sprays in a randomized double-blinded placebo-controlled trial for chronic rhinosinusitis after sinus surgery. *Int Forum Allergy. & Rhinol*.2018;8:461-70.
68. Demirel T, Orhan KS, Keleş N, Değer K. Comparison of the efficacy of nasal drop and nasal spray applications of fluticasone propionate in nasal polyps. *Kulak burun bogaz ihtisas dergisi : KBB [J of ear, nose, and throat]* 2008;18:1-6.
69. Tos M, Svendstrup F, Arndal H, et al. Efficacy of an aqueous and a powder formulation of nasal budesonide compared in patients with nasal polyps. *Am J Rhinol*.1998;12:183-9.
70. Johansen L, Illum P, Kristensen S, Winther L, Petersen S, Synnerstad B. The effect of budesonide (Rhinocort- $\text{E}$ ) in the treatment of small and medium-sized nasal polyps. *Clin Otolaryngol. Allied Sci* 1993;18:524-7.
71. Djupesland PG, Vlckova I, Hewson G. Impact of baseline nasal polyp size and previous surgery on efficacy of fluticasone delivered with a novel device: a subgroup analysis. *American J of Rhinology. & Allergy*. 2010;24:291-5.
72. Vlckova I, Navratil P, Kana R, Pavlicek P, Chrbolka P, Djupesland PG. Effective treatment of mild-to-moderate nasal polyposis with fluticasone delivered by a novel device. *Rhinology*. 2009;47:419-26.
73. Leopold DA, Elkayam D, Messina JC, et al. NAVIGATE II: randomized, double-blind trial of the exhalation delivery system with fluticasone for nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol*.2019;143:126-34.e5.
74. Kobayashi Y, Yasuba H, Asako M, et al. HFA-BDP Metered-Dose Inhaler Exhaled Through the Nose Improves Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis With Bronchial Asthma: a Blinded, Placebo- Controlled Study. *Front Immunol*.2018;9:2192.
75. Dixon AE, Castro M, Cohen RI, et al. Efficacy of nasal mometasone for the treatment of chronic sinonasal disease in patients with inadequately controlled asthma. *J Allergy Clin Immunol*.2015;135:701-9.e5.
76. Nordin S, Olsson P, Hedén Blomqvist E, Stjärne P, Ehnhage A. Effects of FESS and additional fluticasone propionate nasal drops on psychological well-being in nasal polyposis with asthma. *Acta Otolaryngol*. 2013;133:939-43.
77. Olsson P, Ehnhage A, Nordin S, Stjärne P. Quality of life is improved by endoscopic surgery and fluticasone in nasal polyposis with asthma. *Rhinology*. 2010;48:325-30.
78. Hansen FS, Djupesland PG, Fokkens WJ. Preliminary efficacy of fluticasone delivered by a novel device in recalcitrant chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 2010;48:292-9.
79. Lund VJ, Flood J, Sykes AP, Richards DH. Effect of fluticasone in severe polyposis. *Arch Otolaryngol. Head & Neck Surg*. 1998;124:513-8.
80. Stjärne P, Blomgren K, Cayé-Thomasen P, et al. The efficacy and safety of once-daily mometasone furoate nasal spray in nasal polyposis: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Acta Otolaryngol*. 2006;126:606-12.
81. Tait S, Kallogjeri D, Suko J, Kukuljan S, Schneider J, Piccirillo JF. Effect of Budesonide Added to Large-Volume, Low-pressure Saline Sinus Irrigation for Chronic Rhinosinusitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2018;144:605-12.
82. Rawal RB, Deal AM, Ebert C. S. J, et al. Postoperative budesonide irrigations for patients with polyposis: a blinded, randomized controlled trial. *Rhinology*. 2015;53:227-34.
83. Rotenberg BW, Zhang I, Arra I, Payton KB. Postoperative care for Samter's triad patients undergoing endoscopic sinus surgery: a double-blinded, randomized controlled trial. *Laryngoscope*. 2011;121:2702-5.
84. Hopkins C, Rudmik L, Lund VJ. The predictive value of the preoperative Sinonasal Outcome Test-22 score in patients undergoing endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2015;125:1779-84.
85. Wang C, Lou H, Wang X, et al. Effect of budesonide transnasal nebulization in patients with eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol*.2015;135:922-9.e6.
86. Harvey RJ, Goddard JC, Wise SK, Schlosser RJ. Effects of endoscopic sinus surgery and delivery device on cadaver sinus irrigation. *Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2008;139:137-42.
87. Harvey RJ, Wallwork BD, Lund VJ. Antiinflammatory effects of macrolides: applications in chronic rhinosinusitis. *Immunol.Allergy. Clin North Am* 2009;29:689-703.
88. Snidvongs K, Pratt E, Chin D, Sacks R, Earls P, Harvey RJ. Corticosteroid nasal irrigations after endoscopic sinus surgery in the management of chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy. Rhinol*. 2012;2:415-21.
89. Snidvongs K, Kalish L, Sacks R, Sivasubramaniam R, Cope D, Harvey RJ. Sinus surgery and delivery method influence the effectiveness of topical corticosteroids for chronic rhinosinusitis: systematic review and meta-analysis. *American J of Rhinology. & Allergy*. 2013;27:221-33.
90. Mösges R, Bachert C, Rudack C, et al. Efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray in the treatment of chronic rhinosinusitis. *Adv Ther* 2011;28:238-49.
91. Parikh A, Scadding GK, Darby Y, Baker RC. Topical corticosteroids in chronic rhinosinusitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial using fluticasone propionate aqueous nasal spray. *Rhinology*. 2001;39:75-9.
92. 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, doubleblind, placebo controlled study of postoperative fluticasone propionate aqueous nasal spray. *Rhinology*. 2005;43:2-10.
93. Jorissen M, Bachert C. Effect of corticosteroids on wound healing after endoscopic sinus surgery. *Rhinology*. 2009;47:280-6.
94. Lund VJ, Mackay IS. Staging in rhinosinusitis. *Rhinology*. 1993;31:183-4.
95. Ehnhage A, Olsson P, Kolbeck KG, et al. Functional endoscopic sinus surgery improved asthma symptoms as well as PEF and olfaction in patients with nasal polyposis. *Allergy*. 2009;64:762-9.
96. Filiaci F, Passali D, Puxeddu R, Schrewelius C. A randomized controlled trial showing efficacy of once daily intranasal budesonide in nasal polyposis. *Rhinology*. 2000;38:185-90.
97. Holmstrom M, Holmström M. Clinical performance of fluticasone propionate nasal drops. *Allergy*. 1999;54:21-5.
98. Jankowski R, Schrewelius C, Bonfils P, et al. Efficacy and tolerability of budesonide aqueous nasal spray treatment in patients with nasal polyps. *Arch Otolaryngol. Head & Neck Surg*. 2001;127:447-52.
99. Jankowski R, Klossek JM, Attali V, Coste A, Serrano E. Long-term study of fluticasone propionate aqueous nasal spray in acute and maintenance therapy of nasal polyposis. *Allergy*. 2009;64:944-50.
100. Keith P, Nieminen J, Hollingworth K, Dolovich J. Efficacy and tolerability of fluticasone propionate nasal drops 400 microgram once daily compared with placebo for the treatment of bilateral polyposis in adults. *Clin Exp Allergy*. 2000;30:1460-8.

101. Lildholdt T, Rundcrantz H, Lindqvist N. Efficacy of topical corticosteroid powder for nasal polyps: a double-blind, placebo-controlled study of budesonide. *Clin Otolaryngol. Allied Sci* 1995;20:26-30.
102. Pentilla MA. Endoscopic findings after functional and radical sinus surgery: a prospective randomized study. *Am J Rhinol*.1994;8:71-6.
103. Small CB, Hern, Ez J, et al. Efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray in nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol*.2005;116:1275-81.
104. Stjärne P, Mösges R, Jorissen M, et al. A Randomized Controlled Trial of Mometasone Furoate Nasal Spray for the Treatment of Nasal Polyposis. *Arch Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2006;132:179-85.
105. Vento SI, Vento K, Blomgren K, Hytönen M, Simola M, Malmberg H. Prevention of relapses of nasal polyposis with intranasal triamcinolone acetonide after polyp surgery: a prospective double-blind, placebo-controlled, randomised study with a 9-month follow-up. *Clin Otolaryngol*. 2012;37:117-23.
106. Zhou B, He G, Liang J, et al. Mometasone furoate nasal spray in the treatment of nasal polyposis in Chinese patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Int Forum Allergy. Rhinol*. 2016;6:88-94.
107. Venkatesan N, Lavigne P, Lavigne F, Hamid Q. Effects of fluticasone furoate on clinical and immunological outcomes (IL-17) for patients with nasal polyposis naive to steroid treatment. *Annals of Otol, Rhin, and Laryngol*.2016;125:213-8.
108. Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, et al. Rhinosinusitis: Developing guidance for clinical trials. *Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2006;135:S31-80.
109. Holmberg K, Juliusson S, Balder B, Smith DL, Richards DH, Karlsson G. Fluticasone propionate aqueous nasal spray in the treatment of nasal polyposis. *Annals of allergy, asthma & immunology* 1997;78:270-6.
110. Aukema AA, Mulder PG, Fokkens WJ, et al. Treatment of nasal polyposis and chronic rhinosinusitis with fluticasone propionate nasal drops reduces need for sinus surgery. *J Allergy Clin Immunol*.2005;115:1017-23.
111. Dijkstra MD, Ebbens FA, Poulblon RM, Fokkens WJ. Fluticasone propionate aqueous nasal spray does not influence the recurrence rate of chronic rhinosinusitis and nasal polyps 1 year after functional endoscopic sinus surgery. *Clin Exp Allergy*. 2004;34:1395-400.
112. Lund VJ, Black JH, Szabo LZ, Schrewelius C, Akerlund A. Efficacy and tolerability of budesonide aqueous nasal spray in chronic rhinosinusitis patients. *Rhinology*. 2004;42:57-62.
113. Ruhno J, Andersson B, Denburg J, et al. A double-blind comparison of intranasal budesonide with placebo for nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol*.1990;86:946-53.
114. Stjärne P, Olsson P, Ålenius M. Use of Mometasone Furoate to Prevent Polyp Relapse After Endoscopic Sinus Surg. *Arch. Otolaryng Head & Neck Surg*.2009;135:296-302.
115. Ahmadi N, Snidvongs K, Kalish L, et al. Intranasal corticosteroids do not affect intraocular pressure or lens opacity: a systematic review of controlled trials. *Rhinology*. 2015;53:290-302.
116. Bross-Soriano D, Arrieta-Gómez JR, Prado-Calleros H. Infections after endoscopic polypectomy using nasal steroids. *Otolaryngology--Head & Neck Surg*. 2004;130:319-22.
117. Mostafa BE. Fluticasone propionate is associated with severe infection after endoscopic polypectomy. *Arch Otolaryngol. Head & Neck Surg*. 1996;122:729-31.
118. Kern RC, Stolovitzky JP, Silvers SL, et al. A phase 3 trial of mometasone furoate sinus implants for chronic sinusitis with recurrent nasal polyps. *Int Forum Allergy. & Rhinol*.2018;8:471-81.
119. Han JK, Forwith KD, Smith TL, et al. RESOLVE: a randomized, controlled, blinded study of bioabsorbable steroid-eluting sinus implants for in-office treatment of recurrent sinonasal polyposis. *Int Forum Allergy. & Rhinol*.2014;4:861-70.
120. Forwith KD, Han JK, Stolovitzky JP, et al. RESOLVE: bioabsorbable steroid-eluting sinus implants for in-office treatment of recurrent sinonasal polyposis after sinus surgery: 6-month outcomes from a randomized, controlled, blinded study. *Int Forum Allergy. & Rhinol*.2016;6:573-81.
121. Adriaensen G, Lim KH, Fokkens WJ. Safety and efficacy of a bioabsorbable fluticasone propionate-eluting sinus dressing in postoperative management of endoscopic sinus surgery: a randomized clinical trial. *Int Forum Allergy. Rhinol*. 2017;7:813-20.
122. Marple BF, Smith TL, Han JK, et al. Advance II: a prospective, randomized study assessing safety and efficacy of bioabsorbable steroid-releasing sinus implants. *Otolaryngol--Head & Neck Surg*.2012;146:1004-11.
123. Shen K-H, Wang Y-HY-P, Hsu T-W, Hsieh L-C, Sun F-J, Wang Y-HY-P. Differential effects of postoperative oral corticosteroid on eosinophilic vs. non-eosinophilic CRSwNP subtypes. *Am J Otolaryngol*. 2019;40:22-9.
124. Ecevit MC, Erdag TK, Dogan E, Sutay S. Effect of steroids for nasal polyposis surgery: a placebocontrolled, randomized, double-blind study. *Laryngoscope*. 2015;125:2041-5.
125. Dautremont JF, Mechor B, Rudmik L. The role of immediate postoperative systemic corticosteroids when utilizing a steroid-eluting spacer following sinus surgery. *Otolaryngology-- Head & Neck Surg*.2014;150:689-95.
126. Kirtsreesakul V, Wongsritrang K, Ruttanaphol S. Does oral prednisolone increase the efficacy of subsequent nasal steroids in treating nasal polyposis? *American J Rhinol & Allergy*.. 2012;26:455-62.
127. Vaidyanathan S, Barnes M, Williamson P, Hopkinson P, Donnan PT, Lipworth B. Treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis with oral steroids followed by topical steroids: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2011;154:293-302.
128. Hissaria P, Smith W, Wormald PJ, et al. Short course of systemic corticosteroids in sinonasal polyposis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial with evaluation of outcome measures. *J Allergy Clin Immunol*.2006;118:128-33.
129. Richards RN. Side effects of short-term oral corticosteroids. *J Cutan Med Surg*. 2008;12:77-81.
130. Normansell R, Kew KM, Mansour G. Different oral corticosteroid regimens for acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016, 10.1002/14651858.CD011801.pub2: Cd011801.
131. Walters JA, Tan DJ, White CJ, Wood-Baker R. Different durations of corticosteroid therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2018;3:CD006897-CD.
132. Hox V, Lourijsen E, Jordens A, et al. Benefits and harm of systemic steroids for short- and longterm use in rhinitis and rhinosinusitis: an EAACI position paper. *Clinical and Translational Allergy*. 2020;10:1.
133. Lane AP, Pine HS, Pillsbury 3rd HC. Allergy. testing and immunotherapy in an academic otolaryngology practice: a 20-year review. *Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2001;124:9-15.
134. Park JHH, Seidel DU, Bachert C, Dazert S, Kostev K. Medication use in patients with chronic rhinosinusitis in Germany - a large retrospective patient-based study. *Rhinology*. 2019;57:94-100.
135. Seresirikachorn K, Khattiyawittayakun L, Chitsuthipakorn W, Snidvongs K. Antihistamines for treating rhinosinusitis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled studies. *J Laryngol. Otol*. 2018;132:105-10.
136. Haye R, Aanesen JP, Burtin B, Donnelly F, Duby C. The effect of cetirizine on symptoms and signs of nasal polyposis. *J Laryngol. Otol*. 1998;112:1042-6.
137. Wentzel JL, Soler ZM, DeYoung K, Nguyen SA, Lohia S, Schlosser RJ. Leukotriene antagonists in nasal polyposis: a meta-analysis and systematic review. *American J of Rhinology. & Allergy*. 2013;27:482-9.
138. Pauli C, Fintelmann R, Klemens C, et al. Polyposis nasi--improvement in quality of life by the influence of leukotrien receptor antagonists. *Laryngorhinootologie* 2007;86:282-6.

139. Schaper C, Noga O, Koch B, et al. Antiinflammatory properties of montelukast, a leukotriene receptor antagonist in patients with asthma and nasal polyposis. *J Investig Allergol Clin Immunol.*2011;21:51-8.
140. Mostafa BE, Abdel Hay H, Mohammed HE, Yamani M. Role of leukotriene inhibitors in the postoperative management of nasal polyps. *ORL; J for oto-rhino-laryngology and its related specialties* 2005;67:148-53.
141. Stewart RA, Ram B, Hamilton G, Weiner J, Kane KJ. Montelukast as an adjunct to oral and inhaled steroid therapy in chronic nasal polyposis. *Otolaryngology--Head & Neck Surg.*2008;139:682-7.
142. Vuralkan E, Saka C, Akin I, et al. Comparison of montelukast and mometasone furoate in the prevention of recurrent nasal polyps. *Ther Adv Respir Dis* 2012;6:5-10.
143. Suri A, Gupta R, Gupta N, Kotwal S. Montelukast as an adjunct to treatment of chronic rhinosinusitis with polyposis: A prospective randomized controlled trial. *JK Science* 2015;17:92-5.
144. Van Gerven L, Langdon C, Cordero A, Cardelús S, Mullol J, Alobid I. Lack of long-term add-on effect by montelukast in postoperative chronic rhinosinusitis patients with nasal polyps. *The Laryngoscope.* 2018;128:1743-51.
145. Philip G, Hustad CM, Malice MP, et al. Analysis of behavior-related adverse experiences in clinical trials of montelukast. *J Allergy Clin Immunol.*2009;124:699-706.e8.
146. Philip G, Hustad C, Noonan G, et al. Reports of suicidality in clinical trials of montelukast. *J Allergy Clin Immunol.*2009;124:691-6.e6.
147. Law SWY, Wong AYS, Anand S, Wong ICK, Chan EW. Neuropsychiatric Events Associated with Leukotriene-Modifying Agents: A Systematic Review. *Drug Saf* 2018;41:253-65.
148. Haarman MG, van Hunsel F, de Vries TW. Adverse drug reactions of montelukast in children and adults. *Pharmacol Res Perspect* 2017;5.
149. Barnes ML, Bialosterski BT, Gray RD, Fardon TC, Lipworth BJ. Decongestant effects of nasal xylometazoline and mometasone furoate in persistent allergic rhinitis. *Rhinology.* 2005;43:291-5.
150. Graf P, Hallén H, Juto JE. Four-week use of oxymetazoline nasal spray (Nezeril) once daily at night induces rebound swelling and nasal hyperreactivity. *Acta Otolaryngol.* 1995;115:71-5.
151. Johansson L, Oberg D, Melén I, Bende M. Do topical nasal decongestants affect polyps? *Acta Otolaryngol.* 2006;126:288-90.
152. Kirtsreesakul V, Khanuengkitkong T, Ruttanaphol S. Does oxymetazoline increase the efficacy of nasal steroids in treating nasal polyposis? *American J Rhinol & Allergy.* 2016;30:195-200.
153. Baroody FM, Brown D, Gavanescu L, DeTineo M, Naclerio RM. Oxymetazoline adds to the effectiveness of fluticasone furoate in the treatment of perennial allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.*2011;127:927-34.
154. Meltzer EO, Bernstein DI, Prenner BM, Berger WE, Shekar T, Teper AA. Mometasone furoate nasal spray plus oxymetazoline nasal spray: short-term efficacy and safety in seasonal allergic rhinitis. *Am J Rhinol.Allergy.* 2013;27:102-8.
155. Humphreys MR, Grant D, McKean SA, Eng CY, Townend J, Evans AS. Xylometazoline hydrochloride 0.1 per cent versus physiological saline in nasal surgical aftercare: a randomised, single-blinded, comparative clinical trial. *J Laryngol. Otol.* 2009;123:85-90.
156. Friedman M, Vidyasagar R, Joseph N. A randomized, prospective, double-blind study on the efficacy of dead sea salt nasal irrigations. *Laryngoscope.* 2006;116:878-82.
157. Hauptman G, Ryan MW. The effect of saline solutions on nasal patency and mucociliary clearance in rhinosinusitis patients. *Otolaryngology--Head & Neck Surg.*2007;137:815-21.
158. Freeman SR, Sivayoham ES, Jepson K, de Carpentier J. A preliminary randomised controlled trial evaluating the efficacy of saline douching following endoscopic sinus surgery. *Clin Otolaryngol.* 2008;33:462-5.
159. Friedman M, Hamilton C, Samuelson CG, et al. Dead Sea salt irrigations vs saline irrigations with nasal steroids for symptomatic treatment of chronic rhinosinusitis: a randomized, prospective double-blind study. *Int Forum Allergy. & Rhinol.*2012;2:252-7.
160. Farag AA, Deal AM, McKinney KA, et al. Singleblind randomized controlled trial of surfactant vs hypertonic saline irrigation following endoscopic endonasal surgery. *Int Forum Allergy. & Rhinol.*2013;3:276-80.
161. Low TH, Woods CM, Ullah S, Carney AS. A double-blind randomized controlled trial of normal saline, lactated Ringer's, and hypertonic saline nasal irrigation solution after endoscopic sinus surgery. *American J Rhinol & Allergy.* 2014;28:225-31.
162. Macdonald KI, Wright ED, Sowerby LJ, et al. Squeeze bottle versus saline spray after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis: a pilot multicentre trial. *American J Rhinol & Allergy.* 2015;29:e13-7.
163. Giotakis AI, Karow EM, Scheithauer MO, Weber R, Riechelmann H. Saline irrigations following sinus surgery - a controlled, single blinded, randomized trial. *Rhinology.* 2016;54:302-10.
164. Nimsakul S, Ruxrungtham S, Chusakul S, Kanjanaumporn J, Aumjaturapat S, Snidvongs K. Does Heating up Saline for Nasal Irrigation Improve Mucociliary Function in Chronic Rhinosinusitis? *American J Rhinol & Allergy.* 2018;32:106-11.
165. Nikakhlagh S, Abshirini H, Lotfi M, Mohammadi SM, Saki N. A comparison between the effects of nasal lavage with hypertonic, isotonic and hypotonic saline solutions for the treatment of chronic sinusitis. *J of global pharma technology* 2016;8:68-73.
166. Mozzanica F, Preti A, Gera R, et al. Double-blind, randomised controlled trial on the efficacy of saline nasal irrigation with sodium hyaluronate after endoscopic sinus surgery. *J Laryngol. Otol.* 2019;133:300-8.
167. Casale M, Sabatino L, Frari V, et al. The potential role of hyaluronan in minimizing symptoms and preventing exacerbations of chronic rhinosinusitis. *American J Rhinol & Allergy.* 2014;28:345-8.
168. Macchi A, Terranova P, Digilio E, Castelnuovo P. Hyaluronan plus saline nasal washes in the treatment of rhino-sinus symptoms in patients undergoing functional endoscopic sinus surgery for rhino-sinus remodeling. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2013;26:137-45.
169. Lee VS, Humphreys IM, Purcell PL, Davis GE. Manuka honey sinus irrigation for the treatment of chronic rhinosinusitis: a randomized controlled trial. *Int Forum Allergy. & Rhinol.* 2017 Apr;7(4):365-372.
170. Hashemian F, Baghbanian N, Majd Z, Rouini MR, Jahanshahi J, Hashemian F. The effect of thyme honey nasal spray on chronic rhinosinusitis: a double-blind randomized controlled clinical trial. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2015;272:1429-35.
171. Tantilipikorn P, Tunsuriyawong P, Jareoncharsri P, et al. A randomized, prospective, double-blind study of the efficacy of dexamethasone nasal spray on the postoperative treatment of patients with chronic rhinosinusitis after endoscopic sinus surgery. *Chotmaihet thangphaet [J of the Medical Association of Thailand]* 2012;95:58-63.
172. Bachmann G, Hommel G, Michel O. Effect of irrigation of the nose with isotonic salt solution on adult patients with chronic paranasal sinus disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2000;257:537-41.
173. Taccariello M, Parikh A, Darby Y, Scadding G. Nasal douching as a valuable adjunct in the management of chronic rhinosinusitis. *Rhinology.* 1999;37:29-32.
174. Yu MS, Kim BH, Kang SH, Lim DJ. Low concentration hypochlorous acid nasal irrigation for chronic sinonasal symptoms: a prospective randomized placebo-controlled study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016;274:1527-33.
175. Liang KL, Su MC, Tseng HC, Jiang RS. Impact of pulsatile nasal irrigation on the prognosis of functional endoscopic sinus surgery. *J Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2008;37:148-53.
176. Ooi ML, Jothin A, Bennett C, et al. Manuka honey sinus irrigations in recalcitrant chronic rhinosinusitis: phase 1 randomized, singleblinded, placebo-controlled trial. *Int Forum Allergy. Rhinol.* 2019, 10.1002/alr.22423.



177. Heatley DG, McConnell KE, Kille TL, Leveson GE. Nasal irrigation for the alleviation of sinonasal symptoms. *Otolaryngology--Head & Neck Surg.*2001;125:44-8.
178. Pinto JM, Elwany S, Baroody FM, Naclerio RM. Effects of saline sprays on symptoms after endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol.*2006;20:191-6.
179. Jiang RS, Liang KL, Wu SH, Su MC, Chen WK, Lu FJ. Electrolyzed acid water nasal irrigation after functional endoscopic sinus surgery. *American J Rhinol & Allergy.*.2014;28:176-81.
180. Lin L, Tang X, Wei J, Dai F, Sun G. Xylitol nasal irrigation in the treatment of chronic rhinosinusitis. *Am J Otolaryngol.* 2017;38:383-9.
181. Weissman JD, Fernandez F, Hwang PH. Xylitol nasal irrigation in the management of chronic rhinosinusitis: a pilot study. *The Laryngoscope.* 2011;121:2468-72.
182. Passali D, Fiorella R, Camaioni A, et al. Glucan solution nasal spray vs saline in the treatment of chronic rhinosinusitis: a multi-centric double blind randomised clinical trial. *Clin Ter* 2007;158:139-45.
183. Pigret D, Jankowski R. Management of postethmoidectomy crust formation: randomized single-blind clinical trial comparing pressurized seawater versus antiseptic/mucolytic saline. *Rhinology.* 1996;34:38-40.
184. Culig J, Leppée M, Vceva A, Djanic D. Efficiency of hypertonic and isotonic seawater solutions in chronic rhinosinusitis. *Medicinski glasnik : official publication of the medical association of zenica-doboj canton, bosnia and herzegovina* 2010;7:116-23.
185. Cantone E, Castagna G, Sicignano S, et al. Impact of intranasal sodium hyaluronate on the short-term quality of life of patients undergoing functional endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy. & Rhinol.*2014;4:484-7.
186. Gelardi M, Passalacqua G, Fiorella ML, Quaranta N. Assessment of biofilm by nasal cytology in different forms of rhinitis and its functional correlations. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.*2013;45:25-9.
187. Fooanant S, Chaiyasate S, Roongrotwattanasiri K. Comparison on the efficacy of dexpanthenol in sea water and saline in postoperative endoscopic sinus surgery. *J Med Assoc Thai* 2008;91:1558-63.
188. Wormald PJ, Cain T, Oates L, Hawke L, Wong I. A comparative study of three methods of nasal irrigation. *Laryngoscope.* 2004;114:2224-7.
189. Salib RJ, Talpallikar S, Uppal S, Nair SB. A prospective randomised single-blinded clinical trial comparing the efficacy and tolerability of the nasal douching products Sterimar™ and Sinus Rinse™ following functional endoscopic sinus surgery. *Clin Otolaryngol.* 2013;38:297-305.
190. Turner JH, Wu J, Dorminy CA, Chandra RK. Safety and tolerability of surfactant nasal irrigation. *Int Forum Allergy. Rhinol.* 2017;7:809-12.
191. Cantone E, Iengo M. Effect of sodium hyaluronate added to topical corticosteroids in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *American J Rhinol & Allergy.*. 2016.
192. Jull AB, Cullum N, Dumville JC, Westby MJ, Deshpande S, Walker N. Honey as a topical treatment for wounds. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015, 10.1002/14651858.CD005083. pub4:Cd005083.
193. Henatsch D, Wesseling F, Kross KW, Stokroos RJ. Honey and beehive products in otorhinolaryngology: a narrative review. *Clin Otolaryngol.* 2016;41:519-31.
194. Mosges R, Shah-Hosseini K, Hucke HP, Joisten MJ. Dexpanthenol: an Overview of its Contribution to Symptom Relief in Acute Rhinitis Treated with Decongestant Nasal Sprays. *Adv Ther* 2017;1-9.
195. Kehrl W, Sonnemann U. [Dexpanthenol nasal spray as an effective therapeutic principle for treatment of rhinitis sicca anterior]. *Laryngorhinootologie* 1998;77:506-12.
196. Pique N, Gomez-Guillen MDC, Montero MP. Xyloglucan, a Plant Polymer with Barrier Protective Properties over the Mucous Membranes: An Overview. *Int J Mol Sci* 2018;19.
197. Ottaviano G, Marioni G, Staffieri C, et al. Effects of sulfurous, salty, bromic, iodid thermal water nasal irrigations in nonallergic chronic rhinosinusitis: a prospective, randomized, double-blind, clinical, and cytological study. *Am J Otolaryngol.* 2011;32:235-9.
198. Passali D, Lauriello M, Passali GC, et al. Clinical evaluation of the efficacy of Salsomaggiore (Italy) thermal water in the treatment of rhinosinusal pathologies. *Clin Ter* 2008;159:181-8.
199. Passali FM, Crisanti A, Passali GC, et al. Efficacy of inhalation therapy with water of Salsomaggiore (Italy) in chronic and recurrent nasosinusal inflammation treatment. *Clin Ter* 2008;159:175-80.
200. Stevens WW, Peters AT, Hirsch AG, et al. Clinical Characteristics of Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps, Asthma, and Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *J Allergy Clin Immunol.*Pract 2017;5:1061-70.e3.
201. Kowalski ML, Agache I, Bavbek S, et al. Diagnosis and management of NSAID-Exacerbated Respiratory Disease (N-ERD)-a EAACI position paper. *Allergy.* 2019;74:28-39.
202. Pleskow WW, Stevenson DD, Mathison DA, Simon RA, Schatz M, Zeiger RS. Aspirin desensitization in aspirin-sensitive asthmatic patients: clinical manifestations and characterization of the refractory period. *J Allergy Clin Immunol.*1982;69:11-9.
203. White AA, Stevenson DD. Aspirin desensitization in aspirin-exacerbated respiratory disease. *Immunol.Allergy. Clin North Am* 2013;33:211-22.
204. Mortazavi N, Esmaeilzadeh H, Abbasnazari M, et al. Clinical and immunological efficacy of aspirin desensitization in nasal polyp patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Iranian J of Pharmaceutical Research.* 2017;16:1639-47.
205. Esmaeilzadeh H, Nabavi M, Aryan Z, et al. Aspirin desensitization for patients with aspirinexacerbated respiratory disease: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Clin Immunol.*2015;160:349-57.
206. Świerczyńska-Krępa M, Sanak M, Bochenek G, et al. Aspirin desensitization in patients with aspirin-induced and aspirin-tolerant asthma: a double-blind study. *J Allergy Clin Immunol.*2014;134:883-90.
207. Fruth K, Pogorzelski B, Schmidtman I, et al. Lowdose aspirin desensitization in individuals with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Allergy.* 2013;68:659-65.
208. Patriarca G, Bellioni P, Nucera E, et al. Intranasal treatment with lysine acetylsalicylate in patients with nasal polyposis. *Ann Allergy.* 1991;67:588-92.
209. Scadding GK, Hassab M, Darby YC, Lund VJ, Freedman A. Intranasal lysine aspirin in recurrent nasal polyposis. *Clin Otolaryngol. Allied Sci* 1995;20:561-3.
210. Ogata N, Darby Y, Scadding G. Intranasal lysineaspirin administration decreases polyp volume in patients with aspirin-intolerant asthma. *J Laryngol. Otol.* .2007;121:1156-60.
211. Parikh AA, Scadding GK. Intranasal lysine-aspirin in aspirin-sensitive nasal polyposis: a controlled trial. *Laryngoscope.* 2005;115:1385-90.
212. Schneider TR, Johns CB, Palumbo ML, Murphy KC, Cahill KN, Laidlaw TM. Dietary Fatty Acid Modification for the Treatment of Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease: A Prospective Pilot Trial. *J Allergy Clin Immunol. Pract.* 2018;6:825-31.
213. Ponikau JU, Sherris DA, Kern EB, et al. The diagnosis and incidence of allergic fungal sinusitis. *Mayo Clin Proc* 1999;74:877-84.
214. Lackner A, Stammberger H, Buzina W, et al. Fungi: a normal content of human nasal mucus. *Am J Rhinol.*2005;19:125-9.
215. Hoggard M, Zoing M, Biswas K, Taylor MW, Douglas RG. The sinonasal mycobiota in chronic rhinosinusitis and control patients. *Rhinology.* 2019;57:190-9.
216. Fokkens W, Lund V, Bachert C, et al. EAACI position paper on rhinosinusitis and nasal polyps executive summary. *Allergy.* 2005;60:583-601.
217. Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, et al. Rhinosinusitis: establishing definitions for clinical research and patient care. *J Allergy Clin Immunol.*2004;114:155-212.

218. Head K, Sharp S, Chong LY, Hopkins C, Philpott C. Topical and systemic antifungal therapy for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;9:CD012453.
219. Hashemian F, Hashemian F, Molaali N, Rouini M, Roohi E, Torabian S. Clinical effects of topical antifungal therapy in chronic rhinosinusitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intranasal fluconazole. *EXCLI J* 2016;15:95-102.
220. Weschta M, Rimek D, Formanek M, Polzehl D, Podbielski A, Riechelmann H. Topical antifungal treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a randomized, double-blind clinical trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113:1122-8.
221. Ponikau JU, Sherris DA, Weaver A, Kita H. Treatment of chronic rhinosinusitis with intranasal amphotericin B: a randomized, placebo-controlled, double-blind pilot trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:125-31.
222. Ebbens FA, Scadding GK, Badia L, et al. Amphotericin B nasal lavages: not a solution for patients with chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118:1149-56.
223. Liang KL, Su MC, Shiao JY, et al. Amphotericin B irrigation for the treatment of chronic rhinosinusitis without nasal polyps: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Am J Rhinol.* 2008;22:52-8.
224. Gerlinger I, Fittler A, Fonai F, Patzko A, Mayer A, Botz L. Postoperative application of amphotericin B nasal spray in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis, with a review of the antifungal therapy. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2009;266:847-55.
225. Jiang RS, Hsu SH, Liang KL. Amphotericin B nasal irrigation as an adjuvant therapy after functional endoscopic sinus surgery. *American J Rhinol & Allergy.* 2015;29:435-40.
226. Yousefi J, Akhavan A, Hoseini-Motlagh R, Banaei-Boroujeni S, Panahi Y, Khosravi MH. Effect of Amphotericin B on Treatment of Chronic Rhinosinusitis: A Double-blind Randomized Clinical Trial. *Razavi International J of Medicine* 2017;5:e64550.
227. Jiang RS, Twu CW, Liang KL. Efficacy of nasal irrigation with 200 mug/mL amphotericin B after functional endoscopic sinus surgery: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Int Forum Allergy. Rhinol.* 2018;8:41-8.
228. Zhang N, Holtappels G, Gevaert P, et al. Mucosal tissue polyclonal IgE is functional in response to allergen and SEB. *Allergy.* 2011;66:141-8.
229. Gevaert P, Calus L, Van Zele T, et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. *The J Allergy Clin Immunol.* 2013;131:110-6.e1.
230. Pinto JM, Mehta N, DiTineo M, Wang J, Baroody FM, Naclerio RM. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of anti-IgE for chronic rhinosinusitis. *Rhinology.* 2010;48:318-24.
231. MacGlashan DW, Jr., Bochner BS, Adelman DC, et al. Down-regulation of Fc(epsilon)RI expression on human basophils during in vivo treatment of atopic patients with anti-IgE antibody. *J Immunol.* 1997;158:1438-45.
232. Presta LG, Lahr SJ, Shields RL, et al. Humanization of an antibody directed against IgE. *J Immunol.* 1993;151:2623-32.
233. Di Bona D, Fiorino I, Taurino M, et al. Long-term "real-life" safety of omalizumab in patients with severe uncontrolled asthma: A nine-year study. *Respir Med* 2017;130:55-60.
234. Oblitas CM, Galeano-Valle F, Vela-De La Cruz L, Del Toro-Cervera J, Demelo-Rodriguez P. Omalizumab as a Provoking Factor for Venous Thromboembolism. *Drug Target Insights* 2019;13:1177392819861987.
235. Denburg JA, Sehmi R, Upham J. Regulation of IL-5 receptor on eosinophil progenitors in allergic inflammation: role of retinoic acid. *Int Arch Allergy. Immunol.* 2001;124:246-8.
236. Sahlstrand-Johnson P, Ohlsson B, Von Buchwald C, Jannert M, Ahlner-Elmqvist M. A multi-centre study on quality of life and absenteeism in patients with CRS referred for endoscopic surgery. *Rhinology.* 2011;49:420-8.
237. Bachert C, Wagenmann M, Hauser U, Rudack C. IL-5 synthesis is upregulated in human nasal polyp tissue. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;99:837-42.
238. Bachert C, Sousa AR, Lund VJ, et al. Reduced need for surgery in severe nasal polyposis with mepolizumab: Randomized trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140:1024-31.e14.
239. Gevaert P, Van Bruaene N, Cattaert T, et al. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. *The J Allergy Clin Immunol.* 2011;128:988-9.
240. Gevaert P, Lang-Loidolt D, Lackner A, et al. Nasal IL-5 levels determine the response to anti-IL-5 treatment in patients with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118:1133-41.
241. Leung E, Al Efraij K, FitzGerald J. The safety of mepolizumab for the treatment of asthma. *Expert Opin Drug Saf* 2017;16:397-404.
242. Mitchell P, Leigh R. A drug safety review of treating eosinophilic asthma with monoclonal antibodies. *Expert Opin Drug Saf.* 2019, 10.1080/14740338.2019.1675634:1-10.
243. Tsetos N, Goudakos JK, Daskalakis D, Konstantinidis I, Markou K. Monoclonal antibodies for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: a systematic review. *Rhinology.* 2018;56:11-21.
244. Kang EG, Narayana PK, Pouliquen IJ, Lopez MC, Ferreira-Cornwell MC, Getsy JA. Efficacy and safety of mepolizumab administered subcutaneously for moderate to severe atopic dermatitis. *Allergy.* 2019, 10.1111/all.14050.
245. Fokkens WJ, Lund V, Bachert C, et al. EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma. *Allergy.* 2019;74:2312-9.
246. Bagnasco D, Ferrando M, Varricchi G, Passalacqua G, Canonica GW. A Critical Evaluation of Anti-IL-13 and Anti-IL-4 Strategies in Severe Asthma. *Int Arch Allergy. Immunol.* 2016;170:122-31.
247. Bachert C, Mannent L, Naclerio RM, et al. Effect of Subcutaneous Dupilumab on Nasal Polyp Burden in Patients With Chronic Sinusitis and Nasal Polyposis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;315:469-79.
248. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, 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. *Lancet* 2019;394:1638-50.
249. Wenzel S, Ford L, Pearlman D, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med* 2013;368:2455-66.
250. Laidlaw TM, Mullol J, Fan C, et al. Dupilumab improves nasal polyp burden and asthma control in patients with CRSwNP and AERD. *J Allergy Clin Immunol. Pract* 2019;7:2462-5.e1.
251. Bachert C, Zinreich SJ, Hellings PW, et al. Dupilumab reduces opacification across all sinuses and related symptoms in patients with CRSwNP. *Rhinology.* 2019, 10.4193/Rhin18.282.
252. Bachert C, Hellings PW, Mullol J, et al. Dupilumab improves health-related quality of life in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Allergy.* 2019, 10.1111/all.13984.
253. Bachert C, Hellings PW, Mullol J, et al. Dupilumab improves patient-reported outcomes in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps and comorbid asthma. *J Allergy Clin Immunol. Pract* 2019;7:2447-9.e2.
254. Akinlade B, Guttman-Yassky E, de Bruin-Weller M, et al. Conjunctivitis in dupilumab clinical trials. *Br J Dermatol* 2019;181:459-73.
255. Psaltis AJ, Wormald PJ. Therapy of Sinonasal Microbiome in CRS: A Critical Approach. *Curr Allergy. Asthma Rep* 2017;17:59.
256. Cervin AU. The Potential for Topical Probiotic Treatment of Chronic Rhinosinusitis, a Personal Perspective. *Front Cell Infect Microbiol* 2017;7:530.
257. Mukerji SS, Pynnonen MA, Kim HM, Singer A, Tabor M, Terrell JE. Probiotics as adjunctive treatment for chronic rhinosinusitis: a randomized controlled trial. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2009;140:202-8.
258. Martensson A, Abolhalaj M, Lindstedt M, et al. Clinical efficacy of a topical lactic acid bacterial microbiome in chronic rhinosinusitis: a randomized controlled trial. *Laryngoscope. Investigative otolaryngology* 2017;2:410-6.

259. Poole P, Chong J, Cates CJ. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015, 10.1002/14651858.CD001287.pub5: Cd001287.
260. Tarrant BJ, Le Maitre C, Romero L, et al. Mucoactive agents for chronic, non-cystic fibrosis lung disease: A systematic review and metaanalysis. *Respirology*. 2017;22:1084-92.
261. Majima Y, Kurono Y, Hirakawa K, et al. Efficacy of combined treatment with S-carboxymethylcysteine (carbocisteine) and clarithromycin in chronic rhinosinusitis patients without nasal polyp or with small nasal polyp. *Auris Nasus Larynx*. 2012;39:38-47.
262. Hoza J, Salzman R, Starek I, Schalek P, Kellnerova R. Efficacy and safety of erdosteine in the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis - a pilot study. *Rhinology*. 2013;51:323-7.
263. Dal Negro RW. Erdosteine: antitussive and antiinflammatory effects. *Lung*. 2008;186 Suppl 1:S70-3.
264. Rezaeian A, Amoushahi Khouzani S. Effect of *Nigella sativa* Nasal Spray on the Treatment of Chronic Rhinosinusitis Without a Nasal Polyp. *Allergy and Rhinology*. 2018;9.
265. Anushiravani M, Bakhsheae M, Taghipour A, Mehri MR. Comparison of the therapeutic effect of the Persian Medicine Protocol with the common treatment of chronic rhinosinusitis: a randomized clinical trial. *Electronic Physician [Electronic Resource]* 2018;10:7017-27.
266. Vazifehkah S, Shams-Ardekani MR, Kamalinejad M, et al. Evaluation of a novel natural drop for treatment of chronic rhinosinusitis without nasal polyps: a single blind randomized trial. *Int Forum Allergy. & Rhinol*. 2016;6:943-9.
267. Madani AA, Azadbakht M, Kosarian M, Rabie P, Khalilian AR. *Origanum vulgare* inhaler in the treatment of chronic rhinosinusitis, a double blind placebo controlled randomized clinical trial. *International J of biology and biotechnology* 2006;3:547-50.
268. Palm J, Steiner I, Abramov-Sommariva D, et al. Assessment of efficacy and safety of the herbal medicinal product BNO 1016 in chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 2017;55:142-51.
269. Jund R, Mondigler M, Steindl H, Stammer H, Stierna P, Bachert C. Clinical efficacy of a dry extract of five herbal drugs in acute viral rhinosinusitis. *Rhinology*. 2012;50:417-26.
270. Witt C, Keil T, Selim D, et al. Outcome and costs of homeopathic and conventional treatment strategies: a comparative cohort study in patients with chronic disorders. *Complement Ther Med* 2005;13:79-86.
271. Liang KL, Su YC, Tsai CC, Lin JS, Jiang RS, Su MC. Postoperative care with Chinese herbal medicine or amoxicillin after functional endoscopic sinus surgery: a randomized, double-blind, placebocontrolled study. *American J Rhinol & Allergy*. 2011;25:170-5.
272. Stavem K, Røssberg E, Larsson PG. Health-related quality of life in a trial of acupuncture, sham acupuncture and conventional treatment for chronic sinusitis. *BMC Res Notes* 2008;1:37-.
273. Rossberg E, Larsson PG, Birkeflet O, Söholt LE, Stavem K. Comparison of traditional Chinese acupuncture, minimal acupuncture at nonacupoints and conventional treatment for chronic sinusitis. *Complement Ther Med*. 2005;13:4-10.
274. Rössberg E, Larsson PG, Birkeflet O, Söholt LE, Stavem K. Comparison of traditional Chinese acupuncture, minimal acupuncture at non-acupoints and conventional treatment for chronic sinusitis. *Complement Ther Med*. 2005;13:4-10.
275. Liu SH, Chuang WC, Lam W, Jiang Z, Cheng YC. Safety surveillance of traditional Chinese medicine: current and future. *Drug Saf* .2015;38:117-28.
276. Chan MWC, Wu XY, Wu JCY, Wong SYS, Chung VCH. Safety of Acupuncture: Overview of Systematic Reviews. *Sci Rep* 2017;7:3369.
277. Miyake MM, Nocera A, Levesque P, et al. Doubleblind placebo-controlled randomized clinical trial of verapamil for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140:271-3.
278. Kroflic B, Coer A, Baudoin T, Kalogjera L. Topical furosemide versus oral steroid in preoperative management of nasal polyposis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2006;263:767-71.
279. Passàli D, Bernstein JM, Passali FM, Damiani V, Passàli GC, Bellussi L. Treatment of recurrent chronic hyperplastic sinusitis with nasal polyposis. *Arch Otolaryngol. Head & Neck Surg*. 2003;129:656-9.
280. Passàli D, Mezzedimi C, Passàli GC, et al. Efficacy of inhalation form of furosemide to prevent postsurgical relapses of rhinosinusal polyposis. *ORL J Otorhinolaryngol. Relat Spec*. 2000;62:307-10.
281. Filiaci F, Zambetti G, Luce M, Ciofalo A. Local treatment of nasal polyposis with capsaicin: preliminary findings. *Allergol Immunopathol. (Madr)* 1996;24:13-8.
282. Zheng C, Wang Z, Lacroix JS. Effect of intranasal treatment with capsaicin on the recurrence of polyps after polypectomy and ethmoidectomy. *Acta Otolaryngol*. 2000;120:62-6.
283. Gevorgyan A, Segboer C, Gorissen R, van Drunen CM, Fokkens W. Capsaicin for non-allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015, 10.1002/14651858.CD010591.pub2: Cd010591.
284. Katle EJ, Hatlebakk JG, Grimstad T, Kvaloy JT, Steinsvag SK. Gastro-oesophageal reflux in patients with chronic rhino-sinusitis investigated with multichannel impedance - pH monitoring. *Rhinology*. 2017;55:27-33.
285. Leason SR, Barham HP, Oakley G, et al. Association of gastro-oesophageal reflux and chronic rhinosinusitis: systematic review and meta-analysis. *Rhinology*. 2017;55:3-16.
286. Sella GCP, Tamashiro E, Anselmo-Lima WT, Valera FCP. Relation between chronic rhinosinusitis and gastroesophageal reflux in adults: systematic review. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia* 2017;83:356-63.
287. Anzic SA, Turkalj M, Zupan A, Labor M, Plavec D, Baudoin T. Eight weeks of omeprazole 20 mg significantly reduces both laryngopharyngeal reflux and comorbid chronic rhinosinusitis signs and symptoms: Randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Otolaryngol*. 2018;43:496-501.
288. Xie Y, Bowe B, Li T, Xian H, Yan Y, Al-Aly Z. Risk of death among users of Proton Pump Inhibitors: a longitudinal observational cohort study of United States veterans. *BMJ Open*. 2017;7:e015735.
289. Shiraev TP, Bullen A. Proton Pump Inhibitors and Cardiovascular Events: A Systematic Review. *Heart Lung Circ*. 2018;27:443-50.
290. Meng Q, Li P, Li Y, et al. Broncho-vaxom alleviates persistent allergic rhinitis in patients by improving Th1/Th2 cytokine balance of nasal mucosa. *Rhinology*. 2019, 10.4193/Rhin19.161.
291. Kearney SC, Dziekiewicz M, Feleszko W. Immunoregulatory and immunostimulatory responses of bacterial lysates in respiratory infections and asthma. *Ann Allergy. Asthma Immunol*. 2015;114:364-9.
292. Yin J, Xu B, Zeng X, Shen K. Broncho-Vaxom in pediatric recurrent respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol* 2018;54:198-209.
293. Triantafillou V, Workman AD, Patel NN, et al. Broncho-Vaxom (OM-85 BV) soluble components stimulate sinonasal innate immunity. *Int Forum Allergy. & Rhinol*. 2019;9:370-7.
294. Heintz B, Schlechter WW, Kirsten R, Nelson K. Clinical efficacy of Broncho-Vaxom in adult patients with chronic purulent sinusitis--a multicentric, placebo-controlled, double-blind study. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1989;27:530-4.
295. Matsumura Y, Ananthaswamy HN. Toxic effects of ultraviolet radiation on the skin. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004;195:298-308.
296. Dulguerov N, Guin, N., et al. Rhinophototherapy in chronic rhinosinusitis: a double blind randomized placebo-controlled trial. *Rhinology*. 2017;55:106-12.

297. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*. 2012;50:1-12.
298. Koreck AI, Csoma Z, Bodai L, et al. Rhinophototherapy: a new therapeutic tool for the management of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:541-7.
299. Kemeny L, Koreck A. Ultraviolet light phototherapy for allergic rhinitis. *J Photochem Photobiol B* 2007;87:58-65.
300. Kiricsi Á, Tiszlavicz L, Rázga Z, et al. Prospective, multicenter, randomized clinical study to evaluate the clinical efficacy and tolerability of long term mixed ultraviolet and visible light phototherapy in eosinophil nasal polyps. *J of photochemistry and photobiology B, biology* 2017;176:118-23.
301. van Agthoven M, Fokkens WJ, van de Merwe JP, Marijke van Bolhuis E, Uyl-de Groot CA, Busschbach JJ. Quality of life of patients with refractory chronic rhinosinusitis: effects of filgrastim treatment. *Am J Rhinol*. 2001;15:231-7.
302. Ludwig M, Enzenhofer E, Schneider S, et al. Efficacy of a carrageenan nasal spray in patients with common cold: a randomized controlled trial. *Respir Res*. 2013;14:124.
303. Fazekas T, Eickhoff P, Pruckner N, et al. Lessons learned from a double-blind randomised placebo-controlled study with a iota-carrageenan nasal spray as medical device in children with acute symptoms of common cold. *BMC Complement Altern Med* 2012;12:147.
304. Eccles R, Winther B, Johnston SL, Robinson P, Trampisch M, Koelsch S. Efficacy and safety of iota-carrageenan nasal spray versus placebo in early treatment of the common cold in adults: the ICICC trial. *Respir Res*. 2015;16:121.
305. Eccles R, Meier C, Jawad M, Weinmüller R, Grassauer A, Prieschl-Grassauer E. Efficacy and safety of an antiviral Iota-Carrageenan nasal spray: a randomized, double-blind, placebo-controlled exploratory study in volunteers with early symptoms of the common cold. *Respir Res*. 2010;11:108.
306. Scott JR, Krishnan R, Rotenberg BW, Sowerby LJ. The effectiveness of topical colloidal silver in recalcitrant chronic rhinosinusitis: a randomized crossover control trial. *Le J d'otorhinolaryngologie et de chirurgie cervico-faciale [J of otolaryngology - head & neck surgery]* 2017;46:64.
307. DeYoung K, Wentzel JL, Schlosser RJ, Nguyen SA, Soler ZM. Systematic review of immunotherapy for chronic rhinosinusitis. *American J of Rhinology. & Allergy*. 2014;28:145-50.
308. Bachert C, Zhang L, Gevaert P. Current and future treatment options for adult chronic rhinosinusitis: Focus on nasal polyposis. *The J Allergy Clin Immunol*. 2015;136:1431-40.
309. Sel S, Wegmann M, Dicke T, et al. Effective prevention and therapy of experimental allergic asthma using a GATA-3-specific DNzyme. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121:910-6.e5.
310. Krug N, Hohlfeld JM, Kirsten AM, et al. Allergen-induced asthmatic responses modified by a GATA3-specific DNzyme. *N Engl J Med* 2015;372:1987-95.
311. Garn H, Renz H. GATA-3-specific DNzyme - A novel approach for stratified asthma therapy. *Eur J Immunol*. 2017;47:22-30.
312. Greulich T, Hohlfeld JM, Neuser P, et al. A GATA3-specific DNzyme attenuates sputum eosinophilia in eosinophilic COPD patients: a feasibility randomized clinical trial. *Respir Res*. 2018;19:55.
313. Fuhst R, Runge F, Buschmann J, et al. Toxicity profile of the GATA-3-specific DNzyme hgd40 after inhalation exposure. *Pulm Pharmacol Ther* 2013;26:281-9.
314. Legrand F, Cao Y, Wechsler JB, et al. Sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin (Siglec) 8 in patients with eosinophilic disorders: Receptor expression and targeting using chimeric antibodies. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143:2227-37.e10.
315. Kano G, Bochner BS, Zimmermann N. Regulation of Siglec-8-induced intracellular reactive oxygen species production and eosinophil cell death by Src family kinases. *Immunobiology* 2017;222:343-9.
316. Catley MC, Coote J, Bari M, Tomlinson KL. Monoclonal antibodies for the treatment of asthma. *Pharmacol Ther* 2011;132:333-51.
317. Baatjes AJ, Smith SG, Dua B, Watson R, Gauvreau GM, O'Byrne PM. Treatment with anti-OX40L or anti-TSLP does not alter the frequency of T regulatory cells in allergic asthmatics. *Allergy*. 2015;70:1505-8.
318. Gauvreau GM, Boulet LP, Cockcroft DW, et al. OX40L blockade and allergen-induced airway responses in subjects with mild asthma. *Clinical and experimental allergy : J of the British Society for Allergy. and Clinical Immunology* 2014;44:29-37.
319. Michel O, Dinh PH, Doyen V, Corazza F. Anti-TNF inhibits the airways neutrophilic inflammation induced by inhaled endotoxin in human. *BMC Pharmacol Toxicol* 2014;15:60.
320. Antoniu SA, Mihaltan F, Ulmeanu R. Anti-TNF-alpha therapies in chronic obstructive pulmonary diseases. *Expert Opin Investig Drugs* 2008;17:1203-11.
321. Cazzola M, Polosa R. Anti-TNF-alpha and Th1 cytokine-directed therapies for the treatment of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2006;6:43-50.
322. Antoniu SA. Infliximab for chronic obstructive pulmonary disease: towards a more specific inflammation targeting? *Expert Opin Investig Drugs* 2006;15:181-4.
323. Winthrop KL. Risk and prevention of tuberculosis and other serious opportunistic infections associated with the inhibition of tumor necrosis factor. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;2:602-10.
324. Golebski K, Ros XR, Nagasawa M, et al. IL-1beta, IL-23, and TGF-beta drive plasticity of human ILC2s towards IL-17-producing ILCs in nasal inflammation. *Nat Commun*. 2019;10:2162.
325. Nirula A, Nilsen J, Klekotka P, et al. Effect of IL-17 receptor A blockade with brodalumab in inflammatory diseases. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55:ii43-ii55.
326. Busse WW, Holgate S, Kerwin E, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab, a human anti-IL-17 receptor monoclonal antibody, in moderate to severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:1294-302.
327. Nair P, Aziz-Ur-Rehman A, Radford K. Therapeutic implications of 'neutrophilic asthma'. *Curr Opin Pulm Med*. 2015;21:33-8.
328. Nair P, Gaga M, Zervas E, et al. Safety and efficacy of a CXCR2 antagonist in patients with severe asthma and sputum neutrophils: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Clin Exp Allergy*. 2012;42:1097-103.
329. O'Byrne PM, Metev H, Puu M, et al. Efficacy and safety of a CXCR2 antagonist, AZD5069, in patients with uncontrolled persistent asthma: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2016;4:797-806.
330. Panousis C, Dhagat U, Edwards KM, et al. CSL311, a novel, potent, therapeutic monoclonal antibody for the treatment of diseases mediated by the common beta chain of the IL-3, GM-CSF and IL-5 receptors. *MABS* 2016;8:436-53.
331. Mitchell PD, El-Gammal AI, O'Byrne PM. Emerging monoclonal antibodies as targeted innovative therapeutic approaches to asthma. *Clin Pharmacol Ther* 2016;99:38-48.
332. Golebski K, van Tongeren J, van Egmond D, de Groot EJ, Fokkens WJ, van Drunen CM. Specific Induction of TSLP by the Viral RNA Analogue Poly(I:C) in Primary Epithelial Cells Derived from Nasal Polyps. *PLoS One* 2016;11:e0152808.
333. Nagarkar DR, Puposki JA, Tan BK, et al. Thymic stromal lymphopoietin activity is increased in nasal polyps of patients with chronic rhinosinusitis. *The J Allergy Clin Immunol*. 2013;132:593-600.e12.
334. Gauvreau GM, O'Byrne PM, Boulet LP, et al. Effects of an anti-TSLP antibody on allergen-induced asthmatic responses. *N Engl J Med* 2014;370:2102-10.
335. Shin HW, Kim DK, Park MH, et al. IL-25 as a novel therapeutic target in nasal polyps of patients with chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:1476-85.e7.
336. Lan F, Zhang N, Holtappels G, et al. *Staphylococcus aureus* Induces a Mucosal Type 2 Immune Response via Epithelial Cell-derived Cytokines. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:452-63.

337. Teufelberger AR, Nordengrun M, Braun H, et al. The IL-33/ST2 axis is crucial in type 2 airway responses induced by *Staphylococcus aureus*-derived serine protease-like protein D. *The J Allergy Clin Immunol*.2018;141:549-59.e7.
338. Ishinaga H, Kitano M, Toda M, et al. Interleukin-33 induces mucin gene expression and goblet cell hyperplasia in human nasal epithelial cells. *Cytokine*. 2017;90:60-5.
339. Poposki JA, Klingler AI, Tan BK, et al. Group 2 innate lymphoid cells are elevated and activated in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Immunity, inflammation and disease*. 2017;5:233-43.
340. Mjosberg J, Bernink J, Golebski K, et al. The transcription factor GATA3 is essential for the function of human type 2 innate lymphoid cells. *Immunity* 2012;37:649-59.
341. Van Crombruggen K, Taveirne S, Holtappels G, Leclercq G, Bachert C. Innate lymphoid cells in the upper airways: importance of CD117 and IL-1RI expression. *Eur Respir J*. 2018;52.
342. Krysko O, Teufelberger A, Nevel SV, Krysko DV, Bachert C. Protease/antiprotease network in allergy: The role of *Staphylococcus aureus* protease-like proteins. *Allergy*. 2019, <https://dx.doi.org/10.1111/all.13783>.
343. Venkataramani S, Low S, Weigle B, et al. Design and characterization of Zweimab and Doppelmab, high affinity dual antagonistic anti-TSLP/IL13 bispecific antibodies. *Biochem Biophys Res Commun* 2018;504:19-24.
344. Bikker A, Hack CE, Lafaber FP, van Roon JA. Interleukin-7: a key mediator in T cell-driven autoimmunity, inflammation, and tissue destruction. *Curr Pharm Des* 2012;18:2347-56.
345. Nagasawa M, Heesters BA, Kradolfer CMA, et al. KLRG1 and Nkp46 discriminate subpopulations of human CD117+CRTH2- ILCs biased toward ILC2 or ILC3. *The J of Experimental Medicine*. 2019;216:1762-76.
346. Liu W, Putnam AL, Xu-Yu Z, et al. CD127 expression inversely correlates with FoxP3 and suppressive function of human CD4+ T reg cells. *J Exp Med*. 2006;203:1701-11.
347. Belarif L, Mary C, Jacquemont L, et al. IL-7 receptor blockade blunts antigen-specific memory T cell responses and chronic inflammation in primates. *Nat Commun*. 2018;9:4483.
348. He R, Geha RS. Thymic stromal lymphopoietin. *Ann NY Acad Sci*. 2010;1183:13-24.
349. Krabbendam L, Bal SM, Spits H, Golebski K. New insights into the function, development, and plasticity of type 2 innate lymphoid cells. *Immunol.Rev*. 2018;286:74-85.
350. Ellis J, van Maurik A, Fortunato L, et al. Anti-IL-7 receptor  $\alpha$  monoclonal antibody (GSK2618960) in healthy subjects – a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85:304-15.
351. Ricciotti E, FitzGerald GA. Prostaglandins and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31:986-1000.
352. Barnes PJ. Cellular and molecular mechanisms of asthma and COPD. *Clin Sci (Lond)* 2017;131:1541-58.
353. Mjosberg JM, Trifari S, Crellin NK, et al. Human IL-25- and IL-33-responsive type 2 innate lymphoid cells are defined by expression of CRTH2 and CD161. *Nat Immunol*. 2011;12:1055-62.
354. Diamant Z, Aalders W, Parulekar A, Bjermer L, Hanania NA. Targeting lipid mediators in asthma: time for reappraisal. *Curr Opin Pulm Med*. 2019;25:121-7.
355. Roth-Walter F, Adcock IM, Benito-Villalvilla C, et al. Comparing biologicals and small molecule drug therapies for chronic respiratory diseases: An EAACI Taskforce on Immunopharmacology position paper. *Allergy*. 2019;74:432-48.
356. Ratner P, Andrews CP, Hampel FC, et al. Efficacy and safety of setipiprant in seasonal allergic rhinitis: results from Phase 2 and Phase 3 randomized, double-blind, placebo- and activeresferenced studies. *Allergy, asthma, and clinical immunology : official J of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology* 2017;13:18-.
357. Diamant Z, Sidharta PN, Singh D, et al. Setipiprant, a selective CRTH2 antagonist, reduces allergen-induced airway responses in allergic asthmatics. *Clin Exp Allergy*. 2014;44:1044-52.
358. Singh D, Cadden P, Hunter M, et al. Inhibition of the asthmatic allergen challenge response by the CRTH2 antagonist OC000459. *Eur Respir J*. 2013;41:46-52.
359. Barnes N, Pavord I, Chuchalin A, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the CRTH2 antagonist OC000459 in moderate persistent asthma. *Clin Exp Allergy*. 2012;42:38-48.
360. Hall IP, Fowler AV, Gupta A, et al. Efficacy of BI 671800, an oral CRTH2 antagonist, in poorly controlled asthma as sole controller and in the presence of inhaled corticosteroid treatment. *Pulm Pharmacol Ther* 2015;32:37-44.
361. Erpenbeck VJ, Popov TA, Miller D, et al. The oral CRTH2 antagonist QAW039 (fevipiprant): A phase II study in uncontrolled allergic asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2016;39:54-63.
362. Bateman ED, Guerreros AG, Brockhaus F, et al. Fevipiprant, an oral prostaglandin DP2 receptor (CRTH2) antagonist, in allergic asthma uncontrolled on low-dose inhaled corticosteroids. *Eur Respir J*. 2017;50.
363. Pettipher R, Hunter MG, Perkins CM, et al. Heightened response of eosinophilic asthmatic patients to the CRTH2 antagonist OC000459. *Allergy*. 2014;69:1223-32.
364. Fajt ML, Gelhaus SL, Freeman B, et al. Prostaglandin D(2) pathway upregulation: relation to asthma severity, control, and TH2 inflammation. *J Allergy Clin Immunol*.2013;131:1504-12.
365. Busse WW, Wenzel SE, Meltzer EO, et al. Safety and efficacy of the prostaglandin D2 receptor antagonist AMG 853 in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol*.2013;131:339-45.
366. Gonem S, Berair R, Singapuri A, et al. Fevipiprant, a prostaglandin D2 receptor 2 antagonist, in patients with persistent eosinophilic asthma: a single-centre, randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2016;4:699-707.
367. Xue L, Fergusson J, Salimi M, et al. Prostaglandin D2 and leukotriene E4 synergize to stimulate diverse TH2 functions and TH2 cell/neutrophil crosstalk. *J Allergy Clin Immunol*.2015;135:1358-66.e1-11.
368. Zhang G, Zhao Y, Paramasivan S, et al. Bacteriophage effectively kills multidrug resistant *Staphylococcus aureus* clinical isolates from chronic rhinosinusitis patients. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2018;8:406-14.
369. Drilling A, Morales S, Jardeleza C, Vreugde S, Speck P, Wormald PJ. Bacteriophage reduces biofilm of *Staphylococcus aureus* ex vivo isolates from chronic rhinosinusitis patients. *Am J Rhinol. Allergy*. 2014;28:3-11.
370. Fong SA, Drilling A, Morales S, et al. Activity of Bacteriophages in Removing Biofilms of *Pseudomonas aeruginosa* Isolates from Chronic Rhinosinusitis Patients. *Front Cell Infect Microbiol* 2017;7:418.
371. Richter K, Ramezanzpour M, Thomas N, Prestidge CA, Wormald PJ, Vreugde S. Mind “De GaPP”: in vitro efficacy of deferiprone and galliumprotoporphyrin against *Staphylococcus aureus* biofilms. *Int Forum Allergy. Rhinol*. 2016;6:737-43.
372. Bachert C, Holtappels G, Merabishvili M, et al. *Staphylococcus aureus* controls interleukin-5 release in upper airway inflammation. *J Proteomics* 2018;180:53-60.
373. Lal D, Jategaonkar AA, Borish L, et al. Management of rhinosinusitis during pregnancy: systematic review and expert panel recommendations. *Rhinology*. 2016;54:99-104.
374. Norjavaara E, de Verdier MG. Normal pregnancy outcomes in a population-based study including 2,968 pregnant women exposed to budesonide. *J Allergy Clin Immunol*.2003;111:736-42.
375. Dua K, Chopra H, Khurana A, Munjal M. CT scan variations in chronic sinusitis. *Indian J Radiol Imaging* 2005;15:315-20.
376. Error M, Ashby S, Orlandi RR, Alt JA. Single-Blinded Prospective Implementation of a Preoperative Imaging Checklist for Endoscopic Sinus Surg. *Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2018;158:177-80.
377. Burger W, Chemnitz JM, Kneissl GD, Rucker G. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention - cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation - review and meta-analysis. *J Intern Med* 2005;257:399-414.

378. Grzegorzek T, Kolebac B, Stryjewska-Makuch G, Kasperska-Zajac A, Misiolok M. The influence of selected preoperative factors on the course of endoscopic surgery in patients with chronic rhinosinusitis. *Adv Clin Exp Med* 2014;23:69-78.
379. Gunel C, Basak HS, Bleier BS. Oral steroids and intraoperative bleeding during endoscopic sinus surgery. *B-ENT* 2015;11:123-8.
380. Albu S, Gocea A, Mitre I. Preoperative treatment with topical corticoids and bleeding during primary endoscopic sinus surgery. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2010;143:573-8.
381. 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. *Laryngoscope.* 2007;117:1-28.
382. Boezaart AP, van der Merwe J, Coetzee A. Comparison of sodium nitroprusside- and esmolol-induced controlled hypotension for functional endoscopic sinus surgery. *Can J Anaesth* 1995;42:373-6.
383. Neel HB, Harner SG, Rice DH. Endoscopic Sinus Surg. *Otolaryngology-Head and Neck Surg.* 1994;111:100-10.
384. Rudmik L, Holy CE, Smith TL. Geographic variation of endoscopic sinus surgery in the united states. *The Laryngoscope.* 2015;125:1772-8.
385. Rudmik L, Bird C, Dean S, Dort JC, Schorn R, Kukec E. Geographic Variation of Endoscopic Sinus Surgery in Canada: An Alberta-Based Small Area Variation Analysis. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2015;153:865-74.
386. Toppila-Salmi SK, Rihkanen H, Arffman M, Manderbacka K, Keskimäki I, Hytönen M. Regional differences in endoscopic sinus surgery in Finland. *BMJ Open* 2018, 10.1136/bmjopen-2018-022173.
387. Venkatraman G, Likosky DS, Zhou W, Finlayson SR, Goodman DC. Trends in endoscopic sinus surgery rates in the Medicare population. *Arch Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2010;136:426-30.
388. Ference EH, Suh JD, Tan BK, Smith SS. How often is sinus surgery performed for chronic rhinosinusitis with versus without nasal polyps? *Am J Rhinol. Allergy.* 2018;32:34-9.
389. Dautremont JF, Rudmik L. When are we operating for chronic rhinosinusitis? A systematic review of maximal medical therapy protocols prior to endoscopic sinus surgery. *International Forum of Allergy. & Rhinology.* 2015;5:1095-103.
390. Soler ZM, Rudmik L, Hwang PH, Mace JC, Schlosser RJ, Smith TL. Patient-centered decision making in the treatment of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2013;123:2341-6.
391. Rudmik L, Soler ZM, Mace JC, DeConde AS, Schlosser RJ, Smith TL. Using preoperative SNOT-22 score to inform patient decision for Endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope.* 2015;125:1517-22.
392. Rudmik L, Soler ZM, Hopkins C. Using postoperative SNOT-22 to help predict the probability of revision sinus surgery. *Rhinology.* 2016;54:111-6.
393. Hopkins C, Browne JP, Slack R, et al. The national comparative audit of surgery for nasal polyposis and chronic rhinosinusitis. *Clin Otolaryngol.* 2006;31:390-8.
394. 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 Surg.* 2007;137:555-61.
395. Rudmik L, MacE J, Smith T. Low-stage computed tomography chronic rhinosinusitis: What is the role of endoscopic sinus surgery? *Laryngoscope.* 2011;121:417-21.
396. Laury AM, Chen PG, McMains KC. Randomized Controlled Trial Examining the Effects of Balloon Catheter Dilatation on "Sinus Pressure" / Barometric Headaches. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2018;159:178-84.
397. Rudmik L, Soler ZM, Hopkins C, et al. Defining appropriateness criteria for endoscopic sinus surgery during management of uncomplicated adult chronic rhinosinusitis: a RAND/UCLA appropriateness study. *Int Forum Allergy. Rhinol.* 2016;6:557-67.
398. Beswick DM, Mace JC, Soler ZM, et al. Appropriateness criteria predict outcomes for sinus surgery and may aid in future patient selection. *Laryngoscope.* 2018;128:2448-54.
399. Chong LY, Head K, Hopkins C, et al. Saline irrigation for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;4:CD011995.
400. Chong LY, Head K, Hopkins C, Philpott C, Schilder AG, Burton MJ. Intranasal steroids versus placebo or no intervention for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;4:CD011996.
401. Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH, et al. International Consensus Statement on Allergy. and Rhinology.: Rhinosinusitis. *Int Forum Allergy. Rhinol.* 2016;6 Suppl 1:S22-S209.
402. Brooks SG, Trope M, Blasetti M, et al. Preoperative Lund-Mackay computed tomography score is associated with preoperative symptom severity and predicts quality-of-life outcome trajectories after sinus surgery. *International Forum of Allergy. and Rhinology.* 2018;8:668-75.
403. Lal D, Hopkins C, Divekar RD. SNOT-22-based clusters in chronic rhinosinusitis without nasal polyposis exhibit distinct endotypic and prognostic differences. *Int Forum Allergy. Rhinol.* 2018;8:797-805.
404. Soler ZM, Hyer JM, Rudmik L, Ramakrishnan V, Smith TL, Schlosser RJ. Cluster analysis and prediction of treatment outcomes for chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137:1054-62.
405. Le PT, Soler ZM, Jones R, Mattos JL, Nguyen SA, Schlosser RJ. Systematic Review and Meta-analysis of SNOT-22 Outcomes after Surgery for Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis. *Otolaryngology - Head & Neck Surg.* 2018;159:414-23.
406. Hopkins C, Rimmer J, Lund VJ. Does time to endoscopic sinus surgery impact outcomes in Chronic Rhinosinusitis? Prospective findings from the National Comparative Audit of Surgery for Nasal Polyposis and Chronic Rhinosinusitis. *Rhinology. J* 2015;53:10-7.
407. Benninger MS, Sindwani R, Holy CE, Hopkins C. Early versus delayed endoscopic sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis: impact on health care utilization. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2015;152:546-52.
408. Benninger MS, Sindwani R, Holy CE, Hopkins C. Impact of medically recalcitrant chronic rhinosinusitis on incidence of asthma. *Int Forum Allergy. Rhinol.* 2016;6:124-9.
409. Sahlstrand-Johnson P, Hopkins C, Ohlsson B, Ahlner-Elmqvist M. The effect of endoscopic sinus surgery on quality of life and absenteeism in patients with chronic rhinosinitis - a multicentre study. *Rhinology.* 2017;55:251-61.
410. Yip J, Hao W, Eskander A, Lee JM. Wait times for endoscopic sinus surgery influence patient-reported outcome measures in patients with chronic rhinosinusitis who fulfill appropriateness criteria. *Int Forum Allergy. Rhinol.* 2019;9:396-401.
411. Gosepath J, Mann WJ. Endonasal sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis. *Otorinolaringologia* 2003;53:109-21.
412. Catalano PJ. Minimally invasive sinus technique: what is it? Should we consider it? *Curr Opin Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2004;12:34-7.
413. Catalano P, Roffman E. Outcome in patients with chronic sinusitis after the minimally invasive sinus technique. *Am J Rhinol.* 2003;17:17-22.
414. Kennedy DW, Zinreich SJ, Shaalan H, Kuhn F, Naclerio R, Loch E. Endoscopic middle meatal antrostomy: theory, technique, and patency. *Laryngoscope.* 1987;97:1-9.
415. Wadwongtham W, Aeumjaturapat S. Large middle meatal antrostomy vs undisturbed maxillary ostium in the endoscopic sinus surgery of nasal polyposis. *Chotmaihet thangphaet [J of the Medical Association of Thailand]* 2003;86:S373-8.
416. Albu S, Tomescu E. Small and large middle meatus antrostomies in the treatment of chronic maxillary sinusitis. *Otolaryngology - Head and Neck Surg.* 2004;131:542-7.
417. Kim YH, Jung G, Lee SJ, Ko BY, Jang TY. Outcomes of middle meatal antrostomy after different surgical strategies. *Acta Otolaryngol.* 2011;131:1002-7.

418. Myller J, Dastidar P, Torkkeli T, Rautiainen M, Toppila-Salmi S. Computed tomography findings after endoscopic sinus surgery with preserving or enlarging maxillary sinus ostium surgery. *Rhinology*. 2011;49:438-44.
419. Byun JY, Lee JY. Usefulness of partial uncinectomy in patients with localized maxillary sinus pathology. *Curr Opin Pulm Med*. 2014;35:594-7.
420. Kuehnemund M, Lopatin A, Amedee RG, Mann WJ. Endonasal sinus surgery: extended versus limited approach. *Am J Rhinol*. 2002;16:187-92.
421. Pang YT, Willatt DJ. Do antral washouts have a place in the current management of chronic sinusitis? *J Laryngol. Otol*. 1996;110:926-8.
422. Byun JY, Lee JY. Canine fossa puncture for severe maxillary disease in unilateral chronic sinusitis with nasal polyp. *Laryngoscope*. 2013;123:E79-E84.
423. Velasquez N, Thamboo A, Abuzeid WM, Nayak JV. Safe treatment of ethmoid sinusitis utilizing minimally invasive ethmoid punch sinusotomy in chronic rhinosinusitis without polyposis patients. *Laryngoscope*. 2017;127:1268-75.
424. Kuperan AB, Lieberman SM, Jourdy DN, Al-Bar MH, Goldstein BJ, Casiano RR. The effect of endoscopic olfactory cleft polyp removal on olfaction. *American J Rhinol & Allergy*. 2015;29:309-13.
425. Chen FH, Deng J, Hong HY, et al. Extensive versus functional endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma: A 1-year study. *Am J Rhinol. Allergy*. 2016;30:143-8.
426. Abd El-Fattah H, Nour YA, El-Daly A. Endoscopic radical antrectomy: A permanent replacement for the Caldwell-Luc operation. *J Laryngol. Otol*. 2008;122:268-76.
427. Jacob KJ, George S, Preethi S, Arunraj VS. A comparative study between endoscopic middle meatal antrostomy and caldwell-luc surgery in the treatment of chronic maxillary sinusitis. *Indian J Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2011;63:214-9.
428. Jonnalagadda S. In reference to the article a comparative study between endoscopic middle meatal antrostomy and caldwell-luc surgery in the treatment of chronic maxillary sinusitis: by k. Joe jacob . shibu george . s. Preethi . v. S. Arunraj. *Indian J Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2011;63:412.
429. Penttilä M, Rautiainen M, Puk, er J, Kataja M. Functional vs. radical maxillary surgery. Failures after functional endoscopic sinus surgery. *Acta Otolaryngol. Suppl* 1997;529:173-6.
430. Woodworth BA, Parker RO, Schlosser RJ. Modified endoscopic medial maxillectomy for chronic maxillary sinusitis. *Am J Rhinol*. 2006;20:317-9.
431. Alsharif S, Jonstam K, van Zele T, Gevaert P, Holtappels G, Bachert C. Endoscopic Sinus Surgery for Type-2 CRS wNP: An Endotype-Based Retrospective Study. *Laryngoscope*. 2019;129:1286-92.
432. Silverman JB, Prasittivatechakool K, Busaba NY. An evidence-based review of endoscopic frontal sinus surgery. *American J of Rhinology. & Allergy*. 2009;23:e59-e62.
433. Abuzeid WM, Vakil M, Lin J, et al. Endoscopic modified Lothrop procedure after failure of primary endoscopic sinus surgery: a metaanalysis. *International Forum of Allergy. & Rhinology*. 2018;8:605-13.
434. Anderson P, Sindwani R. Safety and efficacy of the endoscopic modified lothrop procedure: A Systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope*. 2009;119:132.
435. Hajbeygi M, Nadjafi A, Amali A, Saedi B, Sadrehosseini SM. Frontal Sinus Patency after Extended Frontal Sinusotomy Type III. *Iran J Otorhinolaryngol*. 2016;28:337-43.
436. Naidoo Y, Bassiouni A, Keen M, Wormald PJ. Longterm outcomes for the endoscopic modified Lothrop/Draf III procedure: a 10-year review. *Laryngoscope*. 2014;124:43-9.
437. Ye T, Hwang PH, Huang Z, et al. Frontal ostium neo-osteogenesis and patency after Draf III procedure: a computer-assisted study. *Int Forum Allergy. Rhinol*. 2014;4:739-44.
438. Shih LC, Patel VS, Choby GW, Nakayama T, Hwang PH. Evolution of the endoscopic modified Lothrop procedure: A systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope*. 2018;128:317-26.
439. Wormald PJ. Salvage frontal sinus surgery: the endoscopic modified Lothrop procedure. *Laryngoscope*. 2003;113:276-83.
440. Samaha M, Cosenza MJ, Metson R. Endoscopic frontal sinus drillout in 100 patients. *Arch Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2003;129:854-8.
441. DeConde AS, Suh JD, Mace JC, Alt JA, Smith TL. Outcomes of complete vs targeted approaches to endoscopic sinus surgery. *Int Forum Allergy. Rhinol*. 2015;5:691-700.
442. Masterson L, Tanweer F, Bueser T, Leong P. Extensive endoscopic sinus surgery: does this reduce the revision rate for nasal polyposis? *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2010;267:1557-61.
443. Philpott CM, McKiernan DC, Javer AR. Selecting the best approach to the frontal sinus. *Indian J Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2011;63:79-84.
444. Philpott CM, Thamboo A, Lai L, Park J, Javer AR. Endoscopic frontal sinusotomy-preventing recurrence or a route to revision? *Laryngoscope*. 2010;120:1682-6.
445. Bayis U, Dursun E, Islam A, et al. Is septoplasty alone adequate for the treatment of chronic rhinosinusitis with septal deviation? *Am J Rhinol*. 2005;19:612-6.
446. Goel AK, Yadav SPS, Ranga R, Gulia JS, Goel R. Comparative study of septoplasty alone and with FESS in maxillary sinusitis with septal deviation. *Clinical Rhinology*. 2012;5:19-24.
447. Smith TL, Mace JC, Rudmik L, et al. Comparing surgeon outcomes in endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2017;127:14-21.
448. Li Y, Li P, Jin X. Clinical observation of functional endoscopic sinus surgery associated with radiofrequency ablation of inferior turbinate for chronic rhinosinusitis. Lin chuang er bi yan hou tou jing wai ke za zhi [J of clinical otorhinolaryngology, head, and neck surgery] 2015;29:788-91.
449. Hudon MA, Wright ED, Fortin-Pellerin E, Bussieres M. Resection versus preservation of the middle turbinate in surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: a randomized controlled trial. *J of otolaryngology - Head & Neck Surg*. 2018;47.
450. Saafan ME, Ragab SM, Albirmawy OA, Elsherif HS. Powered versus conventional endoscopic sinus surgery instruments in management of sinonasal polyposis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013;270:149-55.
451. Cornet ME, Reinartz SM, Georgalas C, van Spronsen E, Fokkens WJ. The microdebrider, a step forward or an expensive gadget? *Rhinology*. 2012;50:191-8.
452. Behera S, Mohindra S, Patro SK, Gupta AK. Comparison by objective parameters in patients with chronic rhinosinusitis managed medically and surgically (with and without powered instruments). *Allergy. & rhinology* 2016;7:121-6.
453. Selivanova O, Kuehnemund M, Mann WJ, Amedee RG. Comparison of conventional instruments and mechanical debriders for surgery of patients with chronic sinusitis. *Am J Rhinol*. 2003;17:197-202.
454. Tirelli G, Gatto A, Spinato G, Tofanelli M. Surgical treatment of nasal polyposis: a comparison between cutting forceps and microdebrider. *American J Rhinol & Allergy*. 2013;27:e202-6.
455. Mus L, Hermans R, Jorissen M. Long-term effects of cutting versus non-cutting instruments in FESS. *Rhinology*. 2012;50:56-66.
456. McGarry P, Gana B, Adamson. The effect of microdebriders on tissue for histological diagnosis. *Clin Otolaryngol. Allied Sci* 1997;22:375-6.
457. Banglawala SM, Mulligan JK, Psaltis AJ, et al. Impact of intraoperative hydrodebrider treatment on postoperative sinonasal inflammation. *American J Rhinol & Allergy*. 2014;28:438-42.
458. Cutler J, Bikhazi N, Light J, et al. Standalone balloon dilation versus sinus surgery for chronic rhinosinusitis: a prospective, multicenter, randomized, controlled trial. *American J Rhinol & Allergy*. 2013;27:416-22.
459. NICE. XprESS multi sinus dilation system for XprESS multi sinus dilation system for treating chronic sinusitis treating chronic sinusitis. 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/mtg30/resources/xpress-multi-sinus-dilation-system-fortreating-chronic-sinusitis-pdf-64371988593349>.

460. Jenks M, Willits I, Turner EE, et al. The XpreSS Multi-Sinus Dilation System for the Treatment of Chronic Sinusitis: A NICE Medical Technology Guidance. *Applied Health Economics & Health Policy* 2017;15:567-82.
461. Bizaki AJ, Numminen J, Taulu R, Rautiainen M. A Controlled, Randomized Clinical Study on the Impact of Treatment on Antral Mucociliary Clearance: uncinectomy Versus Balloon Sinuplasty. *Annals of Otol, Rhin, and Laryngol.*2016;125:408-14.
462. Bizaki AJ, Numminen J, Taulu R, Rautiainen M. Decrease of nasal airway resistance and alleviations of symptoms after balloon sinuplasty in patients with isolated chronic rhinosinusitis: a prospective, randomised clinical study. *Clin Otolaryngol.* 2016;41:673-80.
463. Bizaki AJ, Taulu R, Numminen J, Rautiainen M. Quality of life after endoscopic sinus surgery or balloon sinuplasty: a randomized clinical study. *Rhinology.* 2014;52:300-5.
464. Minni A, Dragonettp A, Sciuto A, et al. Use of balloon catheter dilation vs. traditional endoscopic sinus surgery in management of light and severe chronic rhinosinusitis of the frontal sinus: a multicenter prospective randomized study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018;22:285-93.
465. Côté DW, Wright ED. Triamcinolone-impregnated nasal dressing following endoscopic sinus surgery: a randomized, double-blind, placebocontrolled study. *Laryngoscope.* 2010;120:1269- 73.
466. Xu J, Park SJ, Park HS, Han R, Rha KS, Kim YM. Effects of triamcinolone-impregnated nasal dressing on subjective and objective outcomes following endoscopic sinus surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016;273:4351-7.
467. Hong SD, Kim JH, Dhong HJ, et al. Systemic effects and safety of triamcinolone-impregnated nasal packing after endoscopic sinus surgery: a randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *American J Rhinol & Allergy.* 2013;27:407-10.
468. Gyawali BR, Pradhan B, Thapa N. Comparison of outcomes of triamcinolone versus normal saline soaked polyvinyl alcohol pack following bilateral endoscopic sinus surgery. *Rhinology.* 2019;57:287-92.
469. Huvenne W, Zhang N, Tijmsa E, et al. Pilot study using doxycycline-releasing stents to ameliorate postoperative healing quality after sinus surgery. *Wound Repair Regen* 2008;16:757-67.
470. Han JK, Kern RC. Topical therapies for management of chronic rhinosinusitis: steroid implants. *Int Forum Allergy. Rhinol.* 2019;9:S22-s6.
471. Singh A, Luong AU, Fong KJ, et al. Bioabsorbable steroid-releasing implants in the frontal sinus ostia: a pooled analysis. *International Forum of Allergy. and Rhinology.* 2018;9:131-9.
472. Han JK, Marple BF, Smith TL, et al. Effect of steroid-releasing sinus implants on postoperative medical and surgical interventions: an efficacy meta-analysis. *International Forum of Allergy. & Rhinology.* 2012;2:271-9.
473. Rizan C, Elhassan HA. Post-sinus surgery insertion of steroid-eluting bioabsorbable intranasal devices: A systematic review. *Laryngoscope.* 2016;126:86-92.
474. Rudmik L, Smith TL. Economic Evaluation of a Steroid-Eluting Sinus Implant following Endoscopic Sinus Surgery for Chronic Rhinosinusitis. *Otolaryngology - Head & Neck Surg.* 2014;151:359-66.
475. Rizzo JA, Rudmik L, Mallow PJ, Palli SR. Budget impact analysis of bioabsorbable drug-eluting sinus implants following endoscopic sinus surgery. *J Med Econ* 2016;19:829-35.
476. Douglas RG, Psaltis AJ, Rimmer J, Kuruvilla T, Cervin A, Kuang Y. Phase 1 clinical study to assess the safety of a novel drug delivery system providing long-term topical steroid therapy for chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy. Rhinol.* 2019;9:378-87.
477. Coey JG, Whittaker PJ, Williams G, Ikram UH, Page OJR. Fibrin tissue adhesive versus nasal packing in endoscopic nasal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Rhinology.* 2018;57:21-31.
478. Leunig A, Betz CS, Siedek V, Kastl KG. CMC packing in functional endoscopic sinus surgery: does it affect patient comfort? *Rhinology.* 2009;47:36-40.
479. Burduk PK, Wierzchowska M, Grzeskowiak B, Kaźmierczak W, Wawrzyniak K. Clinical outcome and patient satisfaction using biodegradable (NasoPore) and non-biodegradable packing, a double-blind, prospective, randomized study. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2017;83:23-8.
480. Cho KS, Shin SK, Lee JH, et al. The efficacy of Cutanplast nasal packing after endoscopic sinus surgery: a prospective, randomized, controlled trial. *Laryngoscope.* 2013;123:564-8.
481. Piski Z, Gerlinger I, Nepp N, et al. Clinical benefits of polyurethane nasal packing in endoscopic sinus surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017;274:1449-54.
482. Zhao KQ, Yu YQ, Yu HM. Effects of mometasone furoate-impregnated biodegradable nasal dressing on endoscopic appearance in healing process following endoscopic sinus surgery: a randomized, double-blind, placebocontrolled study. *Int Forum Allergy. & Rhinol.* 2018;8(11):1233-1241.
483. Grzeskowiak B, Wierzchowska M, Walorek R, Serejka-Burduk M, Wawrzyniak K, Burduk PK. Steroid vs. antibiotic impregnated absorbable nasal packing for wound healing after endoscopic sinus surgery: a randomized, double blind, placebo-controlled study. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2019;85:473-80.
484. Bing Z, Feng L, Wu CS, Du JT, Liu YF, Liu SX. Acellular dermal matrix contributes to epithelialization in patients with chronic sinusitis. *J Biomater Appl* 2019;885328218822636.
485. Okushi T, Yoshikawa M, Otori N, et al. Evaluation of symptoms and QOL with calcium alginate versus chitin-coated gauze for middle meatus packing after endoscopic sinus surgery. *Auris Nasus Larynx.* 2012;39:31-7.
486. Park DY, Chung HJ, Sim NS, et al. Comparison of calcium alginate and carboxymethyl cellulose for nasal packing after endoscopic sinus surgery: a prospective, randomised, controlled singleblinded trial. *Clin Otolaryngol.* 2016;41:234-40.
487. Akbari E, Philpott CM, Ostry AJ, Clark A, Javer AR. A double-blind randomised controlled trial of gloved versus ungloved merocel middle meatal spacers for endoscopic sinus surgery. *Rhinology.* 2012;50:306-10.
488. Hobson CE, Choby GW, Wang EW, Morton SC, Lee S. Systematic review and metaanalysis of middle meatal packing after endoscopic sinus surgery. *American J of Rhinology. & Allergy.* 2015;29:135-40.
489. Baguley CJ, Stow NW, Weitzel EK, Douglas RG. Silastic splints reduce middle meatal adhesions after endoscopic sinus surgery. *American J Rhinol & Allergy.* 2012;26:414-7.
490. Chan CL, Elmiyeh B, Woods C, et al. A randomized controlled trial of a middle meatal silastic stent for reducing adhesions and middle turbinate lateralization following endoscopic sinus surgery. *Int Forum Allergy. & Rhinol.* 2015;5:517-23.
491. Yan M, Zheng D, Li Y, Zheng Q, Chen J, Yang B. Biodegradable nasal packings for endoscopic sinonasal surgery: A systematic review and metaanalysis. *PLoS One* 2014;9.
492. Wang TC, Tai CJ, Tsou YA, Tsai LT, Li YF, Tsai MH. Absorbable and nonabsorbable packing after functional endoscopic sinus surgery: systematic review and meta-analysis of outcomes. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2015;272:1825-31.
493. Bugten V, Nordgård S, Skogvoll E, Steinsvåg S. Effects of nonabsorbable packing in middle meatus after sinus surgery. *Laryngoscope.* 2006;116:83-8.
494. Vlastarakos PV, Iacovou E, Fetta M, Tapis M, Nikolopoulos TP. How effective is postoperative packing in FESS patients? A critical analysis of published interventional studies. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016;273:4061-71.
495. Stern-Shavit S, Nachalon Y, Leshno M, Soudry E. Middle meatal packing in endoscopic sinus surgery-to pack or not to pack?-a decisionanalysis model. *Laryngoscope.* 2017;127:1506-12.
496. American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surg. Position Statement: Intra-Operative Use of Computer Aided Surg. 2014. <https://www.entnet.org/content/intra-operative-usecomputer-aided-surgery>.



497. Miller RS, Steward DL, Tami TA, et al. The clinical effects of hyaluronic acid ester nasal dressing (Merogel) on intranasal wound healing after functional endoscopic sinus surgery. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2003;128:862-9.
498. Smith TL, Stewart MG, Orlandi RR, Setzen M, Lanza DC. Indications for image-guided sinus surgery: The current evidence. *Am J Rhinol.* 2007;21:80-3.
499. Tabaei A, Hsu AK, Shrimel MG, Rickert S, Close LG. Quality of life and complications following image-guided endoscopic sinus surgery. *Otolaryngology - Head & Neck Surg.* 2006;135:76-80.
500. Krings JG, Kallogjeri D, Wineland A, Nepple KG, Piccirillo JF, Getz AE. Complications of primary and revision functional endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2014;124:838-45.
501. Masterson L, Agalato E, Pearson C. Image-guided sinus surgery: practical and financial experiences from a UK centre 2001-2009. *J Laryngol. Otol.* 2012;126:1224-30.
502. Masterson L, Egro FM, Bewick J, et al. Quality of life outcomes after sinus surgery in allergic fungal rhinosinusitis versus nonfungal chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol. Allergy.* 2016;30:e30-5.
503. Fried MP, Moharir VM, Shin J, Taylor-Becker M, Morrison P. Comparison of endoscopic sinus surgery with and without image guidance. *Am J Rhinol.* 2002;16:193-7.
504. Dalgorf DM, Sacks R, Wormald PJ, et al. Image-guided surgery influences perioperative morbidity from endoscopic sinus surgery: A systematic review and meta-analysis. *Otolaryngology - Head and Neck Surg. (United States)* 2013;149:17-29.
505. Sunkaraneni VS, Yeh D, Qian H, Javer AR. Computer or not? Use of image guidance during endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis at St Paul's Hospital, Vancouver, and meta-analysis. *J Laryngol. Otol.* 2013;127:368-77.
506. Ramakrishnan VR, Orlandi RR, Citardi MJ, Smith TL, Fried MP, Kingdom TT. The use of image-guided surgery in endoscopic sinus surgery: An evidence-based review with recommendations. *International Forum of Allergy and Rhinology.* 2013;3:236-41.
507. Javer AR, Genoway KA. Patient quality of life improvements with and without computer assistance in sinus surgery: outcomes study. *The J of Otolaryngology* 2006;35:373-9.
508. Tabaei A, Kacker A, Kassenoff TL, Anand V. Outcome of Computer-Assisted Sinus Surg: A 5-Year Study. *Am J Rhinol.* 2003;17:291-7.
509. Farhadi M, Jalessi M, Sharifi G, et al. Use of image guidance in endoscopic endonasal surgeries: A 5-year experience. *B-ENT* 2011;7:277-82.
510. Theodoraki MN, Ledderose GJ, Becker S, et al. Mental distress and effort to engage an image-guided navigation system in the surgical training of endoscopic sinus surgery: a prospective, randomised clinical trial. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2015;272:905-13.
511. Stelter K, Ertl-Wagner B, Luz M, et al. Evaluation of an image-guided navigation system in the training of functional endoscopic sinus surgeons. A prospective, randomised clinical study. *Rhinology.* 2011;49:8.
512. Lapeere RJ, Jeffrey SJ, Dao JT, et al. Using a passive coordinate measurement arm for motion tracking of a rigid endoscope for augmented reality image-guided surgery. *International J of Medical Robotics and Computer Assisted Surg.* 2014;10:65-77.
513. Li L, Yang J, Chu Y, et al. A Novel Augmented Reality Navigation System for Endoscopic Sinus and Skull Base Surg: A Feasibility Study. *PLoS One* 2016;11:e0146996.
514. Citardi MJ, Agbetoba A, Bigcas JL, Luong A. Augmented reality for endoscopic sinus surgery with surgical navigation: a cadaver study. *Int Forum Allergy. Rhinol.* 2016;6:523-8.
515. Citardi MJ, Yao W, Luong A. Next-Generation Surgical Navigation Systems in Sinus and Skull Base Surg. *Otolaryngol. Clin North Am* 2017;50:617-32.
516. Eichhorn KW, Bootz F. Clinical requirements and possible applications of robot-assisted endoscopy in skull base and sinus surgery. *Acta Neurochir Suppl* 2011;109:237-40.
517. Eichhorn KW, Westphal R, Last C, et al. Workspace and pivot point for robot-assisted endoscope guidance in functional endonasal sinus surgery (FESS). *Int J Med Robot* 2015;11:30-7.
518. Eichhorn KW, Westphal R, Rilk M, et al. Robot-assisted endoscope guidance versus manual endoscope guidance in functional endonasal sinus surgery (FESS). *Acta Otolaryngol.* 2017;137:1090-5.
519. Rilk M, Kubus D, Wahl FM, Eichhorn KW, Wagner I, Bootz F. Demonstration of a prototype for robot-assisted Endoscopic Sinus Surg. *IEEE International Conference on Robotics and Automation* 2010:1090-1.
520. Trevillot V, Garrel R, Dombre E, Poinnet P, Sobral R, Crampette L. Robotic endoscopic sinus and skull base surgery: review of the literature and future prospects. *Eur Ann Otorhinolaryngol. Head Neck Dis* 2013;130:201-7.
521. Wurm J, Bumm K, Steinhart H, et al. Entwicklung eines aktiven Robotersystems für die multimodale Chirurgie der Nasennebenhöhlen. *HNO.* 2005;53:446-54.
522. Wurm J, Dannenmann T, Bohr C, Iro H, Bumm K. Increased safety in robotic paranasal sinus and skull base surgery with redundant navigation and automated registration. *Int J Med Robot* 2005;1:42-8.
523. Yoon H, Oh SM, Jeong JH, et al. In Active bending endoscope robot system for navigation through sinus area. 2011 IEEE/RSJ International Conference on Intelligent Robots and Systems, 2011.
524. Paleri V, Fox H, Winter S. Transoral Robotic Surgery for Oropharyngeal Cancer. *ORL J Otorhinolaryngol. Relat Spec* 2018;80:156-70.
525. He Y, Hu Y, Zhang P, Zhao B, Qi X, Zhang J. Human-Robot Cooperative Control Based on Virtual Fixture in Robot-Assisted Endoscopic Sinus Surg. *Applied Sciences* 2019;9:1659.
526. Zhong F, Li P, Shi J, et al. Foot-controlled Robot-Enabled EndoScope Manipulator (FREEDOM) For Sinus Surg: Design, Control and Evaluation. *IEEE Trans Biomed Eng* 2019, 10.1109/tbme.2019.2939557.
527. Levy JM, Marino MJ, McCoul ED. Paranasal Sinus Balloon Catheter Dilation for Treatment of Chronic Rhinosinusitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngology - Head & Neck Surg.* 2016;154:33-40.
528. Kilty SJ, Lasso A, Mfuna-Endam L, Desrosiers MY. Case-control study of endoscopic polypectomy in clinic (EPIC) versus endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with polyps. *Rhinology.* 2018;56(2):155-7.
529. Tzelnick S, Alkan U, Leshno M, Hwang P, Soudry E. Sinonasal debridement versus no debridement for the postoperative care of patients undergoing endoscopic sinus surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;11:CD011988.
530. Green R, Banigo A, Hathorn I. Postoperative nasal debridement following functional endoscopic sinus surgery, a systematic review of the literature. *Clin Otolaryngol.* 2015;40:2-8.
531. Varsak YK, Yuca K, Eryilmaz MA, Arbag H. Single seventh day debridement compared to frequent debridement after endoscopic sinus surgery: a randomized controlled trial. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016;273:689-95.
532. Rudmik L, Soler ZM, Orlandi RR, et al. Early postoperative care following endoscopic sinus surgery: an evidence-based review with recommendations. *International Forum of Allergy. & Rhinology.* 2011;1:417-30.
533. Kim ST, Sung UH, Jung JH, et al. The effect of maxillary sinus irrigation on early prognostic factors after endoscopic sinus surgery: a preliminary study. *American J of Rhinology. & Allergy.* 2013;27:e158-61.
534. Chen XZ, Feng SY, Chang LH, et al. The effects of nasal irrigation with various solutions after endoscopic sinus surgery: systematic review and meta-analysis. *J Laryngol. Otol.* 2018;132:673-9.
535. Fandino M, Macdonald KI, Lee J, Witterick IJ. The use of postoperative topical corticosteroids in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a systematic review and meta-analysis. *American J of Rhinology. & Allergy.* 2013;27:e146-e57.

536. Huang ZZ, Chen XZ, Huang JC, et al. Budesonide nasal irrigation improved Lund-Kennedy endoscopic score of chronic rhinosinusitis patients after endoscopic sinus surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2019;276:1397-403.
537. Kang TW, Chung JH, Cho SH, Lee SH, Kim KR, Jeong JH. The Effectiveness of Budesonide Nasal Irrigation After Endoscopic Sinus Surgery in Chronic Rhinosinusitis With Asthma. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2017;10:91-6.
538. Chen X, Wang H, Shi Z, et al. Long-term outcome of budesonide middle meatus treatment for chronic rhinosinusitis patients following endoscopic sinus surgery. *Lin chuang er bi yan hou tou jing wai ke za zhi [J of clinical otorhinolaryngology, head, and neck surgery]* 2016;30:203-5, 8.
539. Jiang RS, Liang KL, Yang KY, et al. Postoperative antibiotic care after functional endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol.* 2008;22:608-12.
540. Zeng M, Wang H, Liao B, et al. Comparison of efficacy of fluticasone propionate versus clarithromycin for postoperative treatment of different phenotypic chronic rhinosinusitis: a randomized controlled trial. *Rhinology.* 2018;57:101-9.
541. Saleh AM, Torres KM, Murad MH, Erwin PJ, Driscoll CLW. Prophylactic perioperative antibiotic use in endoscopic sinus surgery: A systematic review and meta-analysis. *Otolaryngology - Head and Neck Surg.* (United States) 2012;146:533-8.
542. Lange JL, Peeden EH, Stringer SP. Are prophylactic systemic antibiotics necessary with nasal packing? A systematic review. *American J of Rhinology. & Allergy.* 2017;31:240-7.
543. Wijewickrama RC, Catalano PJ, Gupta R, et al. Efficacy of targeted middle meatal antibiotics and endoscopic sinus surgery. *American J Rhinol & Allergy.* 2013;27:329-32.
544. Kennedy DW. Prognostic factors, outcomes and staging in ethmoid sinus surgery. *Laryngoscope.* 1992;102:1-18.
545. Gliklich RE, Metson R. Techniques for outcomes research in chronic sinusitis. *Laryngoscope.* 1995;105:387-90.
546. Hopkins C, Slack R, Lund V, Brown P, Copley L, Browne J. Long-term outcomes from the English national comparative audit of surgery for nasal polyposis and chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2009;119:2459-65.
547. Smith TL, Schlosser RJ, Mace JC, et al. Long-term outcomes of endoscopic sinus surgery in the management of adult chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy. Rhinol.* 2019;9:831-41.
548. Soler ZM, Jones R, Le P, et al. Sino-Nasal outcome test-22 outcomes after sinus surgery: A systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope.* 2018;128:581-92.
549. Hopkins C, Gillett S, Slack R, Lund VJ, Browne JP. Psychometric validity of the 22-item Sinonasal Outcome Test. *Clin Otolaryngol.* 2009;34:447-54.
550. Mattos JL, Rudmik L, Schlosser RJ, et al. Symptom importance, patient expectations, and satisfaction in chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy. Rhinol.* 2019;9:593-600.
551. Phillips KM, Hoehle LP, Caradonna DS, Gray ST, Sedaghat AR. Determinants of noticeable symptom improvement despite sub-MCID change in SNOT-22 score after treatment for chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy. Rhinol.* 2019;9:508-13.
552. Chester AC, Antisdell JL, Sindwani R. Symptomspecific outcomes of endoscopic sinus surgery: a systematic review. *Otolaryngology - Head & Neck Surg.* 2009;140:633-9.
553. Smith KA, Orlandi RR, Oakley G, Meeks H, Curtin K, Alt JA. Long-term revision rates for endoscopic sinus surgery. *Int Forum Allergy. Rhinol.* 2019;9:402-8.
554. Loftus CA, Soler ZM, Koochakzadeh S, et al. Revision surgery rates in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: meta-analysis of risk factors. *Int Forum Allergy. Rhinol.* 2019, 10.1002/ alr.22487.
555. Calus L, Van Bruaene N, Bosteels C, et al. Twelve year follow-up study after endoscopic sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Clinical and Translational Allergy.* 2019;9:30.
556. Smith TL, Litvack JR, Hwang PH, et al. Determinants of outcomes of sinus surgery: a multi-institutional prospective cohort study. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2010;142:55-63.
557. Smith TL, Kern R, Palmer JN, et al. Medical therapy vs surgery for chronic rhinosinusitis: a prospective, multi-institutional study with 1-year follow-up. *Int Forum Allergy. Rhinol.* 2013;3:4-9.
558. Purcell PL, Beck S, Davis GE. The impact of endoscopic sinus surgery on total direct healthcare costs among patients with chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy. Rhinol.* 2015;5:498-505.
559. Bhattacharyya N. The economic burden and symptom manifestations of chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol.* 2003;17:27-32.
560. Smith TL, Batra PS, Seiden AM, Hannley M. Evidence supporting endoscopic sinus surgery in the management of adult chronic rhinosinusitis: a systematic review. *Am J Rhinol.* 2005;19:537-43.
561. Blomqvist EH, Lundblad L, Bergstedt H, Stjärne P. A randomized prospective study comparing medical and medical-surgical treatment of nasal polyposis by CT. *Acta Otolaryngol.* 2009;129:545-9.
562. Smith KA, Smith TL, Mace JC, Rudmik L. Endoscopic sinus surgery compared to continued medical therapy for patients with refractory chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy. Rhinol.* 2014;4:823-7.
563. Smith KA, Rudmik L. Impact of continued medical therapy in patients with refractory chronic rhinosinusitis. *International Forum of Allergy. & Rhinology.* 2014;4:34-8.
564. Patel ZM, Thamboo A, Rudmik L, Nayak JV, Smith TL, Hwang PH. Surgical therapy vs continued medical therapy for medically refractory chronic rhinosinusitis: a systematic review and metaanalysis. *International Forum of Allergy. & Rhinology.* 2017;7:119-27.
565. Kohli P, Naik AN, Farhood Z, et al. Olfactory Outcomes after Endoscopic Sinus Surgery for Chronic Rhinosinusitis: A Meta-analysis. *Otolaryngology - Head & Neck Surg.* 2016;155:936-48.
566. Ehnhage A, Olsson P, Kolbeck KG, Skedinger M, Stjärne P. One year after endoscopic sinus surgery in polyposis: asthma, olfaction, and quality-of-life outcomes. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2012;146:834-41.
567. Acquadro MA, Salman SD, Joseph MP. Analysis of pain and endoscopic sinus surgery for sinusitis. *Ann Otol. Rhinol Laryngol.* 1997;106:305-9.
568. Chester AC. Symptom outcomes following endoscopic sinus surgery. *Curr Opin Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2009;17:50-8.
569. Chester AC, Sindwani R, Smith TL, Bhattacharyya N. Fatigue improvement following endoscopic sinus surgery: a systematic review and metaanalysis. *Laryngoscope.* 2008;118:730-9.
570. Sukato DC, Abramowitz JM, Boruk M, Goldstein NA, Rosenfeld RM. Endoscopic Sinus Surgery Improves Sleep Quality in Chronic Rhinosinusitis: A Systematic Review and Metaanalysis. *Otolaryngology - Head & Neck Surg.* 2018;158:249-56.
571. Vashishta R, Soler ZM, Nguyen SA, Schlosser RJ. A systematic review and meta-analysis of asthma outcomes following endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *International Forum of Allergy. & Rhinology.* 2013;3:788-94.
572. Yeung JC, Brandt MG, Franklin JH, Doyle PC, Rotenberg BW, Kilty SJ. Preoperative concerns of patients undergoing endoscopic sinus surgery. *Int Forum Allergy. Rhinol.* 2014;4:658-62.
573. Smith TL, Mendolia-Loffredo S, Loehr TA, Sparapani R, Laud PW, Nattinger AB. Predictive factors and outcomes in endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2005;115:2199-205.
574. Wei B, Liu F, Zhang J, et al. Multivariate analysis of inflammatory endotypes in recurrent nasal polyposis in a Chinese population. *Rhinology.* 2018;56:216-26.
575. Brescia G, Marioni G, Franchella S, et al. A prospective investigation of predictive parameters for post-surgical recurrences in sinonasal polyposis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016;273:655-60.
576. Lou H, Meng Y, Piao Y, Wang C, Zhang L, Bachert C. Predictive significance of tissue eosinophilia for nasal polyp recurrence in the Chinese population. *Am J Rhinol. Allergy.* 2015;29:350-6.

577. Wu XF, Kong WF, Wang WH, et al. Enhanced recovery after surgery protocols in functional endoscopic sinus surgery for patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a randomized clinical trial. *Chin Med J* 2019;132:253-8.
578. Kempainen TP, Tuomilehto H, Kokki H, Seppä J, Nuutinen J. Pain treatment and recovery after endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope*. 2007;117:1434-8.
579. Tyler MA, Lam K, Ashoori F, et al. Analgesic Effects of Intravenous Acetaminophen vs Placebo for Endoscopic Sinus Surgery and Postoperative Pain: a Randomized Clinical Trial. *JAMA otolaryngology-- head & neck surgery* 2017;143:788-94.
580. Raikundalia MD, Cheng TZ, Truong T, et al. Factors associated with opioid use after endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope*. 2019;129:1751-5.
581. Locketz GD, Brant JD, Adappa ND, et al. Postoperative Opioid Use in Sinonasal Surg. *Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2019;160:402-8.
582. Szczygielski K, Rapiejko P, Wojdas A, Jadcak M, Jurkiewicz D. Comparison of dissolvable sinus dressings in functional endoscopic sinus surgery. *Otolaryngologia polska = the polish otolaryngology* 2007;61:852-6.
583. Raghunandhan S, Kameswaran M, Thomas JK. A prospective double-blinded randomized controlled study comparing the efficacy of a novel biodegradable synthetic polyurethane foam (Nasopore) vs standard polyvinyl acetate sponge (Merocele) as packing material after functional endoscopic sinus surgery: t. *Clinical rhinology* 2014;7:105-11.
584. Jurkiewicz D, Kazmierczak H, Rogowski M, et al. Evaluation of fully biodegradable nasal packings in functional endoscopic sinus surgery - a multicentre study. *Otolaryngol. Pol* 2015;69:11-5.
585. Jurkiewicz D, Kazmierczak H, Rogowski M, et al. Evaluation of fully biodegradable nasal packings in functional endoscopic sinus surgery - a multicentre study. *Otolaryngologia polska = the polish otolaryngology* 2015;69:11-5.
586. Shinkwin CA, Beasley N, Simo R, Rushton L, Jones NS. Evaluation of Surgicel Nu-knit, Merocele and Vasolene gauze nasal packs: a randomized trial. *Rhinology*. 1996;34:41-3.
587. Mo JH, Park YM, Chung YJ. Effect of lidocaine-soaked nasal packing on pain relief after endoscopic sinus surgery. *American J Rhinol & Allergy*. 2013;27:e174-e7.
588. Haytoğlu S, Kuran G, Muluk NB, Arkan OK. Different anesthetic agents-soaked sinus packings on pain management after functional endoscopic sinus surgery: which is the most effective? *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016;273:1769-77.
589. Yilmaz S, Yildizbas S, Guclu E, Yaman H, Yalcin Sezen G. Topical levobupivacaine efficacy in pain control after functional endoscopic sinus surgery. *Otolaryngology - Head and Neck Surg. (United States)* 2013;149:777-81.
590. Kim KS, Yeo NK, Kim SS, et al. Effect of Fentanyl Nasal Packing Treatment on Patients With Acute Postoperative Pain After Nasal Operation: a Randomized Double-Blind Controlled Trial. *Annals of Otol, Rhin, and Laryngol*. 2018;127:297-305.
591. Kim DH, Kang H, Hwang SH. The Effect of Sphenopalatine Block on the Postoperative Pain of Endoscopic Sinus Surg: A Metaanalysis. *Otolaryngology - Head & Neck Surg*. 2018;194:599818805673.
592. Ecevit MC, Sutay S, Erdag TK. The microdebrider and its complications in endoscopic surgery for nasal polyposis. *J Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2008;37:160-4.
593. Graham SM, Nerad JA. Orbital complications in endoscopic sinus surgery using powered instrumentation. *Laryngoscope*. 2003;113:874-8.
594. Hosemann W, Drafc C. Danger points, complications and medico-legal aspects in endoscopic sinus surgery. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol. Head Neck Surg*. 2013;12:Doc06.
595. Lund VJ, Stammberger H, Fokkens WJ, et al. European position paper on the anatomical terminology of the internal nose and paranasal sinuses. *Rhinol Suppl* 2014;24:1-34.
596. Badia L, Lund VJ, Wei W, Ho WK. Ethnic variation in sinonasal anatomy on CT-scanning. *Rhinology*. 2005;43:210-4.
597. Benninger MS, Holy CE. Endoscopic sinus surgery provides effective relief as observed by health care use pre- and postoperatively. *Otolaryngology--Head & Neck Surg.: official J of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surg*. 2014;150:893-900.
598. Stankiewicz JA, Lal D, Connor M, Welch K. Complications in endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis: a 25-year experience. *Laryngoscope*. 2011;121:2684-701.
599. Siedek V, Pilzwegger E, Betz C, Berghaus A, Leunig A. Complications in endonasal sinus surgery: a 5-year retrospective study of 2,596 patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013;270:141-8.
600. Hopkins C, Browne JP, Slack R, et al. Complications of surgery for nasal polyposis and chronic rhinosinusitis: the results of a national audit in England and Wales. *Laryngoscope*. 2006;116:1494-9.
601. Han JK, Higgins TS. Management of orbital complications in endoscopic sinus surgery. *Curr Opin Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2010;18:32-6.
602. Rene C, Rose GE, Lenthall R, Moseley I. Major orbital complications of endoscopic sinus surgery. *Br J Ophthalmol* 2001;85:598-603.
603. Huang CM, Meyer DR, Patrinely JR, et al. Medial rectus muscle injuries associated with functional endoscopic sinus surgery: characterization and management. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2003;19:25-37.
604. Bhatti MT, Schmalfuss IM, Mancuso AA. Orbital complications of functional endoscopic sinus surgery: MR and CT findings. *Clin Radiol* 2005;60:894-904.
605. Rimmer J, Fokkens W, Chong LY, Hopkins C. Surgical versus medical interventions for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014;12:CD006991.
606. Verim A, Seneldir L, Naiboğlu B, et al. Role of nasal packing in surgical outcome for chronic rhinosinusitis with polyposis. *Laryngoscope*. 2014;124:1529-35.
607. Gan EC, Alsaleh S, Manji J, Habib AR, Amanian A, Javier AR. Hemostatic effect of hot saline irrigation during functional endoscopic sinus surgery: a randomized controlled trial. *Int Forum Allergy. & Rhinol*. 2014;4:877-84.
608. Mathew R, Srinivasa C, Sathyanarayana V, Suryanarayana S, Harsha P. Role of pterygopalatine fossa block in achieving relatively bloodless field during endoscopic sinus surgery. *Clinical Rhinology*. 2017;10:62-5.
609. Valdes CJ, Al Badaai Y, Bogado M, Samaha M. Does pterygopalatine canal injection with local anaesthetic and adrenaline decrease bleeding during functional endoscopic sinus surgery? *J Laryngol. Otol*. 2014;128:814-7.
610. Vaiman M, Sarfaty S, Shlamkovich N, Segal S, Eviatar E. Fibrin sealant: alternative to nasal packing in endonasal operations. A prospective randomized study. *Isr Med Assoc J* 2005;7:571-4.
611. Vaiman M, Eviatar E, Shlamkovich N, Segal S. Use of fibrin glue as a hemostatic in endoscopic sinus surgery. *Annals of Otol, Rhin, and Laryngol*. 2005;114:237-41.
612. Cohen NA, Antunes MB, Morgenstern KE. Prevention and management of lacrimal duct injury. *Otolaryngol. Clin North Am* 2010;43:781-8.
613. Bucher S, Kugler A, Probst E, et al. Occurrence of occult CSF leaks during standard FESS procedures. *Rhinology*. 2018, 10.4193/ Rhin17.117.
614. Sohn JH, Hong SD, Kim JH, et al. Extraocular muscle injury during endoscopic sinus surgery: a series of 10 cases at a single center. *Rhinology*. 2014;52:238-45.
615. Bleier BS, Schlosser RJ. Prevention and management of medial rectus injury. *Otolaryngol. Clin North Am* 2010;43:801-7.
616. Thacker NM, Velez FG, Demer JL, Wang MB, Rosenbaum AL. Extraocular muscle damage associated with endoscopic sinus surgery: an ophthalmology perspective. *Am J Rhinol*. 2005;19:400-5.
617. Hong JE, Goldberg AN, Cockerham KP. Botulinum toxin A therapy for medial rectus injury during endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol*. 2008;22:95-7.

618. Chin OY, Ghosh R, Fang CH, Baredes S, Liu JK, Eloy JA. Internal carotid artery injury in endoscopic endonasal surgery: A systematic review. *Laryngoscope*. 2016;126:582-90.
619. Valentine R, Boase S, Jervis-Bardy J, Dones Cabral JD, Robinson S, Wormald PJ. The efficacy of hemostatic techniques in the sheep model of carotid artery injury. *International Forum of Allergy and Rhinology*. 2011;1:118-22.
620. Catalano PJ, Roffman EJ. Evaluation of middle meatal stenting after minimally invasive sinus techniques (MIST). *Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2003;128:875-81.
621. Manji J, Habib AR, Amanian AA, Alsaleh S, Thamboo A, Javer AR. Potential risk factors associated with the development of synechia following functional endoscopic sinus surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2018;275:1175-81.
622. Berlucchi M, Castelnuovo P, Vincenzi A, Morra B, Pasquini E. Endoscopic outcomes of resorbable nasal packing after functional endoscopic sinus surgery: a multicenter prospective randomized controlled study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2009;266:839-45.
623. Zhao X, Grewal A, Briel M, Lee JM. A systematic review of nonabsorbable, absorbable, and steroid-impregnated spacers following endoscopic sinus surgery. *International Forum of Allergy & Rhinology*. 2013;3:896-904.
624. Song KJ, Lee HM, Lee EJ, Kwon JH, Jo KH, Kim KS. Anti-adhesive effect of a thermosensitive poloxamer applied after the removal of nasal packing in endoscopic sinus surgery: a randomised multicentre clinical trial. *Clin Otolaryngol*. 2013;38:225-30.
625. Chen J, Wang X, Chen L, Liu J. Influence of hyaluronan nasal dressing on clinical outcome after endoscopic sinus surgery: A systematic review and meta-analysis. *Am J Rhinol.Allergy*. 2017;31:256-9.
626. Fong E, Garcia M, Woods CM, Ooi E. Hyaluronic acid for post sinus surgery care: systematic review and meta-analysis. *J Laryngol. Otol*. 2017;131:52-511.
627. Zhou JC, Zhang JJ, Zhang W, Ke ZY, Zhang B. Efficacy of chitosan dressing on endoscopic sinus surgery: a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017;274:3269-74.
628. Bolger WE, Kuhn FA, Kennedy DW. Middle turbinate stabilization after functional endoscopic sinus surgery: the controlled synechia technique. *Laryngoscope*. 1999;109:1852-3.
629. Chen W, Wang Y, Bi Y, Chen W. Turbinate-septal suture for middle turbinate medialization: a prospective randomized trial. *Laryngoscope*. 2015;125:33-5.
630. Maharaj DD, Virk RS, Bansal S, Gupta AK. Comparison of basal lamella relaxing incision and combined conventional medialisation and controlled synechia in functional endoscopic sinus surgery: a randomised prospective study. *J Laryngol. Otol*. 2018;132:605-10.
631. Raynal M, Peynegre R, Beaufru R, Coste A. [Sinus mucocoeles and surgery in iatrogenic diseases]. *Ann Otolaryngol. Chir Cervicofac* 1999;116:85-91.
632. Moriyama H, Nakajima T, Honda Y. Studies on mucocoeles of the ethmoid and sphenoid sinuses: analysis of 47 cases. *J Laryngol. Otol*. 1992;106:23-7.
633. Obeso S, Luis Llorente J, Pablo Rodrigo J, Sánchez R, Mancebo G, Suárez C. Paranasal sinuses mucocoeles. Our experience in 72 patients. *Acta Otorrinolaringologica (English Edition)* 2009;60:332-9.
634. Jimenez Chobillon MA, Jankowski R. Relationship between mucocoeles, nasal polyposis and nasalisation. *Rhinology*. 2004;42:219-24.
635. Danielsen A, Olofsson J. Endoscopic endonasal sinus surgery. A long-term follow-up study. *Acta Otolaryngol*. 1996;116:611-9.
636. Singhal D, Psaltis AJ, Foreman A, Wormald PJ. The impact of biofilms on outcomes after endoscopic sinus surgery. *American J of Rhinology and Allergy*. 2010;24:169-74.
637. Bendouah Z, Hamad BJ, Desrosiers M, Barbeau J, Hamad WA, Desrosiers M. Biofilm formation by *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* is associated with an unfavorable evolution after surgery for chronic sinusitis and nasal polyposis. *Otolaryngology - Head & Neck Surg*. 2006;134:991-6.
638. Tomassen P, Vandeplas G, Van Zele T, et al. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137:1449-56.e4.
639. Ramadan HH. Surgical causes of failure in endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope*. 1999;109:27-9.
640. Rudmik L, Xu Y, Alt JA, et al. Evaluating Surgeon-Specific Performance for Endoscopic Sinus Surg. *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2017;143:891-8.
641. Veloso-Teles R, Cerejeira R. Endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyps: Clinical outcome and predictive factors of recurrence. *Am J Rhinol.Allergy*. 2017;31:56-62.
642. Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS, et al. Clinical practice guideline (update): Adult sinusitis. *Otolaryngology - Head and Neck Surg. (United States)* 2015;152:S1-S39.
643. Philpott C, Hopkins C, Erskine S, et al. The burden of revision sinonasal surgery in the UK-data from the Chronic Rhinosinusitis Epidemiology Study (CRES): a cross-sectional study. *BMJ Open* 2015;5:e006680.
644. Koskinen A, Salo R, Huhtala H, et al. Factors affecting revision rate of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope. Investig Otolaryngol*. 2016;1:96-105.
645. Hunter TD, DeConde AS, Manes RP. Disease-related expenditures and revision rates in chronic rhinosinusitis patients after endoscopic sinus surgery. *J Med Econ* 2018;21:610-5.
646. Miglani A, Divekar RD, Azar A, Rank MA, Lal D. Revision endoscopic sinus surgery rates by chronic rhinosinusitis subtype. *Int Forum Allergy. Rhinol*. 2018;8:1047-51.
647. Chen FH, Zuo KJ, Guo YB, et al. Long-term results of endoscopic sinus surgery-oriented treatment for chronic rhinosinusitis with asthma. *Laryngoscope*. 2014;124:24-8.
648. Alanin MC, Aanaes K, Hoiby N, et al. Sinus surgery postpones chronic Gram-negative lung infection: cohort study of 106 patients with cystic fibrosis. *Rhinology*. 2016;54:206-13.
649. Becker SS, de Alarcon A, Bomeli SR, Han JK, Gross CW. Risk factors for recurrent sinus surgery in cystic fibrosis: review of a decade of experience. *Am J Rhinol*. 2007;21:478-82.
650. Rickert S, Banuchi VE, Germana JD, Stewart MG, April MM. Cystic fibrosis and endoscopic sinus surgery: Relationship between nasal polyposis and likelihood of revision endoscopic sinus surgery in patients with cystic fibrosis. *Arch Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2010;136:988-92.
651. Adelman J, McLean C, Shaigany K, Krouse JH. The Role of Surgery in Management of Samter's Triad: A Systematic Review. *Otolaryngology - Head & Neck Surg*. 2016;155:220-37.
652. Stein NR, Jafari A, DeConde AS. Revision rates and time to revision following endoscopic sinus surgery: A large database analysis. *Laryngoscope*. 2018;128:31-6.
653. Wu AW, Ting JY, Platt MP, Tierney HT, Metson R. Factors affecting time to revision sinus surgery for nasal polyps: a 25-year experience. *Laryngoscope*. 2014;124:29-33.
654. Zele TV, Holtappels G, Gevaert P, Bachert C. Differences in initial immunoprofiles between recurrent and nonrecurrent chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *American J Rhinol & Allergy*. 2014;28:192-8.
655. Bachert C, Zhang N, Hellings PW, Bousquet J. Endotype-driven care pathways in patients with chronic rhinosinusitis. *The J Allergy Clin Immunol*. 2018;141:1543-51.
656. Pinther S, Deeb R, Peterson EL, Standring RT, Craig JR. Complications Are Rare From Middle Turbinate Resection: A Prospective Case Series. *Am J Rhinol.Allergy*. 2019. 10.1177/1945892419860299. 60299:1945892419860299.

657. Scangas GA, Remenschneider AK, Bleier BS, Holbrook EH, Gray ST, Metson RB. Does the Timing of Middle Turbinate Resection Influence Quality-of-Life Outcomes for Patients with Chronic Rhinosinusitis? *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2017;157:874-9.
658. Prasad S, Fong E, Ooi EH. Systematic review of patient-reported outcomes after revision endoscopic sinus surgery. *American J of Rhinology. & Allergy.* 2017;31:248-55.
659. Jafari A, DeConde AS. Outcomes in Medical and Surgical Treatment of Nasal Polyps. *Adv Otorhinolaryngol.* 2016;79:158-67.
660. Alt JA, Orlandi RR, Mace JC, Soler ZM, Smith TL. Does Delaying Endoscopic Sinus Surgery Adversely Impact Quality-of-Life Outcomes? *Laryngoscope.* 2019;129:303-11.
661. Socher JA, Mello J, Baltha BB. Tomographical Findings in Adult Patients Undergoing Endoscopic Sinus Surgery Revision. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2018;22:73-80.
662. Valdes CJ, Bogado M, Samaha M. Causes of failure in endoscopic frontal sinus surgery in chronic rhinosinusitis patients. *Int Forum Allergy. Rhinol.* 2014;4:502-6.
663. Huang Z, Hajjji A, Li G, Nayak JV, Zhou B, Hwang PH. Clinical predictors of neo-osteogenesis in patients with chronic rhinosinusitis. *International Forum of Allergy. and Rhinology.* 2015;5:303-9.
664. Litvack JR, Griest S, James KE, Smith TL. Endoscopic and quality-of-life outcomes after revision endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope.* 2007;117:2233-8.
665. Bhattacharyya N. Clinical outcomes after revision endoscopic sinus surgery. *Archives of Otolaryngology -- Head & Neck Surg.* 2004;130:975-8.
666. Costa ML, Psaltis AJ, Nayak JV, Hwang PH. Long-term outcomes of endoscopic maxillary mega-antrostomy for refractory chronic maxillary sinusitis. *Int Forum Allergy. Rhinol.* 2015;5:60-5.
667. Schalek P, Otruba L, Guha A. Extent of surgery in chronic rhinosinusitis: primarily focused on nasal polyposis. *Archives of Otolaryngology and Rhinology.* 2017;3:109-14.
668. Halderman AA, Stokken J, Sindwani R. The effect of middle turbinate resection on topical drug distribution into the paranasal sinuses. *Int Forum Allergy. Rhinol.* 2016;6:1056-61.
669. Jankowski R, Pigret D, Decroocq F, Blum A, Gillet P. Comparison of radical (nasalisation) and functional ethmoidectomy in patients with severe sinonasal polyposis. A retrospective study. *Rev Laryngol. Otol. Rhinol (Bord)* 2006;127:131-40.
670. Benkhatar H, Khettab I, Sultanik P, Laccourreye O, Bonfils P. Frontal sinus revision rate after nasal polyposis surgery including frontal recess clearance and middle turbinectomy: A long-term analysis. *Auris Nasus Larynx* 2018;45:740-6.
671. Sama A, McClelland L, Constable J. Frontal sinus mucocoeles: new algorithm for surgical management. *Rhinology.* 2014;52:267-75.
672. Naidoo Y, Bassiouni A, Keen M, Wormald PJ. Risk factors and outcomes for primary, revision, and modified Lothrop (Draf III) frontal sinus surgery. *Int Forum Allergy. Rhinol.* 2013;3:412-7.
673. Orgain CA, Harvey RJ. The role of frontal sinus drillouts in nasal polyposis. *Curr Opin Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2018;26:34-40.
674. Bassiouni A, Wormald PJ. Role of frontal sinus surgery in nasal polyp recurrence. *Laryngoscope.* 2013;123:36-41.
675. Oakley GM, Christensen JM, Sacks R, Earls P, Harvey RJ. Characteristics of macrolide responders in persistent post-surgical rhinosinusitis. *Rhinology.* 2018;56:111-7.
676. de Bonnecaze G, Chaput B, Dupret-Bories A, Vergez S, Serrano E. Functional outcome after long-term low-dose trimethoprim/sulfamethoxazole in chronic rhinosinusitis with purulence: a prospective study. *J Laryngol. Otol.* 2018;132:600-4.
677. Videler WJ, van Hee K, Reinartz SM, et al. Longterm low-dose antibiotics in recalcitrant chronic rhinosinusitis: a retrospective analysis. *Rhinology.* 2011;50:45-55.
678. Korban ZR, Casiano RR. Standard Endoscopic Approaches in Frontal Sinus Surg: Technical Pearls and Approach Selection. *Otolaryngol. Clin North Am* 2016;49:989-1006.
679. Hu X, Huang YY, Wang Y, Wang X, Hamblin MR. Antimicrobial Photodynamic Therapy to Control Clinically Relevant Biofilm Infections. *Front Microbiol* 2018;9:1299.
680. Mahmoudi H, Bahador A, Pourhajibagher M, Alikhani MY. Antimicrobial Photodynamic Therapy: An Effective Alternative Approach to Control Bacterial Infections. *J Lasers Med Sci* 2018;9:154-60.
681. Desrosiers M, Endam LM, Lasso A, Kilty S. Evaluation of the safety of antimicrobial photodynamic therapy (aPDT) for refractory chronic rhinosinusitis. *Allergy.* 2016;71:120-.
682. Biel MA, Sievert C, Usacheva M, Teichert M, Balcom J. Antimicrobial photodynamic therapy treatment of chronic recurrent sinusitis biofilms. *Int Forum Allergy. Rhinol.* 2011;1:329-34.
683. Desrosiers M, Endam LM, Lasso A, et al. Antimicrobial photodynamic therapy for chronic rhinosinusitis. *Otolaryngology - Head and Neck Surg. (United States)* 2016;155:145-6.
684. *Rhinology/Allergy.* *Otolaryngology-Head and Neck Surg.* 2016;155:144-56.
685. Bachert C, Nan Z. Medical Algorithm: Diagnosis and Treatment of Chronic Rhinosinusitis. *Allergy.* 2019, 10.1111/all.13823.
686. Penttilä MA, Rautiainen ME, Pukander JS, et al. Endoscopic versus Caldwell-Luc approach in chronic maxillary sinusitis: comparison of symptoms at one-year follow-up. *Rhinology.* 1994;32:161-5.
687. DeFreitas J, Lucente FE. The Caldwell-Luc procedure: institutional review of 670 cases: 1975-1985. *The Laryngoscope.* 1988;98:1297-300.
688. Murr AH. Contemporary indications for external approaches to the paranasal sinuses. *Otolaryngol. Clin North Am* 2004;37:423-34.
689. Schneider JS, Day A, Clavenna M, Russell PT, Duncavage J. Early Practice: External Sinus Surgery and Procedures and Complications. *Otolaryngol. Clin North Am* 2015;48:839-50.
690. Eloy JA, Marchiano E, Vázquez A. Extended Endoscopic and Open Sinus Surgery for Refractory Chronic Rhino sinusitis Modified Lothrop procedure. 2017;50:165-82.
691. Musy PY, Kountakis SE. Anatomic findings in patients undergoing revision endoscopic sinus surgery. *American J of Otolaryngology - Head & Neck Medicine & Surg.* 2004;25:418-22.
692. Konstantinidis I, Constantinidis J. Medial maxillectomy in recalcitrant sinusitis. *Curr Opin Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2014;22:68-74.
693. Barzilai G, Greenberg E, Uri N. Indications for the Caldwell-Luc approach in the endoscopic era. *Otolaryngology - Head & Neck Surg.* 2005;132:219-20.
694. Videler WJ, van Drunen CM, van der Meulen FW, Fokkens WJ. Radical surgery: effect on quality of life and pain in chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2007;136:261-7.
695. Seiberling KA, Church CA, Tewfik M, et al. Canine fossa trephine is a beneficial procedure in patients with Samter's triad. *Rhinology.* 2012;50:104-8.
696. Forsgren K, Fukami M, Kumlien J, Penttilä M, Sterna P. Endoscopic and caldwell-luc approaches in chronic maxillary sinusitis: A comparative histopathologic study on preoperative and postoperative mucosal morphology. *Ann Otol. Rhinol Laryngol.* 1995;104:350-7.
697. MURRAY JP. COMPLICATIONS AFTER TREATMENT OF CHRONIC MAXILLARY SINUS DISEASE WITH CALDWELL-LUC PROCEDURE. *The Laryngoscope.* 1983;93:282-7.
698. Low WK. Complications of the Caldwell-Luc operation and how to avoid them. *Aust N Z J Surg.* 1995;65:582-4.
699. Robinson S, Wormald PJ. Patterns of innervation of the anterior maxilla: a cadaver study with relevance to canine fossa puncture of the maxillary sinus. *Laryngoscope.* 2005;115:1785-8.
700. Lynch RC. The Technique of a Radical Frontal Sinus Operation Which Has Given Me the Best Results. *The Laryngoscope.* 1921, 1-5.
701. Rubin J, Lund V, Salmon B. Fronto- Ethmoidectomy in the Treatment Of Mucocoeles -A Neglected Operation. *Arch Otolaryngol.* 1985;112:434-6.

702. Williams HL, Holman CB. The causes and avoidance of failure in surgery for chronic suppuration of the frontoethmo-sphenoid complex of sinuses: with a previously unreported anomaly which produces chronicity and recurrence, and the description of a surgical technique usually producing a cure of the disease. *Laryngoscope*. 1962;72:1179-227.
703. Tato JM, Sibbald DW, Bergaglio OE. Surgical Treatment of the Frontal Sinus by the external route. *The Laryngoscope*. 1954;64:504-22.
704. Hardy JM, Montgomery WW. Osteoplastic Frontal Sinusotomy. *Ann Otol. Rhinol Laryngol*. 1976;85:523-32.
705. Weber R, Draf W, Keerl R, et al. Osteoplastic frontal sinus surgery with fat obliteration: technique and long-term results using magnetic resonance imaging in 82 operations. *The Laryngoscope*. 2000;110:1037-44.
706. Hansen FS, van der Poel NA, Freling NJM, Fokkens WJ. Mucocele formation after frontal sinus obliteration. *Rhinology*. 2018;56:106-10.
707. Donald P. Compound frontal sinus injuries with intracranial penetration. *Laryngoscope*. 1978;88:225-32.
708. van Dijk JMC, Wagemakers M, Korsten-Meijer AGW, Kees Buitter CT, van der Laan BFAM, Mooij JJA. Cranialization of the frontal sinus—the final remedy for refractory chronic frontal sinusitis. *J Neurosurg*. 2011;116:531-5.
709. Klossek JM, Peloquin L, Friedman WH, Ferrier JC, Fontanel JP. Diffuse nasal polyposis: postoperative long-term results after endoscopic sinus surgery and frontal irrigation. *Otolaryngol. Head Neck Surg*. 1997;117:355-61.
710. Seiberling K, Jardeleza C, Wormald P-J. Minitrephination of the Frontal Sinus: Indications and uses in Today's Era of Sinus Surg. *American J of Rhinology. & Allergy*. 2009;23:229-31.
711. Patel AB, Cain RB, Lal D. Contemporary applications of frontal sinus trephination: A systematic review of the literature. *The Laryngoscope*. 2015;125:2046-53.
712. Tato JM, Bergaglio OE. Cirurgia del frontal injerto de grasa. Nueva tecnica (surgery of frontal sinus. Fat grafts: new technique). *Otolaryngologica* 1949;3.
713. Ulualp SO, Carlson TK, Toohill RJ. In Osteoplastic Flap Versus Modified Endoscopic Lothrop Procedure in Patients with Frontal Sinus Disease. *J of Rhinology*, 2000.
714. Anand VK, Hiltzik DH, Kacker A, Honrado C. Osteoplastic flap for frontal sinus obliteration in the era of image-guided endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol*. 2005;19:406-10.
715. Hahn S, Palmer JN, Purkey MT, Kennedy DW, Chiu AG. Indications for external frontal sinus procedures for inflammatory sinus disease. *American J of Rhinology, and Allergy*. 2009;23:342-7.
716. Isa AY, Mennie J, McGarry GW. The frontal osteoplastic flap: does it still have a place in rhinological surgery? *The J of Laryngology & Otolology* 2011;125:162-8.
717. Lee JM, Palmer JN. Indications for the osteoplastic flap in the endoscopic era. *Current Opinion in Otolaryngology and Head and Neck Surg*. 2011;19:11-5.
718. Raghavan U, Jones NS. The place of Riedel's procedure in contemporary sinus surgery. *J Laryngol. Otol*. 2004;118:700-5.
719. Soonawalla ZF, Stratopoulos C, Stoneham M, Wilkinson D, Britton BJ, Friend PJ. Role of the reverse-Trendelenberg patient position in maintaining low-CVP anaesthesia during liver resections. *Langenbecks Arch Surg*. 2008;393:195-8.
720. Gittelman PD, Jacobs JB, Skorina J. Comparison of functional endoscopic sinus surgery under local and general anesthesia. *Ann Otol. Rhinol Laryngol*. 1993;102:289-93.
721. Lee WC, Kapur TR, Ramsden WN. Local and regional anesthesia for functional endoscopic sinus surgery. *Ann Otol. Rhinol Laryngol*. 1997;106:767-9.
722. Jorissen M, Heulens H, Peters M, Feenstra L. Functional endoscopic sinus surgery under local anaesthesia: possibilities and limitations. *Acta Otorhinolaryngol. Belg* 1996;50:1-12.
723. Rontal M, Rontal E, Anon JB. An anatomic approach to local anesthesia for surgery of the nose and paranasal sinuses. *Otolaryngol. Clin North Am* 1997;30:403-20.
724. Latorre F, Klimek L. Does cocaine still have a role in nasal surgery? *Drug Saf* 1999;20:9-13.
725. Howard DJ, Lund VJ. The midfacial degloving approach to sinonasal disease. *The J of Laryngology & Otolology* 1992;106:1059-62.
726. Wormald PJ, van Renen G, Perks J, Jones JA, Langton-Hewer CD. The effect of the total intravenous anesthesia compared with inhalational anesthesia on the surgical field during endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol*. 2005;19:514-20.
727. Danielsen A. Functional endoscopic sinus surgery on a day case out-patient basis. *Clin Otolaryngol. Allied Sci* 1992;17:473-7.
728. Stammberger H. Nasal and paranasal sinus endoscopy. A diagnostic and surgical approach to recurrent sinusitis. *Endoscopy* 1986;18:213-8.
729. Sarmento Junior KM, Tomita S, Kós AO. Topical use of adrenaline in different concentrations for endoscopic sinus surgery. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2009;75:280-9.
730. Hwang SH, Kim SW, Kim SW, Kim BG, Cho JH, Kang JM. Greater palatine canal injections reduce operative bleeding during endoscopic sinus surgery: a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2019;276:3-10.
731. Wormald PJ, Athanasiadis T, Rees G, Robinson S. An evaluation of effect of pterygopalatine fossa injection with local anesthetic and adrenalin in the control of nasal bleeding during endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol*. 2005;19:288-92.
732. Mathew R, Srinivasa C, Sathyanarayana V, Suryanarayana S, Harsha P. Role of pterygopalatine fossa block in achieving relatively bloodless field during endoscopic sinus surgery. *Clinical Rhinology: An International J* 2015;125:1010-4.
733. Shankar MN, Selvan VS, Sreedharan N. An observational study comparing the effect of sphenopalatine artery block on bleeding in endoscopic sinus surgery. 2017 2017;3:5.
734. Shenoy VS, Prakash N, Kamath PM, et al. Is Pterygopalatine Fossa Injection with Adrenaline an Effective Technique for Better Surgical Field in Fess? *Indian J Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2017;69:464-73.
735. De R, Uppal HS, Shehab ZP, Hilger AW, Wilson PS, Courteney-Harris R. Current practices of cocaine administration by UK otorhinolaryngologists. *The J of Laryngology & Otolology* 2003;117:109-12.
736. Long H, Greller H, Mercurio-Zappala M, Nelson LS, Hoffman RS. Medicinal use of cocaine: a shifting paradigm over 25 years. *Laryngoscope*. 2004;114:1625-9.
737. Eicehsheim D, Friebe M, Glazenburg B. Use of cocaine as a local anaesthetic by Dutch ENT surgeons. *Ned Tijdschr v KNO-Heelkunde* 2008;14:129.
738. Pfeleiderer AG, Brockbank M. Cocaine and adrenaline: a safe or necessary combination in the nose? A study to determine the effect of adrenaline on the absorption and adverse side effects of cocaine. *Clin Otolaryngol. Allied Sci* 1988;13:421-6.
739. Tarver CP, Noorily AD, Sakai CS. A comparison of cocaine vs. lidocaine with oxymetazoline for use in nasal procedures. *Otolaryngol. Head Neck Surg*. 1993;109:653-9.
740. Wight RG, Cochrane T. A comparison of the effects of two commonly used vasoconstrictors on nasal mucosal blood flow and nasal airflow. *Acta Otolaryngol*. 1990;109:137-41.
741. Riegle EV, Gunter JB, Lusk RP, Muntz HR, Weiss KL. Comparison of vasoconstrictors for functional endoscopic sinus surgery in children. *Laryngoscope*. 1992;102:820-3.
742. Noorily AD, Noorily SH, Otto RA. Cocaine, lidocaine, tetracaine: which is best for topical nasal anesthesia? *Anesth Analg* 1995;81:724-7.
743. Noorily AD, Otto RA, Noorily SH. Intranasal anesthetic effects of lidocaine and tetracaine compared. *Otolaryngol. Head Neck Surg*. 1995;113:370-4.
744. Jonathan DA, Violaris NS. Comparison of cocaine and lignocaine as intranasal local anaesthetics. *J Laryngol. Otol*. 1988;102:628-9.

745. Javer AR, Gheriani H, Mechor B, Flamer D, Genoway K, Yunker WK. Effect of intraoperative injection of 0.25% bupivacaine with 1:200,000 epinephrine on intraoperative blood loss in FESS. *Am J Rhinol.Allergy.* 2009;23:437-41.
746. Moshaver A, Lin D, Pinto R, Witterick IJ. The hemostatic and hemodynamic effects of epinephrine during endoscopic sinus surgery: a randomized clinical trial. *Arch Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2009;135:1005-9.
747. Lee TJ, Huang CC, Chang PH, Chang CJ, Chen YW. Hemostasis during functional endoscopic sinus surgery: the effect of local infiltration with adrenaline. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2009;140:209-14.
748. Yang JJ, Li WY, Jil Q, et al. Local anesthesia for functional endoscopic sinus surgery employing small volumes of epinephrine-containing solutions of lidocaine produces profound hypotension. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49:1471-6.
749. Zhao F, Wang Z, Yang J, Sun J, Wang Q, Xu J. Low-dosage adrenaline induces transient marked decrease of blood pressure during functional endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol.*2006;20:182-5.
750. Cohen-Kerem R, Brown S, Villaseñor LV, Witterick I. Epinephrine/Lidocaine injection vs. saline during endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope.* 2008;118:1275-81.
751. DeConde AS, Thompson CF, Wu EC, Suh JD. Systematic review and meta-analysis of total intravenous anesthesia and endoscopic sinus surgery. *International Forum of Allergy. & Rhinology.* 2013;3:848-54.
752. Kelly EA, Gollapudy S, Riess ML, Woehlck HJ, Loehrl TA, Poetker DM. Quality of surgical field during endoscopic sinus surgery: A systematic literature review of the effect of total intravenous compared to inhalational anesthesia. *International Forum of Allergy. and Rhinology.* 2013;3:474-81.
753. Brunner JP, Levy JM, Ada ML, et al. Total intravenous anesthesia improves intraoperative visualization during surgery for high-grade chronic rhinosinusitis: a double-blind randomized controlled trial. *Int Forum Allergy. & Rhinol.*2018;8:1114-22.
754. Little M, Tran V, Chiarella A, Wright ED. Total intravenous anesthesia vs inhaled anesthetic for intraoperative visualization during endoscopic sinus surgery: a double blind randomized controlled trial. *International Forum of Allergy. & Rhinology.* 2018;8:1123-6.
755. Timperley D, Sacks R, Parkinson RJ, Harvey RJ. Perioperative and Intraoperative Maneuvers to Optimize Surgical Outcomes in Skull Base Surg. *Otolaryngol. Clin North Am* 2010;43:699-730.
756. Lu VM, Phan K, Oh LJ. Total intravenous versus inhalational anesthesia in endoscopic sinus surgery: A meta analysis. *The Laryngoscope.* 2019, 10.1002/lary.28046:lary.28046.
757. Beule AG, Wilhelmi F, Kühnel TS, Hansen E, Lackner KJ, Hosemann W. Propofol versus sevoflurane: bleeding in endoscopic sinus surgery. *Otolaryngology--Head & Neck Surg.*2007;136:45-50.
758. Nekhendzy V, Lemmens HJ, Vaughan WC, et al. The effect of deliberate hypercapnia and hypocapnia on intraoperative blood loss and quality of surgical field during functional endoscopic sinus surgery. *Anesth Analg* 2007;105:1404-9, table of contents.
759. Ha TN, van Renen RG, Ludbrook GL, Wormald PJ. The effect of blood pressure and cardiac output on the quality of the surgical field and middle cerebral artery blood flow during endoscopic sinus surgery. *Int Forum Allergy. & Rhinol.*2016;6:701-9.
760. El-Shmaa NS, Ezz HAA, Younes A. The efficacy of Labetalol versus Nitroglycerin for induction of controlled hypotension during sinus endoscopic surgery. A prospective, double-blind and randomized study. *J Clin Anesth* 2017;39:154-8.
761. Shen PH, Weitzel EK, Lai JT, Wormald PJ, Ho CS. Intravenous esmolol infusion improves surgical fields during sevoflurane-anesthetized endoscopic sinus surgery: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *American J Rhinol & Allergy.*. 2011;25:e208-11.
762. Khosla AJ, Pernas FG, Maeso PA. Meta-analysis and literature review of techniques to achieve hemostasis in endoscopic sinus surgery. *International Forum of Allergy. and Rhinology.* 2013;3:482-7.
763. Boonmak P, Boonmak S, Laopaiboon M. Deliberate hypotension with propofol under anaesthesia for functional endoscopic sinus surgery (FESS). *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016:Cd006623.
764. Eberhart LH, Folz BJ, Wulf H, Geldner G. Intravenous anesthesia provides optimal surgical conditions during microscopic and endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope.* 2003;113:1369-73.
765. Tirelli G, Bigarini S, Russolo M, Lucangelo U, Gullo A. Total intravenous anaesthesia in endoscopic sinus-nasal surgery. *Acta Otorhinolaryngol. Ital* 2004;24:137-44.
766. Ragab SM, Hassanin MZ. Optimizing the surgical field in pediatric functional endoscopic sinus surgery: a new evidence-based approach. *Otolaryngology--Head & Neck Surg.*2010;142:48-54.
767. Gupta K, Gupta P, Bhatia K, Rastogi B, Pandey M, Agarwal S. Efficacy of dexmedetomidine as an anesthetic adjuvant for functional endoscopic sinus surgery under general anesthesia: A randomized-controlled study. *Ain-Shams J of Anaesthesiology* 2016;9:207.
768. Kim H, Ha SH, Kim CH, Lee SH, Choi SH. Efficacy of intraoperative dexmedetomidine infusion on visualization of the surgical field in endoscopic sinus surgery. *Korean J Anesthesiol* 2015;68:449-54.
769. Goksu S, Arik H, Demiryurek S, Mumbuc S, Oner U, Demiryurek AT. Effects of dexmedetomidine infusion in patients undergoing functional endoscopic sinus surgery under local anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 2008;25:22-8.
770. Guven DG, Demiraran Y, Sezen G, Kepek O, Iskender A. Evaluation of outcomes in patients given dexmedetomidine in functional endoscopic sinus surgery. *Annals of Otol, Rhin, and Laryngol.*2011;120:586-92.
771. Qiao H, Chen J, Li W, Shen X. Intranasal atomised dexmedetomidine optimises surgical field visualisation with decreased blood loss during endoscopic sinus surgery: a randomized study. *Rhinology.* 2016;54:38-44.
772. Karabayirli S, Ugur KS, Demircioglu RI, et al. Surgical conditions during FESS; comparison of dexmedetomidine and remifentanyl. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017;274:239-45.
773. Cardesin A, Pontes C, Rosell R, et al. A randomised double blind clinical trial to compare surgical field bleeding during endoscopic sinus surgery with clonidine-based or remifentanylbased hypotensive anaesthesia. *Rhinology.* 2015;53:107-15.
774. Quijada-Manuitt MA, Escamilla Y, Vallano A, Cardesin A, Bernal-Sprekelsen M, Pontes C. Use of  $\alpha$ 2-Adrenergic Agonists to Improve Surgical Field Visibility in Endoscopy Sinus Surg: A Systematic Review of Randomised Controlled Trials. 2018;40:136-49.e19.
775. Sophia P, Lakshmi BS, Prasad PK, Ch, ramouli KV. Pre-operative oral bisoprolol improves the surgical field during functional endoscopic sinus surgery: a randomized, controlled, prospective and double-blinded study. *Int J of scientific study* 2015:47-51.
776. Aravindan A, Subramaniam R, Chhabra A, et al. Magnesium sulfate or diltiazem as adjuvants to total intravenous anesthesia to reduce blood loss in functional endoscopic sinus surgery. *J Clin Anesth.* 2016;34:179-85.
777. Zaky, Saleh AKE. Hypotensive anesthesia during functional endoscopic sinus surgery: a comparative study of remifentanyl versus magnesium sulfate infusion. *Ain-Shams J of Anaesthesiology* 2017;10:124.
778. Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, et al. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:1839-47.
779. Bijker JB, Persoon S, Peelen LM, et al. Intraoperative Hypotension and Perioperative Ischemic Stroke after General Surg. *Anesthesiology.* 2012;116:658-64.
780. Futier E, Lefrant J-Y, Guinot P-G, et al. Effect of Individualized vs Standard Blood Pressure Management Strategies on Postoperative Organ Dysfunction Among High-Risk Patients Undergoing Major Surg. *JAMA* 2017;318:1346.

781. Dimauro R, Lucci F, Martino F, et al. The role of intraoperative stroke volume variation on bleeding during functional endoscopic sinus surgery. *Minerva Anesthesiol.* 2018;84:1246-53.
782. Gilbey P, Kukuev Y, Samet A, Talmon Y, Ivry S. The quality of the surgical field during functional endoscopic sinus surgery—the effect of the mode of ventilation: A randomized, prospective, double-blind Study. *Laryngoscope.* 2009;119:2449-53.
783. Green R, Konuthula N, Sobrero M, et al. Use of pharyngeal packs in functional endoscopic sinus surgery: a randomized controlled trial. *Laryngoscope.* 2017;127:2460-5.
784. Alfiky MG, Margalani OA, Rajeh AF, et al. Nasopharyngeal versus hypopharyngeal packing during sino-nasal surgeries: Randomised controlled trial. *Clin Otolaryngol.* 2018;43:1235-41.
785. Atef A, Fawaz A. Comparison of laryngeal mask with endotracheal tube for anesthesia in endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol.* 2008;22:653-7.
786. Jahanshahi J, Tayebi E, Hashemian F, Bakhshaei MH, Ahmadi MS, Seif Rabiei MA. Effect of local desmopressin administration on intraoperative blood loss and quality of the surgical field during functional endoscopic sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis: a tripleblinded clinical trial. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2019;276:1995-9.
787. Shao H, Kuang LT, Hou WJ, Zhang T. Effect of desmopressin administration on intraoperative blood loss and quality of the surgical field during functional endoscopic sinus surgery: a randomized, clinical trial. *BMC Anesthesiol.* 2015;15:53.
788. Kim DH, Kim S, Kang H, Jin HJ, Hwang SH. Efficacy of tranexamic acid on operative bleeding in endoscopic sinus surgery: A meta-analysis and systematic review. *Laryngoscope.* 2019;129:800-7.
789. Dastrup A, Pottegard A, Hallas J, Overgaard S. Perioperative Tranexamic Acid Treatment and Risk of Cardiovascular Events or Death After Total Hip Arthroplasty: A Population-Based Cohort Study from National Danish Databases. *J Bone Joint Surg. Am.* 2018;100:1742-9.
790. El Shal SM, Hasanein R. Effect of intravenous tranexamic acid and epsilon aminocaproic acid on bleeding and surgical field quality during functional endoscopic sinus surgery (FESS). *Egyptian J of anaesthesia.* 2015;31:1-7.
791. Chung JH, Cosenza MJ, Rahbar R, Metson RB. Mitomycin C for the prevention of adhesion formation after endoscopic sinus surgery: a randomized, controlled study. *Otolaryngology--Head & Neck Surg.* 2002;126:468-74.
792. Anand VK, Tabae A, Kacker A, Newman JG, Huang C. The role of mitomycin C in preventing synechia and stenosis after endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol.* 2004;18:311-4.
793. Chan KO, Gervais M, Tsaparas Y, Genoway KA, Manarey C, Javer AR. Effectiveness of intraoperative mitomycin C in maintaining the patency of a frontal sinusotomy: a preliminary report of a double-blind randomized placebocontrolled trial. *Am J Rhinol.* 2006;20:295-9.
794. Gupta M, Motwani G. Role of mitomycin C in reducing adhesion formation following endoscopic sinus surgery. *J Laryngol. Otol.* 2006;120:921-3.
795. Kim ST, Gang IG, Cha HE, Ha JS, Chung YS. Effect of mitomycin C on the size of antrostomy after endoscopic sinus surgery. *Ann Otol. Rhinol Laryngol.* 2006;115:673-8.
796. Konstantinidis I, Tsakiropoulou E, Vital I, Triaridis S, Vital V, Constantinidis J. Intra- and postoperative application of Mitomycin C in the middle meatus reduces adhesions and antrostomy stenosis after FESS. *Rhinology.* 2008;46:107-11.
797. Baradaranfar MH, Khadem J, Taghipoor Zahir S, Kouhi A, Dadgarnia MH, Baradarnfar A. Prevention of adhesion after endoscopic sinus surgery: role of mitomycin C. *Acta Med Iran.* 2011;49:131-5.
798. Venkatraman V, Balasubramanian D, Gopalakrishnan S, Saxena SK, Shanmugasundaram N. Topical Mitomycin C in functional endoscopic sinus surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2012;269:1791-4.
799. Konstantinidis I, Chatziavramidis A, Constantinidis J. A novel technique for mitomycin-c application in frontal sinus surgery. *Rhinology.* 2014;52:276-80.
800. Rotz SJ, Kodish E. Ethical conundrums in pediatric genomics. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2018;2018:301-6.
801. Lynn-Macrae AG, Lynn-Macrae RA, Emani J, Kern RC, Conley DB. Medicolegal analysis of injury during endoscopic sinus surgery. *The Laryngoscope.* 2004;114:1492-5.
802. Winford TW, Wallin JL, Clinger JD, Graham AM. Malpractice in Treatment of Sinonasal Disease by Otolaryngologists. *Otolaryngology--Head and Neck Surg.* 2015;152:536-40.
803. Seys SF, Bousquet J, Bachert C, et al. mySinusitisCoach: patient empowerment in chronic rhinosinusitis using mobile technology. *Rhinology.* 2018;56:209-15.
804. Care Quality Commission. Regulation 20: Duty of candour. 2015. [https://www.cqc.org.uk/sites/default/files/20150327\\_duty\\_of\\_candour\\_guidance\\_final.pdf](https://www.cqc.org.uk/sites/default/files/20150327_duty_of_candour_guidance_final.pdf). 27 August 2019.
805. Falagas ME, Karageorgopoulos DE, Grammatikos AP, Matthaiou DK. Effectiveness and safety of short vs. long duration of antibiotic therapy for acute bacterial sinusitis: a meta-analysis of randomized trials. *Br J Clin Pharmacol* 2009;67:161-71.
806. Wolf JS, Malekzadeh S, Berry JA, O'Malley BW. Informed consent in functional endoscopic sinus surgery. *The Laryngoscope.* 2002;112:774-8.
807. Wolf JS, Chiu AG, Palmer JN, O'Malley BW, Schofield K, Taylor RJ. Informed consent in endoscopic sinus surgery: the patient perspective. *The Laryngoscope.* 2005;115:492-4.
808. Burns P, Keogh I, Timon C. Informed consent: a patients' perspective. *The J of laryngology and otology* 2005;119:19-22.
809. Adhikari P, Pradhananga RB. Patients' Expectations on Informed Consent before ENT Surg. *International Archives of Otorhinolaryngol.* 2007;11:51-3.
810. Judgment: Montgomery (Appellant) v Lanarkshire Health Board (Respondent) (Scotland). 2015. <https://www.supremecourt.uk/cases/docs/uksc-2013-0136-judgment.pdf>.
811. Taub HA, Baker MT, Kline GE, Sturr JF. Comprehension of informed consent information by young-old through old-old volunteers. *Exp Aging Res.* 1987;13:173-8.
812. Taylor RJ, Chiu AG, Palmer JN, et al. Informed consent in sinus surgery: Link between demographics and patient desires. *Laryngoscope.* 2005;115:826-31.
813. Ankuda CK, Block SD, Cooper Z, et al. Measuring critical deficits in shared decision making before elective surgery. *Patient Educ Couns* 2014;94:328-33.
814. Hekkenberg RJ, Irish JC, Rotstein LE, Brown DH, Gullane PJ. Informed consent in head and neck surgery: how much do patients actually remember? *J Otolaryngol.* 1997;26:155-9.
815. Robinson G, Merav A. Informed consent: recall by patients tested postoperatively. *The Annals of Thoracic Surg.* 1976;22:209-12.
816. Aremu SK, Alabi BS, Segun-Busari S. The role of informed consent in risks recall in otorhinolaryngology surgeries: verbal (nonintervention) vs written (intervention) summaries of risks. *Am J Otolaryngol.* 2011;32:485-9.
817. Fink AS, Prochazka AV, Henderson WG, et al. Predictors of Comprehension during Surgical Informed Consent. *J Am Coll Surg.* 2010;210:919-26.
818. Hickson GB, Jenkins AD. Identifying and addressing communication failures as a means of reducing unnecessary malpractice claims. *N C Med J.* 68:362-4.
819. Siu JM, Rotenberg BW, Franklin JH, Sowerby LJ. Multimedia in the informed consent process for endoscopic sinus surgery: a randomized control trial. *Laryngoscope.* 2016;126:1273-8.
820. Dawson DE, Kraus EM. Medical malpractice and rhinology. *Am J Rhinol.* 21:584-90.
821. Bagnall NM, Pucher PH, Johnston MJ, et al. Informing the process of consent for surgery: identification of key constructs and quality factors. *J Surg Res.* 2017;209:86-92.



822. Townend D. EU Laws on Privacy in Genomic Databases and Biobanking. *J Law Med Ethics* 2016;44:128-42.
823. de Lecuona I, Villalobos-Quesada M. European perspectives on big data applied to health: The case of biobanks and human databases. *Dev World Bioeth*. 2018;18:291-8.
824. Declaration of Helsinki. 1975. <https://www.wma.net/wp-content/uploads/2018/07/DoH-Oct1975.pdf>.
825. International Clinical Harmonisation of Good Clinical Practice guidelines. 1996. <https://www.ich.org/products/guidelines.html>.
826. Critselis E. Impact of the General Data Protection Regulation on Clinical Proteomics Research. *Proteomics Clin Appl* 2019;37:e1800199.
827. Kaufman R. Genetic Testing Gone Wild. *Manag Care*. 2019;28:39.
828. Korngiebel DM, Zech JM, Chappelle A, et al. Practice Implications of Expanded Genetic Testing in Oncology. *Cancer Invest*. 2019;37:39-45.
829. Nicol D, Eckstein L, Bentzen HB, et al. Consent insufficient for data release. *Science*. 2019;364:445-6.
830. Stoekle HC, Turrini M, Charlier P, Deleuze JF, Herve C, Vogt G. Genetic Data, Two-Sided Markets and Dynamic Consent: United States Versus France. *Sci Eng Ethics*. 2019, 10.1007/s11948-019-00085-4.
831. Abou-Elhamd KEA, Al-Sultan AI, Rashad UM. Simulation in ENT medical education. *J Laryngol. Otol*. 2010;124:237-41.
832. Yanagisawa E. The use of video in ENT endoscopy: its value in teaching. *Ear Nose Throat J*. 1994;73:754-63.
833. Sandhaus H, Chen PG. Intraoperative Functional Endoscopic Sinus Surgery Training: Efficient Teaching Techniques—A New Method. *Clinical Medicine Insights: Ear, Nose and Throat*. 2018;11:117955061875864.
834. Bakker NH, Fokkens WJ, Grimbergen CA. Investigation of training needs for functional endoscopic sinus surgery (FESS). *Rhinology*. 2005;43:104-8.
835. Braun T, Betz CS, Ledderose GJ, et al. Endoscopic sinus surgery training courses: benefit and problems - a multicentre evaluation to systematically improve surgical training. *Rhinology*. 2012;50:246-54.
836. Rivron RP, Maran AG. The Edinburgh FESS Trainer: a cadaver-based bench-top practice system for endoscopic ethmoidal surgery. *Clin Otolaryngol. Allied Sci* 1991;16:426-9.
837. Zuckerman JD, Wise SK, Rogers GA, Senior BA, Schlosser RJ, DelGaudio JM. The utility of cadaver dissection in endoscopic sinus surgery training courses. *Am J Rhinol. Allergy*. 2009;23:218-24.
838. Chan M, Carrie S. Training and assessment in functional endoscopic sinus surgery. *The J of Laryngol and Otol*. 2018;132:133-7.
839. Delgado-Vargas B, Romero-Salazar AL, Reyes Burneo PM, et al. Evaluation of resident's training for endoscopic sinus surgery using a sheep's head. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016;273:2085-9.
840. Acar B, Gunbey E, Babademez MA, Karabulut H, Gunbey HP, Karasen RM. Utilization and Dissection for Endoscopic Sinus Surgery Training in the Residency Program. *J Craniofac Surg*. 2010;21:1715-8.
841. de Oliveira HF, Bollela VR, Anselmo-Lima WT, Costa CAPD, Nakanishi M. A feasible, lowcost, reproducible lamb's head model for endoscopic sinus surgery training. *PLoS One* 2017;12:e0180273-e.
842. Nogueira JF, Lyra M BF, Leão FS, Stamm A C. Building a real endoscopic sinus and skull-base surgery simulator. 2008;3:727-8.
843. Burge SD, Bunegin L, Weitzel EK, McMains KC. The validation of an endoscopic sinus surgery skills training model: a pilot study. *American J Rhinol & Allergy*. 2012;26:409-13.
844. Alrasheed AS, Nguyen LHP, Mongeau L, Funnell WRJ, Tewfik MA. Development and validation of a 3D-printed model of the ostiomeatal complex and frontal sinus for endoscopic sinus surgery training. *International Forum of Allergy and Rhinology*. 2017;7:837-41.
845. Zhuo C, Lei L, Yulin Z, et al. Creation and validation of three-dimensional printed models for basic nasal endoscopic training. *Int Forum Allergy. & Rhinol*. 2019;9:695-701.
846. Rudman Don; Sessanna DY, Roni; Crawfis, Roger; Heskamp, David; Edmond, Charles; Wiet, Gregory, David; Stredney. *Functional Endoscopic Sinus Surgery Training Simulator*. 1998;108:1643-7.
847. Ecke U, Klimek L, Müller W, Ziegler R, Mann W. Virtual reality: preparation and execution of sinus surgery. *Computer aided surg*. 1998;3:45-50.
848. Tolsdorff B, Pommert A, Höhne KH, et al. Virtual reality: A new paranasal sinus surgery simulator. *Laryngoscope*. 2010;120:420-6.
849. Varshney R, Frenkiel S, Nguyen LHP, et al. Development of the McGill simulator for endoscopic sinus surgery: a new high-fidelity virtual reality simulator for endoscopic sinus surgery. *American J Rhinol & Allergy*. 2014;28:330-4.
850. Javia L, Deutsch ES. A Systematic Review of Simulators in Otolaryngology. *Otolaryngology-Head & Neck Surg.: official J of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surg*. 2012;147:999-1011.
851. Arora A, Lau LYM, Awad Z, Darzi A, Singh A, Tolley N. Virtual reality simulation training in Otolaryngology. *Int J Surg*. 2014;12:87-94.
852. Fried MP, Sadoughi B, Gibber MJ, et al. From virtual reality to the operating room: the endoscopic sinus surgery simulator experiment. *Otolaryngology--Head & Neck Surg.: official J of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surg*. 2010;142:202-7.
853. Solyar A, Cuellar H, Sadoughi B, Olson TR, Fried MP. Endoscopic Sinus Surgery Simulator as a teaching tool for anatomy education. *Am J Surg*. 2008;196:120-4.
854. Pirochchai P, Avery A, Laopaiboon M, Kennedy G, O'Leary S. Virtual reality training for improving the skills needed for performing surgery of the ear, nose or throat. *Reviews* 1996;112:1148.
855. Dharmawardana N, Ruthenbeck G, Woods C, et al. Validation of virtual-reality-based simulations for endoscopic sinus surgery. *Clin Otolaryngol*. 2015;40:569-79.
856. Schalek P, Petras P, Klement V, Hahn A. Short-term antibiotics treatment in patients with nasal polyps and enterotoxins producing *Staphylococcus aureus* strains. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2009;266:1909-13.
857. Albu S, Lucaciu R. Prophylactic antibiotics in endoscopic sinus surgery: a short follow-up study. *Am J Rhinol. Allergy*. 2010;24:306-9.
858. Annys E, Jorissen M. Short term effects of antibiotics (Zinnat) after endoscopic sinus surgery. *Acta Otorhinolaryngol. Belg* 2000;54:23-8.
859. Gulati SK, Sharma K, Shergill GK, Kumar R. Prophylactic budesonide nasal spray after polypectomy. *Indian J of otolaryngology and Head & Neck Surg*. 2001;53:207-9.
860. Hwang CS, Al Sharhan SS, Kim BR, et al. Randomized controlled trial of steroidsoaked absorbable calcium alginate nasal packing following endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope*. 2018;128:311-6.
861. Sow YL, Tang IP, Kho J, Narayanan P. Pilot study comparing steroid-impregnated and nonsteroid-impregnated absorbable nasal dressing following endoscopic sinus surgery. *Med J Malaysia* 2018;73:244-8.
862. Ha T, Valentine R, Moratti S, Hanton L, Robinson S, Wormald PJ. The efficacy of a novel budesonide chitosan gel on wound healing following endoscopic sinus surgery. *International Forum of Allergy. & Rhinology*. 2018;8:435-43.
863. Sabarinath V, Harish MR, Divakaran S. Triamcinolone Impregnated Nasal Pack in Endoscopic Sinus Surg: Our Experience. *Indian J of Otolaryngol & Head & Neck Surg*. 2017;69:88-92.
864. Bardaranfar MH, Ranjbar Z, Dadgarnia MH, et al. The effect of an absorbable gelatin dressing impregnated with triamcinolone within the olfactory cleft on polypoid rhinosinusitis smell disorders. *American J Rhinol & Allergy*. 2014;28:172-5.

865. Rudmik L, Mace J, Mechor B. Effect of a dexamethasone Sinu-Foam™ middle meatal spacer on endoscopic sinus surgery outcomes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int Forum Allergy. & Rhinol.*2012;2:248-51.
866. Murr AH, Smith TL, Hwang PH, et al. Safety and efficacy of a novel bioabsorbable, steroideluting sinus stent. *Int Forum Allergy. & Rhinol.*2011;1:23-32.
867. Lund VJ, Kennedy DW. Quantification for staging sinusitis. The Staging and Therapy Group. *Ann Otol. Rhinol Laryngol. Suppl* 1995;167:17-21.
868. Qvarnberg Y, Kantola O, Salo J, Toivanen M, Valtonen H, Vuori E. Influence of topical steroid treatment on maxillary sinusitis. *Rhinology.* 1992;30:103-12.
869. Peveling-Oberhag A, Reimann H, Weyer V, Goloborodko E, Staubach P. High-Concentration Liquid Prednisolone Formula: Filling a Therapeutic Niche in Severe Acute Attacks of Urticaria and Angioedema. *Skin Pharmacol Physiol* 2016;29:9-12.
870. Pirunsarn A, Kijrattanakul P, Chamnanchanunt S, Polprasert C, Rojnuckarin P. A Randomized Multicenter Trial Comparing Low-Dose Prednisolone Versus Observation for Prevention of Recurrences in Adult Immune Thrombocytopenia. *Clin Appl Thromb Hemost* 2018;24:867-73.
871. Sicras-Mainar A, Traseira-Lugilde S, Fernandez-Sanchez T, Navarro-Artieda R. [Persistence to treatment and resources use with inhaled fixed-dose combinations of corticosteroids and long-acting beta-adrenergic agonists for the treatment of asthma: A population-based retrospective study]. *Semergen* 2018;44:472-84.
872. Mager DE, Lin SX, Blum RA, Lates CD, Jusko WJ. Dose equivalency evaluation of major corticosteroids: pharmacokinetics and cell trafficking and cortisol dynamics. *J Clin Pharmacol* 2003;43:1216-27.
873. Salami A, Dellepiane M, Strinati F, Guastini L, Mora R. Sulphurous thermal water inhalations in the treatment of chronic rhinosinusitis. *Rhinology.* 2010;48:71-6.
874. Sommer DD, Hoffbauer S, Au M, Sowerby LJ, Gupta MK, Nayan S. Treatment of aspirin exacerbated respiratory disease with a low salicylate diet: a pilot crossover study. *Otolaryngology - Head & Neck Surg.*(united states) 2015;152:42-7.
875. Sommer DD, Rotenberg BW, Sowerby LJ, et al. A novel treatment adjunct for aspirin exacerbated respiratory disease: the low-salicylate diet: a multicenter randomized control crossover trial. *Int Forum Allergy. & Rhinol.*2016;6:385-91.
876. Laidlaw TM, Cahill KN, Cardet JC, et al. A trial of type 12 purinergic (P2Y12) receptor inhibition with prasugrel identifies a potentially distinct endotype of patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol.*2018.
877. Fahmy FF, McCombe A, McKiernan DC. Sino nasal assessment questionnaire, a patient focused, rhinosinusitis specific outcome measure. *Rhinology.* 2002;40:195-7.
878. Gan EC, Habib AR, Rajwani A, Javer AR. Fivedegree, 10-degree, and 20-degree reverse Trendelenburg position during functional endoscopic sinus surgery: a double-blind randomized controlled trial. *Int Forum Allergy. & Rhinol.*2014;4:61-8.
879. Hathorn IF, Habib AR, Manji J, Javer AR. Comparing the reverse Trendelenburg and horizontal position for endoscopic sinus surgery: a randomized controlled trial. *Otolaryngology--Head & Neck Surg.*2013;148:308-13.
880. Ko MT, Chuang KC, Su CY. Multiple analyses of factors related to intraoperative blood loss and the role of reverse Trendelenburg position in endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope.* 2008;118:1687-91.
881. Ahn HJ, Chung SK, Dhong HJ, et al. Comparison of surgical conditions during propofol or sevoflurane anaesthesia for endoscopic sinus surgery. *Br J Anaesth* 2008;100:50-4.
882. Kaygusuz K, Yildirim A, Kol IO, Gursoy S, Mimaroglu C. Hypotensive anaesthesia with remifentanyl combined with desflurane or isoflurane in tympanoplasty or endoscopic sinus surgery: a randomised, controlled trial. *J Laryngol. Otol.* 2008;122:691-5.
883. Yoo HS, Han JH, Park SW, Kim KS. Comparison of surgical condition in endoscopic sinus surgery using remifentanyl combined with propofol, sevoflurane, or desflurane. *Korean J Anesthesiol* 2010;59:377-82.
884. Luong A, Ow RA, Singh A, et al. Safety and effectiveness of a bioabsorbable steroidreleasing implant for the paranasal sinus ostia: a randomized clinical trial. *JAMA otolaryngology - Head & Neck Surg.*2018;144:28-35.
885. Smith TL, Singh A, Luong A, et al. Randomized controlled trial of a bioabsorbable steroidreleasing implant in the frontal sinus opening. *Laryngoscope.* 2016;126:2659-64.
886. Kennedy DW, Kuhn FA, Hamilos DL, et al. Treatment of chronic rhinosinusitis with highdose oral terbinafine: a double blind, placebocontrolled study. *Laryngoscope.* 2005;115:1793- 9.

## 7. Pediatrik Kronik Rinosinüzitler

### 7.1. Epidemiyoloji, predispozan faktörler ve komorbiditeler

#### 7.1.1. Epidemiyoloji

1996 yılında ABD'deki Ulusal Sağlık Görüşme Anketinden elde edilen hesaplamalara göre, 18 yaşın altındaki gençlerde kronik rinosinüzitten (KRS) etkilenme hızı 1.000'de 6,39'dur.<sup>1</sup> 1996 yılında rinosinüzite (akut ve kronik) ayrılan genel sağlık harcamalarının 1.8 milyar doları (%30,6) 12 yaş ve altı çocuklar için olmak üzere, 5.8 milyar dolar olduğu tahmin edilmektedir.<sup>2</sup> Çocuklarda bu hastalığın tanı ve tedavisiyle ilgili artan bilgiye rağmen, dünyadaki gerçek epidemiyolojisi henüz iyi tanımlanmamıştır. Kesin tanı konulamamasına neden olabilecek faktörler arasında, KRS'yi adenoid hipertrofisi, adenoidit ve (alerjik) rinitten ayırma güçlüğü nedeniyle yanlış pozitif tanıları, eksik değerlendirme (birçok çocukta nazal endoskopi ve/veya görüntüleme yapılamadığı için), gerek doktorlar gerekse hasta yakınları tarafından hastalığın göz ardı edilmesi ve bazı çocuklarda karşılaşılan eksik klinik takip sayılabilir.

Ayrıca son zamanlarda ırk ve sosyoekonomik durumun hastalığın prevalansını etkilediği bildirilmiştir. Smith ve ark. Mart 2008'den Temmuz 2011'e kadar primer KRS tanısıyla (Güncel Prosedür Terminolojisi [CPT] kodlarına göre) bir üçüncü basamak pediatrik KBB merkezine başvuran 6 aylık ile 18 yaş arasındaki 174 çocuğu, üç ay boyunca aynı bölümde görülerek başka bir otorinolarenjolojik tanı almış 430 çocuktan oluşan kontrol grubuyla birlikte değerlendirmiştir.<sup>3</sup> Primer KRS tanısı olan hastalar arasında beyaz ırktan çocuklar ve özel sağlık sigortası olan çocuklar daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgular ırksal/etnik eşitsizliklerin ve sosyoekonomik değişkenlerin tanıyı etkileyebileceğini düşündürmektedir, ve bu durum muhtemelen üçüncü basamak bakıma erişim, ebeveynlerin hastalık şiddeti algısı veya farklı etnik popülasyonlardaki hastalık sürecinin doğal seyirindeki farklılıklara bağlıdır.

Bu kısıtlılıklara rağmen, birçok çalışmada pediatrik popülasyonda KRS prevalansı değerlendirilmeye çalışılmıştır. Sidell ve ark. okul çağındaki 42.1 milyon hastadan 2 yıl boyunca elde edilen ABD ulusal araştırması verilerine ve tıbbi tanı/vizitler için doktor tanıları ve prosedür kodlarına dayanarak, incelenen popülasyonda KRS tanılı çocuk oranını yaklaşık %4 (1.7 milyon kişiye karşılık gelmektedir) olarak belirlemiştir.<sup>4</sup> Sami ve Scadding, rinosinüzit semptomlarının prevalansını ve yaşam kalitesi üzerindeki etkisini belirlemek için Doğu Londra'daki 213 orta öğretim çocuğunda (11-16 yaş) hastalığa özgü bir yaşam kalitesi anketi olan MSYPO'yu kullanmıştır.<sup>5</sup> Bu çalışmanın sonuçlarına göre katılımcıların %31,5'i riniti düşündüren semptomlara dair yakınmalar, %13-15'i ise semptomların sinüs kaynaklı olduğunu düşündüren yüz ağrısı veya ön/arka burun akıntısı bildirmiştir. Öğrencilerin %20'sinden fazlası ise bu semptomların yaşam kalitesi üzerindeki etkilerden yakınmıştır. Toplam olarak, burun ve sinüs semptomları olanların % 22'sinde bu semptomların altı haftadan fazla, ancak bir yıldan az bir süredir mevcut olduğu saptanmıştır.

Gilani ve ark. 2005-2012 döneminde ulusal anket veri tabanlarını analiz etmiş ve KRS'nin 0-20 yaşlarındaki hastalarda yılda 5.6 milyon vizite karşılık geldiğini göstermiştir.<sup>6</sup> Tüm vizitlerin %2,1'inde KRS tanısı, %0,6'sında akut rinosinüzit tanısı, ve karşılaştırmak için %2,6'sında alerjik rinit, %8'inde üst solunum yolu enfeksiyonu ve %6,7'sinde otitis media tanısı konulmuştur. En fazla etkilenen grup 5-10 yaş ve 10-15 yaş grubudur.

Mevcut verilerin çoğu tanı kodlarına, ve subjektif, anketten türetilmiş bilgilere dayanmakla birlikte, Westman ve ark. İsveç popülasyonu temelli bir çalışmada 3.112 ergen üzerinde ankete dayalı 12 aylık KRS prevalansının %1,5 olarak tahmin etmiştir.<sup>7</sup> Devam edip tanıyı objektif bir şekilde doğruladıklarında ise, prevalansın %0,3 ila %0,8 aralığına gerilediğini göstermişlerdir.

Bu çalışmalar, pediatrik popülasyonda KRS prevalansının erişkinlerden daha düşük olduğunu düşündürmektedir. Yetişkinlerde olduğu gibi pediatrik KRS, yaşam kalitesine etki eden bir hastalıktır. KRS'nin çocukların yaşam kalitesi üzerindeki etkisi astım, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, juvenil romatoid artrit ve epilepsi gibi hastalıklardan daha fazladır.<sup>8</sup> Tüm bu çalışmalar, özellikle okulda kaçırılan dersler ve konsantrasyon, uyku kalitesi, fiziksel ve duygusal sağlık açısından çocukların yaşamları üzerinde önemli bir olumsuz etkiyi yansıtmaktadır.<sup>5</sup>

*Çocuklarda KRS çalışmaları daha az yaygın olmasına rağmen, prevalans erişkinlere göre daha düşüktür (%2-4), ancak yaşam kalitesi üzerindeki olumsuz etki erişkinlerde gözlemlenenle benzer görünmektedir.*

#### 7.1.2. Predispozan faktörler ve komorbiditeler

Predispozan/komorbid faktörlerin rolü önemli ölçüde anlaşılmış olsa da, konağa ait faktörlerin (sistemik ve lokal) ve KRS'yi etkileyen çevresel koşulların çocuklarda hastalığı indükleyip indüklediği veya ortak bir patogenez yolağını paylaşıp paylaşmadığı net değildir.

##### 7.1.2.1. Sinüslerdeki anatomik varyasyonlar

Bugüne kadar, anatomik anormalliklerin herhangi bir şekilde çocuklarda KRS'nin gelişimine ve devam etmesine katkıda bulunduğuna dair bir kanıt bulunmamıştır. 1997'den 2008'e kadar yapılan çalışmalarda sık görülse de, anatomik varyasyonlarla (konka büllöza, konka hipertrofisi, septum deviasyonu vb.) pediatrik KRS'nin derecesi veya varlığı arasında korelasyon görülmediği öne sürülmüştür.<sup>9-11</sup> Gözlemsel bir çocuk kohortunda anatomik anormalliklerin incelendiği daha yeni bir çalışmada, sağlıklı sinüslerde de anatomik anormalliklerin sık görüldüğü ortaya konmuştur.<sup>12</sup> Cinsiyet bu anomalilerin prevalansını etkilememektedir, ancak görüldüğü kadarıyla bazı anomalilerin (septum deviasyonu ve konka büllöza) prevalansı daha büyük çocuklarda daha yüksektir. Haruna ve ark. 1-15 yaş arası 95

çocuktan elde edilen BT'leri analiz ederek pediatrik orta konka pnömatizasyonu varlığının ostiomeatal kompleksin daralmasına yol açıp açmadığını ve rinosinüzit gelişimiyle ilişkili olup olmadığını araştırmıştır.<sup>9</sup> Nazal kavitelelerin %4,6'sında orta konka pnömatizasyonu tespit edilmiş, ancak ostiomeatal kompleksi tıkamadığı belirlenmiştir. Dolayısıyla, orta konka pnömatizasyonu ile rinosinüzit gelişimi arasında doğrudan nedensel bir ilişki gözlenmemiştir. Aynı şekilde, Al-Qudah, uygun tıbbi tedaviden sonra devam eden pediatrik kronik rinosinüziti olan 65 olgu (ortalama yaş 11,4 yıl) üzerinde prospektif bir çalışma gerçekleştirmiş ve BT taramalarını incelemiştir.<sup>11</sup> Agger nazi hücreleri en sık görülen anatomik varyasyon olarak belirlenmiş ve bunu orta konkada konka büllöza izlemiştir. Bu anatomik varyantlarla kronik rinosinüzit derecesi arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır, bu da bu anormalliklerin pediatrik popülasyonda kronik rinosinüzitin derecesini ve şiddetini öngörmesinin mümkün olmadığını göstermektedir.

*Anatomik varyasyonlar büyük çocuklarda daha sık görülür, ancak bu durum KRS varlığıyla ilişkili gibi görünmemektedir.*

### 7.1.2.2. Çevresel faktörler

#### 7.1.2.2.1. Viral enfeksiyon

Üst solunum yolu enfeksiyonlarının (ÜSYE) mukozal ödem, mukus üretimi ve retansiyonu, mukosilyer temizlenmenin bozulması, sekresyon stazı ve sinüs mukozası havalanmasının azalmasına yol açarak KRS gelişiminde rol oynadığı tahmin edilmektedir.<sup>13</sup> Wood ve ark. KRS'li 13 erişkin hasta ve normal sinüslü iki erişkinin sinüs mukozasındaki solunum yolu virüslerini araştırmak için polimeraz zincir reaksiyonunu kullanmış, ancak yaygın solunum yolu virüslerinden hiçbirine dair bir işaret tespit edememiştir.<sup>14</sup> Bu nedenle, şimdiye kadar viral enfeksiyonun pediatrik KRS'ye katkısı konusunda yapılmış olan çalışmalar yetersizdir ve katkısı olduğunu gösteren hiçbir kanıt bulunamamıştır.

*Bu güne kadar, viral enfeksiyonların pediatrik KRS'ye katkıda bulunduğu dair güvenilir bir kanıt yoktur.*

#### 7.1.2.2.2. Sigara dumanı maruziyeti

Sigara dumanına çevresel maruziyet mukosilyer temizlenme ve epitel rejenerasyonunu engeller. Hem aktif hem de pasif sigara içimi KRS gelişimi için önemli risk faktörleri olarak tanımlanmıştır.<sup>15,16</sup> Reh ve ark. sigara dumanının KRS üzerindeki etkisini inceleyen erişkin ve pediatrik literatürün detaylı bir derlemesini yapmıştır.<sup>15</sup> Bu çalışmaya dahil edilen makalelerin birçoğunda pediatrik ve erişkin popülasyonlar karma olup, sadece Kakish ve ark.'nın makalesi çocuklara özgü veriler içermektedir.<sup>17</sup>

Yazarlar, pasif sigara içiciliğine maruz kalan çocuklarda akut rinosinüzit prevalansını %68 olarak bildirmiştir. Pasif sigara içiciliğine maruz kalmayan çocuklarda bu oran %1,2'dir.<sup>17</sup>

Değerli olmasına rağmen, bu çalışma sadece akut rinosinüziti değerlendirmiştir. Christensen ve ark. sigara dumanına maruziyet ile KRS prevalansı arasında korelasyon olup olmadığını belirlemek için büyük popülasyon çalışmalarının sistematik bir derlemesini yapmıştır.<sup>16</sup> Pediatrik popülasyonda (18 yaş altı) pasif ve/veya aktif duman maruziyetinde KRS cerrahisi sonuçlarını değerlendiren çalışmalar yapılmıştır. Tüm çalışmalar sigara dumanına maruz kalan çocuklarda daha kötü sonuçları işaret etmiştir. Bunlar arasında revizyon cerrahisi oranlarında artış,<sup>18,19</sup> daha kötü SNOT skorları<sup>19</sup> veya postoperatif dönemde semptomların iyileşmemesi<sup>18-20</sup> yer almaktadır. Bu nedenle, sigara dumanının çocuklarda KRS'yi kötüleştirdiğine dair bazı kanıtlar vardır, ancak nedenselliği ortaya çıkarabilmek için zaman içinde uzunlamasına ve mekanik çalışmalara ihtiyaç vardır.

*Pasif sigara içiciliğine maruz kalan KRS'li çocuklarda hastalık daha şiddetli, klinik skorlar daha kötü ve revizyon cerrahisi oranları daha yüksektir.*

### 7.1.2.3. Alerjik rinit

Alerjik inflamasyon, ostiumların mukosilyer temizlenmesi ve açıklığı açısından sinonazal fizyolojiyi değiştirebilir ve geç evre alerjik inflamasyon KRS gelişimine katkıda bulunabilir.<sup>21</sup> Bununla birlikte, çocuklarda KRS'yi alerjik rinitle bağlantılandıran kanıtlar en iyi olasılıkla şüphelidir.

KRS'li pediatrik hastalarda yapılan büyük bir çalışmada, hastaların %29,9'unda hem pozitif deri testi hem de yükselmiş serum IgE düzeyi bildirilmiştir.<sup>22</sup> KRS'li çocuklarda bu atopi prevalansı, İtalya'da genel pediatrik popülasyonla benzer bulunmuştur. Daha önemlisi, üç yaşın altındaki çocukların sadece %7,4'ünün testi pozitifken; 3-6 yaş arası çocuklarda bu oran %31,4, ve altı yaşından büyük çocuklarda ise %33,3 olarak saptanmış, ve bu bulgu alerji testinin üç yaş altında daha verimsiz olduğunu düşündürmüştür.

Sedaghat ve ark. 2002-2012 döneminde Boston Çocuk Hastanesi'nin Kulak Burun Boğaz veya Alerji ve İmmünoloji kliniklerinde kronik rinosinüzit tanısı almış 18 yaş altı 4.044 ardışık hastayı değerlendirmiştir.<sup>23</sup> KRS'li çocuklar arasında AR prevalansı daha yüksek değildi, aksine bu yaş grubu için tipik bir değer olan %27 olarak bulunmuştur. Şaşırtıcı olmayan bir şekilde, KRS ve AR'li çocuklarda astım prevalansı (%40,7), AR olmayan çocuklara (%9,8) göre anlamlı derecede yüksek saptanmış ve KRS'li çocuklarda astım tanısı ve AR arasında güçlü bir pozitif ilişki kaydedilmiştir. Diğer çalışmalara göre, KRS'li hastalarda genel popülasyona göre atopi yüzdesi daha yüksektir. Tayland'da rinosinüzit tanısı konulan ve direkt yüz grafilerinde anormal bulguları olan 100 çocuk hastanın, %53'ünde sık görülen alerjenlere karşı deri testi pozitifliği saptanmış olup bu bulgu alerjik rinit ve KRS arasında bir korelasyon olduğunu düşündürmüştür.<sup>24</sup> Bununla birlikte, Georgalas ve ark. bahsedilen bu çalışmaların sonuçlarını Bradford-Hill nedensellik kriterleri doğrultusunda incelediğinde, özellikle çocuklarda açık ve kesin bir nedensellik ilişkisinin kurulamayacağı sonucuna varmıştır.<sup>25</sup>

Çok yakın bir zamanda Anamika ve ark. öykü ve nazal endoskopik inceleme dahil fizik muayene bulgularına göre KRS tanısı almış

7-18 yaşlarındaki 110 hastayı incelemiştir.<sup>26</sup> Hastalara atopi tanısı için sık görülen 65 aeroalerjen ile deri prick testi uygulanmıştır. Hastaların %52,7'sinde bu aeroalerjenlerden en az birine karşı pozitif yanıt elde edilmiştir. KRS ve atopisi olan hastalarda ortalama Lund Mackay endoskopik skoru ve SN-5 skoru (kötü yaşam kalitesini ifade eden) atopik olmayan hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Buna karşılık, daha eski bir çalışma, alerjik olan ve olmayan çocukların BT'lerini değerlendirmiş ve sinüslerde opaklaşma oranını alerjik grupta %61, alerjik olmayanlarda ise %64 bularak, sinüs BT anomalilerinin alerjide kayda değer bir rolü olmadığı yönünde bir çıkarım yapmıştır.<sup>27</sup>

Özetle, çocuklarda KRS'de alerjik hastalığın önemini değerlendiren mevcut çalışmalar, iki hastalığın etkileşimini açıkça ortaya koymamaktadır. Bu çalışmalarda pek çok potansiyel kısıtlılık mevcuttur: 1) Çalışmaların çoğunun alerjik rinitli hastaları görme olasılığı daha yüksek olan alerji ve kulak burun boğaz kliniklerindeki hasta popülasyonu baz alınarak yapılmış olması, 2) KRS tanısının objektif olarak doğrulanamaması, 3) Atopi (pozitif deri testi) ve klinik alerjik rinit (pozitif deri testi ve eşlik eden ilgili semptomlar) ayırıcı tanısının net yapılamaması. Bu kısıtlılıklara rağmen, özellikle KRS'li büyük çocuklarda alerji testlerinin yapılması düşünülmelidir.

*Yukarıdaki çalışmalara göre pediatrik KRS hastalarında AR ve/veya astım birlikteliği olasılığı görece daha yüksektir. Bununla birlikte, bu korelasyonu desteklemek için AR'li veya AR'siz popülasyonda KRS prevalansına ilişkin araştırmalara ihtiyaç vardır.*

#### 7.1.2.4. Astım

Hem KRS hem astım solunum yollarının inflamatuvar hastalıklarıdır. Rinosinüzitin birleşik hava yolu teorisinin bir parçası olarak, tüm yaş gruplarında bronşiyal astımı etkilediği varsayılmaktadır.<sup>28</sup> Boston Çocuk Hastanesi'nin eş zamanlı hastalıklarla ilgili verilerini gözden geçiren Sedaghat ve ark., KRS'li 4.044 çocuğun %18,1'inde eş zamanlı astım olduğunu bildirmiştir.<sup>23</sup> Yukarıda belirtildiği gibi, çocukta eşlik eden alerjik rinit varlığında astım olasılığı daha yüksektir. Anfusio ve ark. KRS'li çocuklar ile sağlıklı kontrollerin sinüs dokularında sitokin ekspresyonunu değerlendirmiş ve KRS'li ve astımlı çocukların sinüs dokularındaki sitokin düzeyinin, KRS'li hastalarda üst solunum yolu hastalığının alt hava yolu inflamasyonuna katkısını destekler nitelikte, anlamlı derecede daha yüksek olduğunu bulmuştur.<sup>29</sup> Daha eski ve kontrol grubu olmayan 48 hastalık bir çalışmanın sonucuna göre, KRS'nin farmakolojik veya cerrahi olarak tedavisi edilmesi, olguların %80'inde astım ilaçlarının kesilebilmesini sağlamıştır.<sup>30</sup> Ayrıca sonraki dönemde rinosinüzit alevlendiğinde astım rekürrensi görülmüştür. Bu ve diğer çalışmalar, KRS'nin klinik kontrolünün, tedavisi zor astım kontrolünün optimize edilmesinde önemli bir rol oynayabileceği kavramını desteklemektedir. Bununla birlikte, mevcut çalışmaların çoğunun kısıtlılıkları kontrol grubunun iyi seçilmemiş olması ve randomize tedavi gruplarının eksikliğidir; bu nedenle, çocuklarda KRS ile astım arasındaki ilişki büyük ölçüde betimleyici özellikte kalmaktadır.

*Astım ve pediatrik KRS arasında güçlü bir korelasyon gözlemledik. Bu gözlemin altında yatan patofizyolojik olayların doğasını açıklığa kavuşturmak içinse daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.*

Tablo 7.1.1. Pediatrik KRS'de adenoidektomi.

Yazar	Tip	Girişim	Sonuç ölçütü	Bulgular
Vandenberg 1997 <sup>140</sup>	Retrospektif vaka serisi, n=48	Adenoidektomi veya adenotonsillektomi	Semptomlar	Hastaların %58'inde tam veya tama yakın semptom iyileşmesi
Brietzke 2008 <sup>33</sup>	Sistemik literatür incelemesi Ortalama örneklem büyüklüğü= 46 (aralık: 10-121).	Adenoidektomi (sistemik literatür taraması için uygun 8 çalışma)	Cerrahi sonrası düzelen hastaların oranı	Hastaların %69'u cerrahi sonrası düzeldi
Ramadan 2007 <sup>142</sup>	Prospektif olarak toplanan verilerin retrospektif incelenmesi, n=121	Adenoidektomi 55 hastaya adenoidektomi sonrasında ESC uygulandı ve veriler mevcuttu	Adenoidektomi başarısızlığı Erken başarısızlığa katkıda bulunan faktörler	61/121 (%50) çocukta adenoidektomi başarısızlığı yaşandı Astım ve <7 yaş, erken dönemde başarısızlık ve daha erken ESC yapılması açısından tahmin faktörüydü
Ramadan 2014 <sup>169</sup>	Retrospektif 10 yıllık derleme, n=233	Öncesinde BT yapılmış adenoidektomi	BT skoruna göre adenoidektomi başarısı	Başarı oranı KRS grubunda %43 (BT skoru ≥5), kronik adenoidit grubunda %65 (BT skoru <5) olarak bulundu
Bettadahalli 2017 <sup>143</sup>	Prospektif, n=60	Adenoidektomi	Girişim sonrası 6. ayda sinüs semptomları ve yaşam kalitesi skorları	Çocukların %88'i sonlanım ölçütlerinde anlamlı bir iyileşme gösterdi
Ramadan 2008 <sup>144</sup>	Prospektif olarak toplanan verilerin retrospektif incelenmesi, n=60	Maksiller sinüs irrigasyonlu adenoidektomi veya tek başına adenoidektomi	12. ayda semptomlarda iyileşme	Sinüs irrigasyonlu adenoidektomide iyileşme oranı %88, tek başına adenoidektomide ise %61 olarak saptandı

BT, bilgisayarlı tomografi; ESC, endoskopik sinüs cerrahisi.

### 7.1.2.5. Adenoid

Güncel literatür derlemeleri, adenoidin küçük çocuklarda KRS gelişimi üzerinde önemli bir etkisi olduğu hipotezini desteklemektedir.<sup>31,32</sup> (Tablo 7.1.1.). Bu bölümün cerrahi tedavi kısmında tartışılacak adenoidektomi sonrası çocuklarda KRS'de iyileşme olduğunu gösteren veriler adenoidin önemini gösteren bulguları desteklemektedir.<sup>33</sup> 35 çocuğun dahil edildiği bir çalışmada adenoidektomi sonrası KRS semptomlarının düzelmesine ek olarak, bir çalışmada da ameliyattan sonra KRS'li çocuklarda mukosilyer transportun iyileştiği gösterilmiştir.<sup>34</sup> Buna rağmen, adenoid boyutunun X ışınıyla ölçüldüğü,<sup>35</sup> hacminin hesaplandığı<sup>36</sup> ya da cerrahi sonrası çıkarılan dokunun ağırlığının belirlendiği<sup>37</sup> hiçbir çalışmada adenoid dokusunun büyüklüğü ile pediyatrik KRS'de sinonazal semptomların varlığı arasında bir korelasyon gösterilmemiştir. Bu bulgular, adenoidin KRS gelişimine sadece mekanik tıkanmayla değil, aynı zamanda bakteri rezervuarı olarak işlev görebileceği de katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. Coticchia ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, biyofilm ile kaplanan adenoid yüzey alanının KRS'li hastalarda %94,9, KRS'siz obstrüktif uyku apnesi olan hastalarda ise %1,9 olarak saptanması, bu hipotezi desteklemektedir.<sup>38</sup> Shin ve ark. adenoid hipertrofinesine bağlı olarak adenoidektomi yapılan 14 yaş altı 410 çocukta adenoid boyutu ve bakteriyolojisini incelemiştir.<sup>35</sup> Adenoid dokularının %79,3'ünde sık görülen üst solunum yolu patojenleri (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* ve *Streptococcus pyogenes*) izole edilmiş, bu oran Waters radyografilerinde sinüs hastalığının şiddetiyle bağlantılı bulunmuş, ve sonucun bakteriyel rezervuar hipotezini desteklediği belirtilmiştir. Bu nedenle, mevcut kanıtlar pediyatrik KRS patofizyolojisinde, adenoidin bir bakteri rezervuarı olarak işlevinin, boyutundan daha önemli olduğu yönündedir.

KRS'li çocuklarda adenoidin immünolojik bir organ olarak katkısını destekleyen daha eski bazı kanıtlar da vardır. Bir çalışmada KRS'li çocukların adenoidlerinde, obstrüktif adenoidleri olanlara kıyasla IgA ekspresyonunun anlamlı derecede daha düşük olduğu gösterilmiştir.<sup>39</sup> Bununla birlikte, bu çalışmada, tasarım kesitsel olduğu için elde edilen bulgunun primer hastalığa mı bağlı, yoksa kronik enfeksiyonlara sekonder mi olduğu konusu net değildir. Shin ve ark. KRS'li hastalardan alınan adenoidlerde, KRS'si olmayanlarınkine kıyasla daha yüksek seviyelerde doku remodeling sitokinleri göstermiştir. Bu bulgu KRS'li çocuklarda adenoid ve sinüsler arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir.<sup>40</sup>

Özetle adenoid, pediyatrik KRS patofizyolojisinde önemli görünmektedir. Aslında, küçük çocuklarda KRS'nin cerrahi tedavisinin ilk basamağı adenoidektomidir ve adenoidektominin etkililiğini destekleyen veriler tedavi bölümünde tartışılacaktır.

### 7.1.2.6. Gastroözofageal reflü hastalığı

Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) bazı çocuk hastalarda KRS ile ilişkili olabilir; ancak bunun respiratuar hastalıkla ilişkisinin varlığı ve insidansı net değildir. Konuyla ilgili veriler çelişkili ve azdır. Gastrik asidin farinks ve nazofarinkse reflüsünün sinüs ostiumunda inflamasyona ve mukosilyer klirenste bozulma sonucu rinosinüzite neden olduğu düşünülmektedir.

Rinofarenjit semptomları olan pediyatrik hastalarda GÖRH, kontrol grubuna göre daha yüksek oranda bildirilmiştir.<sup>41</sup> İki ila 18 yaş arası 1.980 hasta ve 7.920 kişilik kontrol grubundan oluşan büyük bir vaka kontrol çalışmasında, rinosinüzit tanısı GÖRH olan çocuklarda (%4,19) kontrol grubuna (%1,35) göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur.<sup>42</sup> 24 saatlik pH monitörizasyonu ile değerlendirilen 30 çocuk KRS hastası üzerinde Phipps ve arkadaşları tarafından yapılan prospektif bir çalışmada, KRS'li çocukların %63'ünde gastroözofageal reflü olduğu gösterilmiştir.<sup>43</sup> Bu çalışmada ayrıca KRS'li çocukların %79'unda, GÖRH için uygulanan tıbbi tedavi sonrası rinosinüzit semptomlarında iyileşme kaydedildiği gösterilmiştir.

GÖRH için bir proton pompası inhibitörü ile tedavi edilen şiddetli KRS'li çocuklarda, cerrahi gereksiniminin %89 azaltılabileceğini gösteren retrospektif bir çalışmada, benzer sonuçlar bildirilmiştir.<sup>44</sup> 2014 yılında, Nation ve ark. rinore, burun tıkanıklığı ve kronik öksürük şikayetleri olan altı aylık ila 10 yaşlarındaki 63 çocuk hastanın verilerini geriye dönük taramıştır.<sup>45</sup> Hastalara maksiller kültür incelemesi, adenoidektomi ve distal 1/3 özofagus biyopsisi uygulanmıştır. Özofajit gösteren özofagus biyopsisi olan çocuklar gastroözofageal reflü hastalığı için pozitif, yüksek yoğunlukta bakteri izlenen maksiller antral kültür sonuçları da kronik rinosinüzit için pozitif olarak sınıflandırılmıştır. Altı aylık ila beş yaşlarındaki küçük çocuklarda kronik rinosinüzit veya gastroözofageal reflü hastalığı bulunma olasılığı daha yüksekken, altı ila 10 yaşlarındaki daha büyük çocuklarda KRS ve GÖRH'nin daha karmaşık bir etiyolojisi olduğu belirlenmiştir. Hastaların %40'ından fazlasının gastroözofageal biopsisinde görülen pozitiflik oranıyla GÖRH, bu hastaların çoğunda önemli bir rol oynamıştır. Adenoidit ve/veya KRS için araştırılan diğer potansiyel sorumlu ajan *Helicobacter pylori*'dir. Cedeno ve ark. KRS hastalarının adenoid dokusu veya maksiller sinüslerinde *H. pylori* varlığını tespit edememiştir.<sup>46</sup>

Özetle, çocuklarda KRS'de GÖRH'nin potansiyel rolünü destekleyecek bazı kanıtlar vardır. Bununla birlikte, çalışmaların retrospektif tasarımı, tedavi uygulanan çalışmalarda plasebo grubunun eksikliği ve KRS'nin varlığının ve kapsamının net şekilde ortaya konulamamış olması gibi önemli kısıtlamaları vardır. Bu nedenle, şu anda KRS'li çocuklarda GÖRH için rutin tedavi önerilememektedir. Bu sonuç Amerikan Kulak Burun Boğaz Baş ve Boyun Cerrahisi Akademisi tarafından yayınlanan pediyatrik rinosinüzit hakkındaki konsensus bildirisinde de desteklenmektedir.<sup>47</sup>

*Çocuklarda GÖRH ve KRS arasındaki ilişki güçlü gibi görünmektedir. Bununla birlikte, kanıtlar zayıftır ve KRS'li çocuklarda GÖRH'nin rutin tedavisini desteklememektedir.*

### 7.1.2.7. Pediyatrik immün sistem yetmezliği veya immatüritesi

Rekürren rinosinüzit veya KRS tanılı çocuklarda yapılan çalışmalarda, immünooglobülin A, G ve alt sınıfların düzeyinde düşüklük, pnömokok aşısına karşı zayıf yanıt ve normal aşılarda düşük immünooglobülin düzeyleri gibi çeşitli immün sistem

disfonksiyonları bildirilmiştir. Shapiro ve ark. alerji değerlendirmesi için yönlendirilen 61 KRS'li çocukta immünolojik yeterliliği değerlendirmiştir.<sup>48</sup> Çocukların kabaca %50'sinde çevresel alerjiler, ve refrakter rinosinüzlü 61 hastanın en az 23'ünde düşük immünoglobülin düzeyleri ve aşı yanıtı ile kendini gösteren hümorale immün yetmezlik saptanmıştır. Bu oran erişkinlerdekinden çok daha yüksektir. Hidalgo ve ark. KRS'li 78 çocuğun %6'sının pnömokok aşısına yanıt vermediğini bildirmiştir.<sup>49</sup> Kronik veya rekürren rinosinüzlü 27 çocuk hastaya ilişkin incelemede Costa Carvalho ve ark. bir hastada IgA ve IgG2, bir hastada ise IgG3 eksikliği saptamıştır.<sup>50</sup> Bu çalışmada 27 hastanın sırasıyla sekiz ve 12'sinde IgG2 ve IgG3 serum düzeyleri 2,5 persantilin altında saptanmış olup, hiçbir hastada anormal aşı yanıtı gözlenmemiştir. Refrakter rinosinüzlü (261 erişkin ve 46 çocuk) 307 hastayla yaptıkları büyük bir çalışmada Vanlerbergh ve ark. IgA eksikliği veya IgG alt sınıf eksikliği de dahil olmak üzere vakaların %21,8'inde humoral immün yetmezlikle ilgili laboratuvar bulguları saptamış ve erişkin ve çocuklar arasında prevalans açısından fark gözlemlenmemiştir.<sup>51</sup> Baek ve ark. rekürren akut rinosinüzit veya KRS'li 16 çocuğu değerlendirmiş ve %50'sinin hümorale bağışıklıkta pnömokok aşısına zayıf yanıt verme de dahil olmak üzere kusuru olduğunu belirlemiştir.<sup>52</sup> Sedaghat ve ark.'nın yukarıda bahsedilen çalışmasında, KRS tanısı konulmuş 4.044 çocuğun 496'sında (%12,3) immün sistem bozukluğuyla uyumlu bir tanı belirlenmiştir.<sup>23</sup>

Öte yandan, 2006 yılında Bernatowska ve ark. farklı primer hümorale yetmezlik tipleri olan 425 çocukta KRS insidansını değerlendirmiştir.<sup>53</sup> KRS en sık agammaglobülinemili hasta grubunda (%85,96) ve daha az sıklıkla disgammaglobülinemi (%81,81) ve diğer antikor eksikliklerinde (%72,72) gözlenmiştir. İmmünoglobülin replasmanı ile ilgili olarak, bir yıl süreyle intravenöz immünoglobülin (IVIg) ile tedavi edilen, medikal tedaviye refrakter KRS'li altı çocukta yapılan bir pilot çalışmada, antibiyotik alımı ve rinosinüzit ataklarında azalma, sinüs görüntüleme incelemelerinde iyileşme olduğu gösterilmiştir.<sup>54</sup>

Açıkçası, rekürren veya kronik rinosinüzlü çocuklarda hümorale immün yetmezlikle ilgili raporlar ileri derecede farklılık göstermektedir. Bu durum muhtemelen incelenen popülasyon tiplerinden, bağışıklık fonksiyonu ölçütlerinden ve rinosinüzit tanısının kesinliğinden kaynaklanmaktadır. Bu nedenle kronik / rekürren rinosinüziti olan çocukta immün sistem fonksiyonlarının değerlendirilmesinde immünoglobülin miktar tayini ve pnömokok, tetanoz ve difteri titrasyonları gibi parametrelere bakılması konusunda ihtiyatlı olunmalıdır. Aşı yanıtları anormalse, pnömokok aşısından sonra tekrarlanan seri titrasyonlar uygulanmalı ve yanıt yine yeterli değilse, hasta bir alerjist / immünoloğa sevk edilmelidir.

### *Uygun tıbbi tedaviye dirençli KRS'li çocuklar hümorale immün yetmezlik açısından değerlendirilmelidir.*

#### **7.1.2.8. Kistik fibrozis (KF) (ayrıca bkz. Bölüm 8.4.)**

KF, kalın visköz sekresyonların oluşumuna yol açarak, solunum yolunda enfeksiyonların gelişimine yol açan, CFTR genindeki

mutasyonların neden olduğu otozomal resesif bir hastalıktır. Tanı, anormal derecede yükselmiş ter klorür düzeyleri veya genetik test ile konur. Terde klorür testi %100 spesifik olmadığından, KF tanısı CFTR geni veya proteini içindeki bir anomallığe ilaveten, KF'nin bir veya daha fazla klinik özelliğinin varlığına dayanır. *P. aeruginosa* ve *S. aureus*, enfeksiyon sinüsleri etkilediğinden en sık tespit edilen mikroorganizmalardır.<sup>55</sup> KF, NP'li KRS'li çocuklarda en sık karşılaşılan bozukluktur. Öte yandan, KF'li popülasyonda KRS prevalansı yaklaşık %100'dür.<sup>55-57</sup> Yenidoğan taramalarına rağmen, Kulak Burun Boğaz uzmanları halen KF tanısı doğrulanmamış çocuklarla karşılaşabilmektedir. Polip ve sinüs hastalığı olan çocuklarda, özellikle yetersiz kilo alımı, solunum yolu hastalığı ve gastrointestinal anomallikler hekimde KF açısından mutlaka şüphe uyandırmalıdır. BT incelemelerinde kemik erozyonu olmadan paranazal sinüs genişlemesi (maksiller sinüs psödomokoseli) ile az gelişmiş frontal ve sfenoid sinüs varlığı, KF'nin güçlü radyografik göstergeleridir.<sup>58-60</sup> Wentzel ve ark. bir rinoloji kliniğine başvuran 2-12 yaşlarındaki 50 KF hastasını değerlendirdikleri çalışmalarında, yaşam kalitesi görsel analog skala sonuçlarının SN-5 skorlarıyla güçlü negatif korelasyon gösterdiğini bulmuştur.<sup>60</sup> Ek olarak, SN-5 skoruna göre sinüse spesifik YK'nin daha kötü olması, sinonazal semptomlar nedeniyle rinosinüzit tanısı, reçete edilen antibiyotikler, kaçırılan okul günü veya sosyal aktivite insidansında artışla ilişkili bulunmuştur. Yazarlar, SN-5'in, bu hasta popülasyonunda KRS'yi izlemek için hızlı ve kalitatif bir yöntem olduğu sonucuna varmıştır. Chan ve ark. 2-20 yaşlarındaki (ortalama 12,9) 102 pediatrik hastayı KRS tanısı için bir anket ve SN-5 skoru kullanarak değerlendirmiştir.<sup>61</sup> 102 katılımcının ancak 47'si anketi tamamlamıştır. Kullanılan tanı kriterlerine göre, hasta popülasyonunun %11-38'inde KRS saptanmıştır. SN-5'in ortalama alan ve genel görsel analog ölçeği skorları YK'de minimum etkiyle tutarlı bulunmuştur. Yazarlar bu hasta popülasyonunda semptomatik KRS prevalansının yüksek olduğu, ancak bu durumun yaşam kalitesi üzerinde etkisinin düşük olduğu sonucuna varmıştır.

*Pediyatrik hastalarda nazal polip olduğunda, KF varlığı araştırılmalıdır. Yenidoğan taraması bu hastalığın tanı yaşını önemli ölçüde düşürmesine rağmen, ter klorür testi hastalığı doğrulamak açısından önemini korumaya devam etmektedir.*

#### **7.1.2.9. Primer siliyer diskinezi (ayrıca bkz. Bölüm 8.5.)**

PSD 15.000 ila 20.000 doğumda bir insidansı ile, nadir görülen otozomal resesif bir hastalıktır. Siliyer hareket bozukluğuna neden olarak mukosilyer klirensin azalmasına yol açar.<sup>62</sup> Sık sinüs ve kulak enfeksiyonları, situs inversus totalis (hastaların %50'sinde), heterotaksi veya situs ambiguus (hastaların %12'sinde) ve infertilite (erkek hastaların %50'sinde) ile ilişkilidir.<sup>63,64</sup> PSD gibi karmaşık mukosilyer hastalığı olan çocuklarda KRS semptomları güçsüzlüğe yol açabilir, ve pulmoner fonksiyonları azaltarak solunum güçlüğüne neden olabilir. Aktif sinüs enfeksiyonları sırasında PSD'li çocuklarda azalmış mukosilyer klirensinle ilgili olarak çok tipik şekilde yer çekimi veya hava akımıyla taşınan pürülan nazal sekresyonlar gözlenir.<sup>65</sup> Avustralya'da PSD'li 84 hastadan oluşan bir

## Anahtar noktalar | EPOS 2012'den bu yana ne yenilikler var?

- Pediyatrik hastalarda KRS prevalansının %2,1-4 olduğu gösterilmiştir.
- 10-15 yaşlarındaki çocuklar çoğunlukla KRS'den etkilenir. Hastalığın sıklığı diğer sık görülen hastalıklarla kıyaslandığında, KRS sıklığı tüm yaş gruplarında ARS'den, ve 15-20 yaş grubunda otitis media'dan (%0,9) daha yüksektir.
- Hem pasif hem de aktif sigara içiciliği çocuklarda kronik rinit ve rinosinüzit ile ilişkilidir.
- Özellikle çocuklarda AR ve KRS arasında açık ve kesin bir nedensellik kurulamamıştır.
- Adenoid obstrüksiyon kaynağı olmaktan çok, patojen bakteriler için bir rezervuar görevi görebilir.
- Çocuklarda GÖRH ve KRS arasındaki ilişki tartışmalıdır.
- Çocuklarda refrakter KRS ile ilişkili en yaygın immün yetmezlik, immünoglobülin eksikliği (IgG alt tipleri dahil) ve aşılara yetersiz yanıttır.
- Nazal polip ve sinüs hastalığı olan çocukları tedavi eden hekimlerin, özellikle yetersiz kilo alımı, solunum yolu hastalığı ve gastrointestinal anormallikler de varsa, KF açısından şüpheli olması gerekmektedir.

seride, çocukların sırasıyla %71 ve %81'inde görülen tekrarlayan öksürük ve rinosinüzit, en sık görülen semptomlar olarak bildirilmiştir.<sup>66</sup>

PSD için tarama testleri, nazal nitrik oksit (kontrollere göre daha düşük düzeyler) (bkz. 9.5.3.3) ve mukosilyer transport süresinde kısalmayı gösteren sakarin testi gibi in vivo testleri içerir. Spesifik tanı için silyaların genellikle sadece uzmanlaşmış merkezlerde bulunan ışık ve transmisyon elektron mikroskopuyla incelenmesi gerekir.<sup>67</sup> En sık olarak tarif edilen yapısal anomali, dış dynein kollarının veya hem iç hem de dış dynein kollarının eksikliğidir. Ek olarak, uzmanlaşmış merkezlerde genetik testler artık PSD patofizyolojisinin altında yatan kabaca 20 farklı geni tarayabilmektedir (bkz. 9.5.3.2). Çoğunlukla ergenlik döneminde başlayan nazal polipler, PSD'li hastaların yaklaşık %18 ila %33'ünde görülür. Rinosinüzit, bronşektazili kronik bronşit ve situs inversus üçlemesinden oluşan Kartagener sendromu, PSD'li hastaların yaklaşık %50'sinde tespit edilmektedir.<sup>63,65,68</sup>

Nadir bir durum olması ve ilgili literatürün kanıt düzeyinin düşüklüğü nedeniyle PSD'li çocuklarda KRS'nin tedavisi zordur. KRS semptomlarının kontrolü, bu çocuklarda yeterli yaşam kalitesini ve solunum fonksiyonunu korumak için özellikle önemlidir. PSD'nin nadir görülmesi ve PSD varlığında KRS tedavisinin etkililiğine ilişkin kanıtların yetersizliği nedeniyle Mener ve ark., prospektif veri toplamak için uluslararası, çok merkezli araştırmaların sonuçlarının paylaşıldığı bir veritabanı oluşturulmasını önermiştir.<sup>63</sup> Bu veritabanı PSD'li çocuklarda KRS'nin tanı, tedavi seçenekleri ve tedavi sonuçlarını içermeli ve bu çocuklarda sonuçların geçerli ve standart yöntemlerle ölçümünü teşvik etmelidir.

*Refrakter KRS ve akciğer hastalıkları olan çocuklarda, özellikle eş zamanlı bronşektazi, situs inversus totalis veya spermatozoid anomalileri varsa, PSD'den şüphelenilmelidir.*

## 7.2. Patofizyoloji

### 7.2.1. Genetik

Çocuklarda KRS'nin genetiği hakkında mevcut bilgiler çok sınırlıdır ve çalışmaların bazı kısıtlılıkları vardır, ancak daha fazla

araştırılmayı hak eden bazı ilginç eğilimler de görülmektedir. Orb ve ark. 7.3 milyondan fazla kişi için bilgisayarlı veri kayıtlarından oluşan Utah nüfus veritabanını inceleyerek, çocuklarda ailevi KRS riskini araştırmıştır.<sup>69</sup> Tıbbi kayıtlarda 1996 ve 2011 yılları arasında ICD-9 KRS tanısı almış ve bu tanı koduna sahip hastalara uygulanabilecek işlemlerden birinin (nazal endoskopi, adenoidektomi ve/veya sinüs cerrahisi) kodlandığı 12 yaş ve altı 126 hasta belirlemişlerdir. Yazarlar, Utah popülasyonundan KRS öyküsü olmayan 4.959 kişiden oluşan ve etnik olarak eşleştirilmiş rastgele bir kontrol grubu seçerek, cinsiyet ve doğum tarihine göre KRS grubuyla 10:1 oranında eşleştirmiştir. KRS'li hastaların kardeşlerinde, kontrollere kıyasla pediyatrik KRS'ye yakalanma riski 57,5 kat yüksek bulunmuştur. Birinci dereceden kuzenlerde bu oran 9,0 kat, ikinci dereceden kuzenlerde ise 2,9 kat olarak ölçülmüştür. Pediyatrik vakaların ebeveynleri, birinci ve ikinci derece akrabalar ve birinci dereceden kuzenlerinde, erişkin başlangıçlı KRS'ye yakalanma insidansının daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Her ne kadar bu sonuçlar KRS ile ilişkili önemli bir ailesel risk düşündürse de, çalışma KRS tanısının doğruluğu açısından kısıtlıdır çünkü hastalığın tanısı klinik bulgulara göre değil, sadece tanı kodları incelenerek konulmuştur.

Purkey ve ark. Philadelphia Çocuk Hastanesi'nden 5.083 sağlıklı kontrol ve KRS tanılı 828 çocuk hasta (ortalama yaş 11,9 yaş) üzerinde bir vaka-kontrol çalışması yapmıştır.<sup>70</sup> İndeks hastalarda pediyatrik kulak burun boğaz hekiminin semptom kriterleri, vakaların hemen hemen yarısında BT ve fleksibl endoskopi bulgularını kullanarak tanı koyduğu KRS öyküsü vardı. Kistik fibrozisli çocuklar dışlanmıştır. Potasyum kanalı genlerinin tek nükleotid polimorfizm (TNP) genotiplendirmesi sonucunda beyaz ırktan KRS'li çocuklarda en güçlü sinyali veren lokusun KCNMA1 geni olduğunu bulunmuştur (p=0,022). Afrika kökenli Amerikalı çocuklarda ise KCNQ5 geninde KRS ile ilişkili olabilecek, ancak net olmayan sınırdaki bulgular elde etmişlerdir. Bu rapor, çocuklarda KRS gelişimiyle potasyum kanalı epiteli fizyolojisi arasında genetik bir ilişki olduğunu düşündürmektedir.

KRS tanılı (tanısı persistan semptomlar ve hastalığa dair objektif kanıtlara dayanan) ve bilinen kistik fibrosis hastalığı olmayan beyaz ırktan 58 çocuk hasta üzerinde yapılan daha önceki bir çalışmada, kistik fibrosis transmembran regülatör (CFTR) geninde beklenenden (%3-4) çok daha yüksek oranda (%12,1) heterozigot mutasyonlar tespit edilmiştir.<sup>71</sup> Bu sonuçlar, CFTR mutasyonları için



taşıyıcı olan çocukların KRS'ye yatkın olduğunu düşündürmektedir.

Sedaghat ve ark. tanısı semptomların persistansı ile nazal endoskopi veya BT taramasından elde edilen objektif bulgular ışığında konulmuş kronik ve rekürren akut rinosinüzitli hastalarda, açıklık bağlantıları aracılığıyla epitelyal bütünlüğü sağlayan konneksin kodlayan genlerdeki mutasyonları araştırmıştır.<sup>72</sup> Sekiz pediyatrik hastadan (altı ile 16 yaş arasında), sadece birinde konneksin 32'de ve 11 erişkin hastanın yalnızca birinde konneksin 43 geninde mutasyon saptanmıştır. Aynı yazarlar tarafından yapılan daha önceki bir çalışmada, aynı hasta grubunda konneksin 26 ve 30'da herhangi bir mutasyon kaydedilmemiştir.<sup>73</sup> Bu sonuçlar konneksin gen ailesindeki mutasyonların KRS patofizyolojisinde önemli olmayabileceğini düşündürse de, gözlemlerin sayısı kesin sonuçlara varmak için yetersizdir.

Özetle, pediyatrik KRS patofizyolojisinin hem genetik hem de çevresel faktörlerden etkilenmesi muhtemeldir.

Gerçekten de monozygot ikiz çalışmaları, bazen kardeşlerin sadece birinde polip geliştiğini, dolayısıyla nazal poliplerin oluşumunda çevresel faktörlerin de genetik faktörler kadar etkili olduğunu göstermektedir.<sup>74,75</sup>

*Mevcut az sayıdaki araştırmaya dayanarak, pediyatrik KRS'nin patofizyolojisinin hem genetik hem de çevresel etkenleri içerdiği söylenebilir.*

#### Anahtar noktalar | EPOS 2012'den bu yana ne yenilikler var?

- Büyük bir veritabanı çalışmasına göre pediyatrik KRS ailesel risk ile belirgin bir şekilde ilişkilidir.
- Pediyatrik KRS'de gen mutasyonları üzerine yapılan çalışmaların erken sonuçları umut verici niteliktedir.

## 7.2.2. İnflamatuar mekanizmalar

### 7.2.2.1. Sinüs ve adenoid dokusu çalışmaları

Daha büyük çocuklarda pediyatrik KRS'de hücreyel yanıt çalışmalarına ait sonuçlar, eozinofil ve CD4 pozitif lenfositlerin doku inflamasyonunda önemli bir rol oynadığını göstermektedir.<sup>76,77</sup> Daha küçük çocuklarda daha sonra yapılan benzer çalışmalarda Chan ve ark.,<sup>78</sup> pediyatrik maksiller sinüs mukozasının erişkin mukozasından daha fazla nötrofil ve önemli ölçüde daha fazla lenfosit, ancak daha az eozinofil ve majör bazik protein pozitif hücre içerdiğini, epitel bütünlüğünde daha az bozulma ve daha az bazal membran kalınlaşması görüldüğünü bildirmiştir. Bu yazarlar ayrıca KRS'li küçük çocuklarda erişkinlere kıyasla daha fazla sayıda CD8 pozitif hücre, nötrofil, makrofaj, B lenfosit ve plazma hücresi olduğunu ortaya koymuştur.<sup>79</sup> Erişkinler ve çocuklar arasında sinüs dokularının karşılaştırıldığı başka bir çalışmada pediyatrik dokuda az sayıda eozinofil, ancak fazla miktarda lamina propria fibrozi görülmüştür.<sup>80</sup> Yukarıdaki örneklerde eozinofil ile nötrofil baskınlığı arasındaki farklılıklar muhtemelen incelenen çocukların yaş grubuyla ilgilidir (büyük çocuklarda eozinofil, küçük çocuklarda nötrofil

baskınlığı). Daha yakın tarihli çalışmalarında Wu ve ark. KRS tanılı çocuklarla kontrol grubunun sinüs dokularındaki inflamatuvar gen ekspresyonunu araştırmıştır.<sup>81</sup> Mikroarray analizleri ve gerçek zamanlı PCR ile mRNA ekspresyon düzeylerinin ölçümünü kullandıkları çalışmalarında, KRS'li dokularda beş inflamatuvar / immün yanıt geni ürününün kontrole kıyasla anlamlı düzeyde upregüle olduğunu göstermişlerdir. Bu ürünlerden ikisi, adaptif immün yanıtta katkıda bulunan CXCL5 (nötrofil kemoatraktan) ve CXCL13 (B lenfosit kemoatraktan) genleridir. Diğer üçü, doğal bağışıklık sistemine katkıda bulunan proteinleri kodlayan serum amiloid A1 / A2 (SAA1 / SAA2), serpin peptidaz inhibitör üyesi 4 (SERPINB4) ve  $\beta$ -defensin 1 (DEFB1) genleridir. Bir takip çalışmasında araştırmacılar, immünohistokimya ve immüno Floresan boyama yöntemleriyle bu inflamatuvar belirteçlerin dokudaki dağılımını ve hücreyel lokalizasyonunu değerlendirmiştir.<sup>82</sup> Bu beş medyatörün de submukozal bezler ile epitel içindeki silyalı ve bazal hücrelerde yüksek oranda eksprese edildiğini göstermişlerdir. Ayrıca CXCL13, makrofajlar ile T ve B hücrelerinde eksprese edilirken, nötrofillerde bulunmamış ve CXCL5 ise sadece T hücrelerinde tespit edilmiştir.

Anfuso ve ark. KRS'li çocuklarla sağlıklı kontrollerin sinüs ve adenoid dokularında sitokin ekspresyonunu değerlendirdikleri çalışmada, hastalık grubunda sürmekte olan inflamasyonu destekler nitelikte, KRS'li çocuklarda kontrollere kıyasla daha bol miktarda sitokin saptanmıştır.<sup>29</sup> Daha önemlisi, astımı olmayan KRS'li çocuklara kıyasla KRS'li ve astımlı çocukların sinüs dokularında tümör nekroz faktörü- $\alpha$ , adenoid dokularında ise epidermal büyüme faktörü, eotaksin, fibroblast büyüme faktörü-2, büyümeyle ilgili onkogen ve platelet kaynaklı büyüme faktörü-AA anlamlı olarak daha yüksek düzeyde bulunmuştur. Bu durum, KRS hastalarında üst hava yolu hastalığının alt hava yolu inflamasyonuna katkısını destekler niteliktedir. Shin ve arkadaşları, adenoidektomi uygulanan KRS'li ve KRS olmayan çocukların adenoid homojenatlarındaki inflamatuvar belirteçleri değerlendirmiştir.<sup>40</sup> Buna göre, KRS'li çocukların adenoidlerinde bir T hücresi aktivasyon belirteci olan çözünebilir interlökin-2 reseptörü (sIL-2R) düzeyleriyle doku remodelling'inde görevli olan transforme edici büyüme faktörü  $\beta$ -1 (TGF $\beta$ -1), matris metaloproteinazlar (MMP) 2 ve 9 ve matris metaloproteinazın doku inhibitörü (TIMP-1) düzeyleri yüksek saptanmıştır. Bir eozinofil aktivasyon belirteci olan eozinofilik katyonik protein (ECP) düzeyleri iki grup arasında farklı bulunmazken, şiddetli KRS'si olan hastalarda hafif ve orta şiddetteki KRS grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır.

### 7.2.2.2. Nazal lavaj

Passariello ve ark. KRS'li çocuklarla sağlıklı kontrollerin nazal lavajlarında (ortalama yaş 3,4 yıl) sitokin (TNF- $\alpha$ ) ve antimikrobiyal bir peptid olan insan  $\beta$ -defensin 2 ve neutrophil-released calprotectin düzeylerini değerlendirmiştir.<sup>83</sup> Bu ölçümler, çocukluk çağı KRS'de krenoterapinin (nazal aerosol yoluyla farklı mineral bileşenlere sahip sülfat sodyum-klorür termal suyun günde 15 dakika uygulanması) yararını değerlendiren bir çalışma kapsamında yapılmıştır. KRS'li hastaların lavajında tüm bu proinflamatuvar maddelerin, kontrollere kıyasla önemli ölçüde daha yüksek olduğu saptanmıştır.

### 7.2.2.3. Serum

Shin ve ark. antibiyotik uygulanan KRS'li çocuk hasta ve kontrol grubuna alerji testi yapmış ve her iki grupta da serum eozinofil sayımı ile serum ECP ve IgE düzey ölçümü gerçekleştirmiştir.<sup>84</sup> Ayrıca KRS grubu uzun süreli antibiyotik tedavisine yanıt veren ve yanıt vermeyenler şeklinde ayrılmıştır. Tedaviye yanıt vermeyen grupta atopi prevalansı ve ailede alerjik hastalık öyküsü, yanıt verenler ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Serum eozinofil, ECP ve toplam IgE düzeyleri, tedaviye yanıt vermeyen grupta yanıt veren ve kontrol gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksek ölçülmüştür. Bu veriler, alerji bağlamında eozinofilik inflamasyonun, antibiyotiklere cevap vermeyen KRS'li çocuklarda önemli bir faktör olduğunu düşündürmektedir.

*KRS'li çocukların paranazal sinüs dokularında ve nazal lavajlarında inflamatuvar belirteçlerin upregülasyonunu destekleyen daha fazla kanıt ortaya çıksa da, veriler görece sınırlı ve heterojen olduğu için henüz konuyla ilgili bir endotipleme yapılması için yeterli değildir.*

### 7.2.2.4. Mukus

Mukus üretimi, KRS'li çocuklarda klinik tablonun önemli bir bileşenidir. Birçok mûsin glikoprotein tanımlanmıştır ve en sık çalışılanlar sekretuar mûsin MUC5AC ve MUC5B'dir. Sağlıklı alt hava yollarında, MUC5AC tipik olarak goblet hücrelerinde ekspres edilirken, MUC5B submukozal bezlerde yer alır.<sup>85</sup> Pediatrik KRS'de karakteristik fenotip submukozal glandüler hiperplazi ve MUC5B baskın glandüler mûsindir.<sup>86</sup> Saieg ve ark. KRS ve kontrol grubundan salgılar topladıkları çalışmalarında<sup>87</sup> birçok mûsin glikoproteinini tanımlanmış, ancak doku ve sekretuar glikoprotein üretimi arasındaki paralelliği düşündürülen şekilde KRS'li hastalarda MUC5B'nin görece daha bol olduğu sonucuna varmıştır.

Özet olarak, çok sayıda çalışmada, KRS'li çocuklarda sinüs dokuları, adenoid, nazal lavaj, mukus ve serumda doğal ve adaptif bağışıklık ve doku remodelling'inde önem taşıyan farklı inflamatuvar maddelerin upregülasyonu bildirilmiştir. Kanıtlar hala az olmakla birlikte, bu çalışmalar pediatrik KRS'de inflamatuvar mekanizmaların bir rolü olduğunu düşündürmektedir. Bulguların çoğu erişkinlerde görülenlerle paralel olsa da, veriler oldukça heterojendir ve henüz endotipleme için yeterli değildir.

### Anahtar noktalar | EPOS 2012'den bu yana ne yenilikler var?

- KRS'li çocuklardan elde edilen paranazal sinüs dokuları ve nazal lavajda adaptif ve doğal bağışıklık belirteçlerinin bulunduğu kanıtlanmıştır.
- KRS'li çocukların sinüs dokularında inflamatuvar sitokinler bulunmakta, ve eş zamanlı astım varlığında daha da fazlaşmaktadır.
- Pediatrik KRS'de karakteristik fenotip submukozal glandüler hiperplazidir, ve MUC5B baskın glandüler mûsindir.

## 7.3. Tanı ve Ayırıcı Tanı

### 7.3.1. Alerjik ve nonalerjik rinit

Genel olarak, yetişkinlerde dikkatli alınmış bir anamnez, nazal endoskopi ve alerji testleri genellikle ayırıcı tanı için yeterli olsa da, alerjik rinit (AR), nonalerjik rinit (NAR) ve KRS'yi ayırt etmek zor olabilir (bkz. Bölüm 5.3.1). Bununla birlikte, çocuklarda bu ayırım daha da karmaşık olabilir. Tıpkı KRS'de olduğu gibi hem AR hem de NAR rinore ve burun tıkanıklığı semptomlarıyla kendini gösterebilir. Ayrıca, AR'li hastaların radyolojik incelemelerinde sinüs opaklaşmaları daha yüksek oranda bulunabilir,<sup>88</sup> ancak bu durum çocuklarda özel olarak araştırılmamıştır. Biraz daha karmaşık şekilde ifade etmek gerekirse, AR insidansı zaten %40'lara kadar çıkabildiği için, KRS ve AR sıklıkla çakışmaktadır.<sup>89</sup>

Çocuklarda NAR'nin rolü daha az incelenmiştir.<sup>90</sup> İlaça bağlı rinit, mesleki rinit, hormonal rinit veya senil rinit gibi çoğu NAR alt tipinin (küçük) çocuklarda bulunması olası değildir; dolayısıyla çocuklarda NAR yerini genel olarak idiyopatik rinite bırakır. Birçok çalışma pediatrik popülasyonda NAR prevalansını araştırmıştır. Avrupa'da büyük çalışmalar prevalansın %6,3 (İsveç, sekiz yaşındakiler), %8,1 (İsveç, dört yaşındakiler) ve %9,6 (Belçika, 15 yaş veya daha büyükler) arasında değiştiğini göstermektedir.<sup>91,92</sup> 619 astımlı çocukla yapılan bir Amerikan araştırmasında, NAR prevalansı %11,3'tür.<sup>93</sup> 6.600 çocuk üzerinde Singapur'da yapılan bir çalışmada, prevalansın %24,9 (ortalama yaş: 7,8 yıl) olduğu, daha büyük çocuklarda %10-15'e düştüğü bulunmuştur.<sup>94</sup> 15 yaşın altındaki 56 çocuğu içeren Çin'den yayınlanan bir araştırmada ise prevalans %34 olarak saptanmıştır. 15-30 yaş grubunda NAR prevalansı hala %20'dir.<sup>95</sup> Tüm sonuçlar beraber ele alındığında, pediatrik popülasyonda NAR prevalansı %6,3-34'tür ve önemli bölgesel farklılıklar göstermektedir.

(Çok) küçük çocuklarda, yakınmaları olup olmadığı konusu ayrıca tartışılabilir de, alerjik duyarlılığın olmaması 'gerçek' NAR hastalığı tanısını ifade etmektedir. Muhtemelen adenoid hipertrofisi, KRS veya diğer sinonazal hastalıklarla ilgili yakınmaları olanlar da dahil edildiği için, n sayılar hatalı bir şekilde yüksek gibi görünmektedir. Bu nedenle, pediatrik popülasyonda NAR prevalansı, daha güvenilir bir tahmin çerçevesinde %10-15 olurdu. Bu sayılar en azından pediatrik KRS prevalansına eşittir, bu da NAR'yi önemli bir ayırıcı tanı haline getirir.

Doğru tanıyı belirlemek için tam bir hasta öyküsü, fizik muayene ve çeşitli tanı araçları kullanılmalıdır (Tablo 7.3.1.). Ebeveynlerin sigara içmesi, evcil hayvanlar vb. gibi çocuğun ortamını etkileyebilecek konulara da daha fazla dikkat edilmelidir.

#### 7.3.1.1. Adenoid hipertrofisi / adenoidit

Özellikle çok küçük çocuklarda, adenoid hipertrofisi / adenoidit ile KRS'yi ayırt etmek zor olabilir.<sup>96</sup> Bu konu Bölüm 7.1'de ayrıntılı olarak açıklanmıştır ve konuya ayrıca tedavi bölümünde de (7.4) değinilecektir.

#### 7.3.2. Kronik öksürük

Erişkin KRS'nin aksine, pediatrik KRS kronik öksürüğe de neden olabilir (koku kaybı yerine). Burada dikkate alınması gereken önemli ayırıcı tanılar şunlardır: Adenoid hipertrofisi / adenoidit, astım ve gastroözofageal reflü hastalığı. Bunların tümü Bölüm 7.1'de ele alınmaktadır.

Tablo 7.3.1. KRS, AR ve NAR'ın ayırıcı tanısı.

	KRS	AR	NAR
<b>Şikayetler</b>	Burun tıkanıklığı Burun akıntısı Öksürük Yüz ağrısı/basınç	Burun kaşıntısı Hapşırma Burun tıkanıklığı Burun akıntısı Mevsimlerle değişim	Burun kaşıntısı Hapşırma Burun tıkanıklığı Burun akıntısı Spesifik tetikleyiciler (duman, sis, soğuk kuru hava vb.)
<b>Nazal endoskopi</b>	Orta meatustaki ilgili patoloji (mukoid/pürülan sekresyonlar, iltihap, polipler, ödem vb.)	Genel mukozal tutulum, sulu burun akıntısı, endoskopi ile nazal hiperreaktivite	Genel mukozal tutulum, sulu burun akıntısı, endoskopi ile nazal hiperreaktivite
<b>Deri prick testi veya serum spesifik IgE</b>	Aeroalerjenler için negatif veya klinik olarak uygun olmayan <sup>#</sup> Eş zamanlı AR varsa pozitif	Aeroallerjenler için pozitif <sup>#</sup>	Aeroalerjenler için negatif veya klinik olarak uygun olmayan <sup>#</sup>
<b>Görüntüleme (BT* veya MRG)</b>	Sinüslerin opaklaşması (eğer gelişmişse)	Normalde hiçbir bulgu yok, ancak opaklaşma olabilir	Normalde hiçbir bulgu yok, ancak opaklaşma olabilir

BT, bilgisayarlı tomografi; MRG, manyetik rezonans görüntüleme; \*radyasyona maruziyet nedeniyle çocuklarda rutin olarak BT kullanımı önerilmemektedir; #sadece şikayetler uyumlu olduğunda klinik olarak anlamlı.

### 7.3.3. Koku bozuklukları

Genel olarak, koku kaybı KRS'nin önemli bir belirtisi olabilir. Ancak pediyatrik popülasyon için bu belirti her zaman tutarlı olmayabilir. Çocuklar (veya bakıcıları) koku bozukluğundan neredeyse hiç yakınmadığı için pediyatrik KRS tanısında "koku kaybının" yerini "öksürük" almıştır.<sup>96</sup> Gerçekten de sağlıklı katılımcılardan oluşan geniş bir kohortta, anozmiklerin (ve bu durumun farkında olmayanlar) oranı %3,4'e kadar çıkmaktaydı. 5-10 yaş grubunda bu oran %7, 11-20 yaş grubunda ise hala %1,4'tü.<sup>97</sup>

Çocuklarda KRS ile ilişkili koku bozukluğunun gerçek boyutu henüz bilinmemekle birlikte, çocuklarda koku alma bozukluklarının en sık nedeninin KRS olduğu tahmin edilmektedir.<sup>98</sup>

Bu konudaki veri eksikliği özellikle küçük çocuklarda koku alma problemlerini tespit etmek için kullanılan ölçüm yöntemlerinin yetersizliğinden ve koku alma semptomunun ancak belirli bir yaşa ulaştıktan sonra bilinçli bir şekilde ifade edilebilmesinden kaynaklanmaktadır. İkinci durum hem hasta hem de çevresinin ancak geç çocukluk döneminde koku bozukluğunun farkına vardığı konjenital anozmiklerde gözlenmektedir.<sup>99</sup> Klinikte kullanılan çoğu koku testi, muhtemelen 6 yaşından küçük çocuklar için uygun ve tutarlı değildir (bkz. Bölüm 7.3.5.5).

KRS dışındaki hastalıklara bağlı edinilmiş koku fonksiyon bozuklukları çocuklarda nadirdir.<sup>98,100</sup> İzole konjenital anozmi gibi birincil bozukluklar veya Kallmann sendromu gibi sendromik formlar daha da nadirdir. Bir çocuk koku kaybıyla başvurduğunda, nazal endoskopi ve koku testleriyle birlikte dikkatli alınmış bir anamnez (bkz. Bölüm 8.3.5.5) genellikle KRS'yi diğer nedenlerden (konjenital, travmatik, onkolojik, psikiyatrik bozukluklar vb.) ayırmak için yeterlidir. Daha küçüklerde, tanı çok daha zor olabilir ya da koku disfonksiyonu hemen hemen hiç fark edilmeyebilir.

### 7.3.4. Yüz ağrısı

Ana veya tek yakınma olarak yüz veya baş ağrısı genellikle sinüs hastalığıyla ilgili değildir. Ne yazık ki bu hastaların çoğu primer baş ağrısı sendromu açısından hiç araştırılmadan cerrahi de

dahil olmak üzere sayısız nazal işlemde geçirilmektedir. Bu durum, yanlış tanı oranı daha düşük olmakla birlikte, pediyatrik popülasyon için de geçerlidir.<sup>101</sup> Paranasal sinüslerin çocuklukta tam olarak gelişmemiş olması, baş ağrısı etiolojisinde sinonazal hastalık şüphesini azaltabilir. Baş ağrısıyla başvuran çocuklardan çoğuna migren tanısı konulur. Smith ve ark. pediyatrik popülasyonda rinojenik baş ağrısı hakkında kapsamlı bir sistematik derleme hazırlamıştır.<sup>102</sup> Baş ağrısıyla başvuran çocuklar için öneriler erişkinlerle aynıdır (bkz. Bölüm 5.3.3.).

### 7.3.5. Çocuklarda tanı araçları

2019 yılında yayınlanan Rinolojide Tanı Araçlarıyla İlgili Avrupa Durum Raporu (EPPDRT), sinonazal hastalığı tedavi eden hekimler için mevcut tanısız araçlarla ilgili mükemmel bir derleme sunmaktadır.<sup>103</sup> Aşağıda bu tanı araçlarının birçoğu, pediyatrik KRS'de uygulanabilirliği ve dikkat edilmesi gereken hususlar vurgulanarak, kısaca tartışılacaktır. Daha ayrıntılı bilgi için EPPDRT'nin okunması tavsiye edilmektedir.

#### 7.3.5.1. BT / MRG

KRS'li çocuklarda görüntülemenin kullanılması tartışmalıdır. Komplikasyonlardan şüphelenildiğinde veya ameliyat düşünüldüğünde / planlandığında sinüs BT gereklidir. Diğer durumlarda ise fayda-zarar dengesi (BT: Radyasyon; MRG: Uzun çekim süresi) gözetilerek karar verilmelidir. Güncel kılavuzlar, BT yapılan çocuklarda yüksek radyasyon maruziyetiyle ilişkili artmış lösemi ve beyin tümörü riski nedeniyle, BT'nin "düşük dozda" ("imaging gently") çekilmesini önermektedir.<sup>104</sup> Bu nedenle, çoğu pediyatrik merkez, uygun protokolleri yeterli tanısız ayrıntıyı sağlayacak en düşük radyasyon düzeyini kullanarak belirlemeye çalışır. Çocuklarda genellikle erişkinlerden daha yüksek Lund-Mackay skorları elde edilir, ancak bu bulgu her zaman KRS'yi yansıtmaz. Erişkinlerde, sınır skor sıklıkla >3 olarak kullanılırken, çocuklarda >5 olarak önerilmektedir.<sup>105</sup> Pediyatrik popülasyonda tek pozitif bulgu sinüs opaklaşmasıysa, birden fazla sinüs tutulumu olsa da dikkatle yorumlanmalıdır. Gerçekten de sinonazal hastalık öyküsü olmayan 192 çocuktan oluşan bir kohortta, orbita ve

beyin BT'de (ortalama yaş 9,0 yıl) vakaların sadece %19,3'ünün sinüslerinin tamamen normal olduğu belirlenmiştir.<sup>106</sup>

### 7.3.5.2. YK / SNOT

EPPDTR'de bahsedilen yaşam kalitesi (YK) araçlarının çoğu pediyatrik popülasyon için uygun değildir. Genel YK anketleri, çocuklarda pek karşılığı olmayan öz bakım, sosyal işlev vb. gibi maddeler içermektedir. Ayrıca, KRS hastalığına özgü anketlerin çoğunun küçük yaş grupları için geçerliliği gösterilmemiştir. Sık kullanılan SNOT-22 ölçeğinin geçerliliği erişkinlerde gösterilmiştir (1.6).<sup>107</sup> Çocuklarda kullanımı ise tamamen nadirdir (örneğin bir KF kohortunda).<sup>108</sup>

Pediyatrik KRS'de geçerliliği gösterilmiş tek hastalığa özgü YK anketi Sinüs ve Nazal Yaşam Kalitesi Anketi'dir (SN- 5). 2-12 yaşlarındaki çocuklar için geçerliliği gösterilmiş bu anket, çocukların ebeveynleri / bakıcıları tarafından doldurulur.<sup>109</sup> Ancak pediyatrik KRS'de YK sonuçlarını değerlendirirken bu anketi kullanan sadece birkaç çalışma vardır.<sup>110</sup>

### 7.3.5.3. Endoskopi

Nazal endoskopi yapılması KRS tanısında önemli bir basamaktır. Genellikle çocuklarda bile iyi tolere edilmektedir. Topikal dekonjestanların ve/veya anesteziğin kullanımına hekim karar vermektedir. Çocuklarda endoskopi düzenli olarak kullanılmaktadır ve iki yaşından küçük alerjik rinitli çocuklarda yapılmış yayınlar da mevcuttur.<sup>111</sup>

### 7.3.5.4. Alerji testleri

Erişkinlerde olduğu gibi alerji testleri deri prick testi veya kan testleri şeklinde uygulanabilmektedir (bkz. 5.3.5.4.). Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi (EAACI) tarafından yayınlanan kılavuzların Pediyatri Bölümü'ne göre, deri prick testi için yaş açısından bir alt sınır yoktur.<sup>112</sup> Bununla birlikte sık görülen aeroalerjenler, küçük çocuklarda (kabaca yedi yaşından küçük), hasta konforu açısından en iyi kanda spesifik IgE ölçümüyle test edilir. Çok küçük çocuklarda, spesifik IgE hastalıkla ilişkisiz şekilde de yüksek çıkabileceği ve çocuğun yaşı arttıkça normal düzeylere gerileyebileceği için, spesifik IgE'nin yüksek saptandığı durumlarda eğer klinik uyumsuzluk varsa test tekrar edilmelidir.

### 7.3.5.5. Kokunun değerlendirilmesi

EPPDTR'de belirtildiği gibi çocuklarda koku tanımlama testlerinin kullanılması mümkündür; örneğin Sniffin 'Sticks'in 201 Hollandalı çocuktan oluşan bir kohortta geçerlilik çalışması yapılmıştır.<sup>113</sup> Ayrıca küçük çocuklar (beş yaş ve üstü) için spesifik testler geliştirilmiştir.<sup>114,115</sup> Bununla birlikte, kültürel farklılıklar test performansını etkileyebileceğinden, bu testler her ülkeye (kültüre) / dile uyarlanamayabilir. Bu nedenle, klinik uygulama ya da araştırmada güvenilir şekilde uygulanmadan önce bu testlerin geçerliliğinin gösterilmesi gerekir. Ancak beş ile altı yaş arası bir sınır değerinden daha küçük çocuklara uygulandığında ve çocuğun bilişsel olgunluğuna bağlı olarak, mevcut tanımlama testleri güvenilirliğini yitirerek çocukta bir koku bozukluğu varmış gibi yanıltıcı sonuç verebilir. Çünkü çocuğun listeden doğru kokuyu seçmesi, o kokuya aşinalık, çağrışım ve sözel kapasite ve

konsantrasyon becerisi de gerektirir ki tüm bunlar küçük bir çocuk tarafından başarılması zor işlevlerdir. Yenidoğan ve bebeklerde bile koku alma yeteneğini test etmek mümkündür, ancak burada farklı bir test yöntemi kullanılması gerekir.<sup>116</sup> Koku alma işleviyle ilgili sınırlı literatüre göre, yenidoğanlar, bebekler ve küçük çocuklar son derece gelişmiş bir koku alma fonksiyonuna sahiptir.<sup>117,118</sup>

### 7.3.5.6. Üst hava yolu testleri

EPPDRT, hepsi (büyük) çocuklarda uygulanabilen üç üst hava yolu testini detaylarıyla açıklamıştır: nazal inspiratuar tepe akımı (PNIF), akustik rinometri ve rinomanometri. Bunlardan PNIF kullanımı en kolay olanıdır ve altı yaş ve üstü çocuklar için geçerliliği gösterilmiştir.<sup>119</sup> Yine de çocuklarda bu araştırmalar fazla bir klinik önem taşımamakta ve ağırlıklı olarak araştırma ortamında kullanılmaktadır.

### 7.3.5.7. Siliyer morfoloji ve fonksiyonların incelenmesi de dahil olmak üzere patoloji testleri

Çocuklarda mukozal biyopsiler nadiren gereklidir. Tek taraflı hastalıkta, hasta çocuk bile olsa malignite veya inverted papillomdan şüphelenilmelidir. Bazı yazarlar, içerisinde inverted papillom odakları olabileceği için, antrokoanal poliplerden bile rutin inceleme yapılmasını önermektedir.<sup>120</sup> Bilateral hastalıkta, biyopsi sadece primer siliyer diskineziden şüphelendiğinde gereklidir. Siliyer fonksiyonların değerlendirilmesi için birkaç test mevcuttur (bkz. EPPDTR).

### 7.3.5.8. Kan testleri

Bölüm 5.3.5'te ayrıntılı olarak açıklandığı gibi (pediyatrik) KRS'de rutin laboratuvar testleri önerilmemektedir. Yukarıda belirtildiği gibi tedaviye yanıt vermeyen ve/veya rekürren pnömoni gibi alt hava yolu belirtileri olan çocuklarda hümorale immün yanıtın değerlendirilmesi düşünülmelidir.

### 7.3.5.9. Nitrik oksit

PSD'den (ve bir dereceye kadar KF'den) kuşkulaniyorsa, nazal nitrik oksidin ölçülmesi endikedir. Bu invaziv olmayan test, genellikle beş yaşından itibaren koopere çocuklarda yapılabilir, EPPDTR'de ve bölüm 5.3.5'te ayrıntılı olarak açıklanmıştır.

### 7.3.5.10. Genetik test

Bölüm 7.2.1'de tartışıldığı gibi KRS'nin ortaya çıkması için genetik bir duyarlılık olabile de, genetik testlerin rutin kullanımı önerilmemektedir. KF veya PSD kuşkusu varsa genetik test kullanılabilir. KF için CFTR genindeki mutasyonları kan testi veya yanak sürüntü çubuğundan alınan hücreler aracılığıyla test etmek mümkündür. Ayrıca ter testi de önerilmektedir. Özel ayrıntılar için bkz. Bölüm 8.4. PSD için de genetik test yapılması önerilmektedir ve tanısall doğruluğu artırmaktadır (daha fazla bilgi için bkz. Bölüm 5.3.5.). Bu genetik test, siliyer fonksiyonun mikroskopik değerlendirmesini (bkz. Bölüm 7.3.5.7.) ve ekshale nitrik oksit düzeylerini de (bkz. Bölüm 7.3.5.9.) içeren test panelinin bir parçasıdır.

## Anahtar noktalar | EPOS 2012'den bu yana ne yenilikler var?

- Çocuklarda KRS, AR, NAR ve adenoid hipertrofisi / adenoidit ayırıcı tanısı zor olabilir.
- Çocuklarda KRS varlığında bile koku disfonksiyonu daha az bildirilmektedir.
- Erişkinlerde olduğu gibi, esas yakınma yüz veya baş ağrısı ise, muhtemelen primer baş ağrısı sendromuna bağlıdır.
- Erişkinler için mevcut tanısal araçların çoğu çocuklarda da kullanılabilir. Ayrıca seçilmiş vakalarda, konjenital hastalıklara yönelik testlerin (genetik test, nitrik oksit ve siliyer morfoloji) uygulanması düşünülmelidir.

### 7.4. Pedyatrik KRS ve komorbiditelerin tedavisi

Medikal tedavi pediyatrik kronik rinosinüzit tedavisinin temelini oluşturur. En sık kullanılan tedaviler arasında antibiyotikler, intranasal steroidler ve tuzlu su nazal irrigasyonu bulunur (Tablo 7.4.1.). Diğer yardımcı tedaviler için bilimsel kanıtlar daha azdır.

#### 7.4.1. Antibiyotikler

Literatürde çocuklarda KRS için antibiyotik kullanımını destekleyen yeterli kanıt yoktur. Aynı grup tarafından yapılan iki klinik çalışma, KRS ile uyumlu klinik bulguları olan çocuklarda plaseboyla sistemik antibiyotikler arasında anlamlı bir farklılık göstermemektedir.<sup>121,122</sup> Bu çalışmaların bazı kısıtlılıkları vardır. Örneğin ilk çalışmada hastalara randomizasyon ve körleştirme uygulanmamış, ayrıca plasebo grubuna da terapötik etkililiğe sahip olabilecek tuzlu su damlaları verilmiştir.<sup>121</sup> Ayrıca, kollardan birine antibiyotik tedavisinden önce maksiller sinüs drenajı ve irrigasyonu uygulanmıştır. İkinci çalışma 2-12 yaşlarında KRS tanılı hastalarda sefaklorun plaseboya göre etkililiğini randomize, çift kör ve sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırarak değerlendirmiştir.<sup>122</sup> Tüm hastalar başlangıçta maksiller ponksiyon ve yıkamadan sonra bir hafta boyunca ağızdan sefaklor veya plasebo almak üzere randomize edilmiş ve altı hafta boyunca takip edilmiştir. Sefaklor grubundaki çocuklar (%64,8) ve plasebo grubundaki çocuklar (%52,5) arasında iyileşme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak başlangıçta uygulanan maksiller ponksiyon ve yıkama, daha çalışmaya alınmadan tüm grup üzerinde terapötik bir etkililiğe yol açarak antibiyotiğin etkinliğini boşa çıkarmış ve sinüslerin direkt grafilerdeki görünümünü etkilemiş olabilir. Shin ve ark. tedavi yanıtına ilişkin tahmin faktörlerini değerlendirmek için KRS'li hastalarda bir vaka-kontrol çalışması yapmıştır.<sup>84</sup> Hastaları 12 hafta boyunca antibiyotikle tedavi etmiş ve tedavi sonunda persistan semptomları ve Waters grafilerini değerlendirerek tedaviye yanıt verenlerle (n=22) yanıt vermeyenleri (n=36) belirlemişlerdir. Tedaviye yanıt vermeyen grupta, alerjik hastalıkların prevalansı, serum IgE, eozinofil katyonik protein ve serumda eozinofil düzeyleri anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.

lino ve ark. kronik rinosinüzit veya efüzyonlu otitis mediasi olan bir grup çocukta (1-14 yaş) 8-15 hafta boyunca uygulanan düşük doz klaritromisininin etkisini araştırmıştır.<sup>123</sup> Kontrol grubu olarak da aynı hastalığı olan, ancak tedavi almayan başka bir grup hasta

seçilmiştir. Sonuçta KRS'li çocukların %63'ü tedavi sonunda iyileşmiş ve nazofarengeal eritromisine dirençli *S. pneumonia* taşıyıcılığıyla tedavi başarısı arasında bir ilişki saptanmamıştır. Yazarlar, etkinliğin klaritromisinin potansiyel anti-inflamatuar etkileriyle ilişkili olduğunu ileri sürmektedir. Çalışmanın, plasebo kontrolü olmayışı ve kontrol grubundaki iyileşmenin usulüne uygun şekilde bildirilmemiş olması gibi bazı kısıtlılıkları vardır; dolayısıyla çocuklarda uzun süreli makrolidlerin etkinliği hakkında kesin çıkarım yapılamamaktadır.

Destekleyici nitelikteki kanıtların eksikliğine rağmen KRS'li çocuklarda maksimum medikal tedavinin bir parçası olarak antibiyotik, yaygın kullanılan, ancak terapötik etkinliği kanıtlanmamış bir uygulamadır. Muhtemelen bu durumların çoğunda tedavi, önceden var olan kronik hastalığın akut alevlenmelerini hedeflemektedir.

Mevcut verilerin dikkatli bir şekilde gözden geçirilmesi, KRS'de kısa süreli antibiyotiklerin hiçbir rolünün olmadığını göstermektedir (ayrıca erişkinlerdeki verilere de bkz.). Ayrıca uzun süreli antibiyotiklerle yapılan çift kör, plasebo kontrollü çalışmalar erişkinlerde de olumsuz sonuçlandığı için, muhtemelen antibiyotiklerden sadece bazı endotipler yararlanabilmektedir. Yukarıda da görüldüğü gibi KRS'li çocukların tedavisinde kısa veya uzun süreli antibiyotik rejimleri hakkında destekleyici veri yoktur.

Dirençli KRS için intravenöz antibiyotik tedavisi, cerrahi girişime alternatif olarak savunulmaktadır. 10 ay ile 15 yaş arasındaki 70 KRS'li çocuğun retrospektif analizinde Don ve ark., vakaların %89'unun maksiller sinüs irrigasyonu ve selektif adenoidektomiye takiben bir ila dört haftalık kültür sonucuna göre verilen intravenöz antibiyotik tedavisiyle tamamen iyileştiğini bulmuştur.<sup>124</sup> Sadece sekiz hastada daha sonra fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi (FESC) gerekmiştir. Sefuroksim i.v. en sık kullanılan antibiyotik olup, bunu ampisilin-sulbaktam, tikarsilin, klavulanat ve vankomisin izlemiştir. Beklendiği üzere, intravenöz tedavinin uygulanan antibiyotiklerin hem basamaklandırılması hem de yan etkileriyle ilgili komplikasyonları olmuştur. Daha da önemlisi, tüm hastalara maksiller sinüslerin irrigasyonu ve bazılarında da adenoidektomi uygulanmıştır ki, daha sonra da değinileceği gibi bu uygulamaların kendisi zaten terapötiktir.

Bu nedenle, intravenöz antibiyotiklerin tek başına başarılı olup olmadığı bu çalışmaların sonucuna göre yeterince net değildir. Bu sorunlar nedeniyle, intravenöz antibiyotikler çocuklarda KRS tedavisi için önerilmemekte, esas olarak ARS komplikasyonlarının tedavisi için saklanmaktadır.

*Şu anda KRS'li çocukların tedavisinde oral veya intravenöz antibiyotik kullanımını destekleyecek herhangi bir kanıt yoktur. KRS'li çocuklarda uzun süreli makrolid tedavisinin kullanımını destekleyen hiçbir kanıt da yoktur. KRS'li çocuklarda oral antibiyotik kullanımını değerlendirmek için uygun randomize, kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.*

### 7.4.2. Intranazal steroidler

KRS etiolojisinde inflamasyonun yeriyle ilgili bilgiler artıka intranazal steroidler, tedavi algoritmasının önemli bir parçası haline gelmiştir. Bugüne kadar yapılmış randomize kontrollü çalışmalar, pediyatrik KRS'de intranazal steroidlerin etkinliğini destekleyen bir kanıt sağlamamaktadır. Çok uluslu, randomize, çift kör bir çalışma 6-17 yaşlarındaki nazal polipozisli çocuklarda günde bir veya iki kez uygulanan mometazon furoat 100 ya da 200 mcg'ın güvenliliğini değerlendirmiştir.<sup>125</sup> Tedavi güvenliliği açısından 24 saatlik idrarda serbest kortizol miktarının değişimini primer sonlanım noktası olarak alan bu çalışmaya göre, mometazon ve plasebo grupları arasında herhangi bir farklılık saptanmamıştır. Ne yazık ki çalışmanın gücü etkinliği değerlendirmek için yeterli değildir, ancak mevcut veriler günde iki kez uygulanan mometazonun polip boyutu, burun tıkanıklığı ve burun akıntısını (ön ve arka) başlangıç değerlerine göre plaseboya kıyasla çok daha fazla azalttığını göstermiştir. KRS'li çocuklarda intranazal steroidlerin kullanımını destekleyen uygun kanıtlar mevcut olmamakla birlikte, intranazal kortikosteroidlerin erişkin polipli / polipsiz KRS'deki (başka yerde ayrıntılı anlatılmıştır) etkinliği ve alerjik rinitli çocuklardaki olumlu güvenlilik ve etkinlik profili, bu ajanların birinci basamak tedavi içinde yer alması yönündeki öneriyi desteklemektedir.<sup>47,126-128</sup>

### 7.4.3. Sistemik steroidler

Sistemik steroidler güçlü anti-inflamatuar özellikleri nedeniyle KRS'li çocuklarda da kullanılmıştır. Öztürk ve ark. KRS'li çocuklara 30 gün boyunca amoksisilin klavulanat ve 15 gün boyunca kademeli azaltılan prednizon veya plasebo tedavisi uygulamıştır.<sup>129</sup> Kademeli azaltılan steroid, tedavinin başlangıcında verilmiştir. Plasebo ile karşılaştırıldığında steroidlerle tedavi, BT skoru, öksürük, burun tıkanıklığı, postnazal akıntı ve toplam semptom skorunda anlamlı iyileşme sağlamıştır. Sistemik steroidler etkili olmasına rağmen, güvenlilik endişeleri nedeniyle çocuklarda KRS için kullanımları sınırlıdır.

*Kanıt düzeyi yeterli olmasa da KRS'li çocuklarda intranazal steroidlerin kullanımı önerilmektedir. Bu öneri, çocuklarda yapılmış güvenlilik çalışmalarıyla, NP'siz KRS'li erişkinlerdeki olumlu terapötik etkinlik verilerine dayanmaktadır. KRS'li çocuklarda sistemik steroid kullanımını destekleyen tek bir çalışma vardır.*

*KRS'li çocuklarda intranazal steroidlerin etkinliğini değerlendiren randomize ve plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.*

### 7.4.4. Intranazal tuzlu su

Tuzlu suyun tedavisiz izlem grubu, plasebo ve diğer tedavilere karşı veya diğer tedavilere ek olarak verildiği randomize kontrollü çalışmalar bir Cochrane derlemesinde analiz edilmiştir.<sup>130</sup> Üçü çocuklarda yapılan toplam sekiz çalışma dahil edilme

kriterlerini karşılamıştır. Çalışmalar tuzlu suyun uygulama tekniği, konsantrasyonu ve karşılaştırılan tedaviler açısından pek çok farklılık içermektedir. Genel olarak tuzlu suyun, tek tedavi yöntemi olarak kullanıldığında, KRS semptomlarının tedavisinde yararlı olduğuna dair kanıtlar vardır. Tuzlu suyun ek tedavi olarak verildiğinde etkili olduğuna ilişkin de kanıtlar mevcuttur.

Bu çalışmalardan birinde, kronik maksiller rinosinüziti olan 3-16 yaşlarındaki 34 çocuk, dört hafta boyunca günde üç kez 10 damla (1 ml) %3,5 veya serum fizyolojik uygulanan iki gruba randomize edilmiştir.<sup>131</sup> Dört hasta (üç hipertonic tuzlu su, bir serum fizyolojik) nazal yanma hissi nedeniyle çalışmadan çıkarılmıştır. Primer sonuçlar olarak semptom ve radyolojik skorlar seçilmiştir. Hem hipertonic tuzlu su hem de serum fizyolojik, postnazal akıntı skorunda başlangıca göre anlamlı iyileşmeye yol açmış, ancak Waters grafisindeki maksiller sinüs opasifikasyonunu ve öksürük semptomunu sadece hipertonic tuzlu su istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaltmıştır.

Wei ve ark. altı hafta boyunca günde bir kez tuzlu su veya tuzlu su / gentamisin ile irrigasyonu karşılaştıran randomize, prospektif, çift kör bir çalışmayla 40 KRS hastasını değerlendirmiştir.<sup>132</sup> Her iki grupta da üç ve altıncı haftada yaşam kalitesi skorlarında istatistiksel olarak anlamlı düzelmeler ve altıncı haftadan sonra BT skorlarında bir azalma görülmüş, gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu sonuç, nazal tuzlu su irrigasyonunun KRS'li çocuklarda etkili bir tedavi olduğunu, ancak tuzlu suya gentamisin ilavesinin ek bir fayda sağlamadığını düşündürmektedir. Daha küçük bir prospektif çalışmada antibiyotiklere ve intranazal steroidlere dirençli KRS'si olan 10 çocuk, 30 gün boyunca günde bir kez yüksek hacimli nazal irrigasyon ile tedavi edilmiştir.<sup>133</sup> Başlangıç durumlarına kıyasla, tuzlu su irrigasyonundan sonra çocukların SN-5 ve nazal yaşam kalitesi skorlarında anlamlı bir iyileşme görülmüştür. Cho ve ark. KRS'li çocuklarda düşük konsantrasyonlu hipoklorik irrigasyon (HOCl, bakterisidal ve fungisidal aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir) ya da serum fizyolojik ile dört haftalık nazal irrigasyonun etkinliğini araştırmak için randomize, prospektif bir çalışma gerçekleştirmiştir.<sup>134</sup> Toplam semptom skorları HOCl ve serum fizyolojik ile anlamlı şekilde düzelmiş ve gruplar arasında fark saptanmamıştır. Başlangıçta ve tedaviden sonra elde edilen direkt grafiler her iki grupta da iyileşme olduğunu göstermiş ve bu iyileşme HOCl grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Hong ve ark. bir ay boyunca nazal tuzlu su irrigasyonu alan KRS'li çocukların kayıtlarını retrospektif olarak gözden geçirmiş ve çocukların %64'ünün tedaviye iyi uyum sağladığını ve takip süresi boyunca irrigasyona devam ettiğini göstermiştir.<sup>135</sup> Uyumlu hastaların %73'ünde semptom ve nazal endoskopi bulgularında düzelmeye görülmüş, ve bu çocuklarda cerrahi tedavi oranının (%16,9) tedaviye iyi uyum göstermeyenlere (%42,9) göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu dikkati çekmiştir. Tuzlu su irrigasyonu tedavisine uyumu değerlendiren başka bir retrospektif derlemede irrigasyon, çocukların ve ergenlerin %80'inden fazlasında iyi tolere edilmiş ve sorgulandığında, hastaların / ebeveynlerin %70'inden fazlasının irrigasyonla nazal semptomlarında iyileşme olduğunu düşündüğü öğrenilmiştir.<sup>136</sup> Yukarıdaki verilere ve bu tedavinin güvenliliğine dayanarak, nazal tuzlu su irrigasyonu pediatrik yaş grubunda KRS tedavisinin temelini oluşturmuştur. Gerçekten de ABD'deki pediyatrik Kulak Burun Boğaz uzmanları ve Rinologlarla

yapılan bir ankette, katılımcıların sırasıyla %93 ve %97'si, pediyatrik KRS'de uygun medikal tedavinin bir parçası olarak nazal tuzlu su irrigasyonlarını kullandığını bildirmiştir.<sup>124,137,138</sup>

*Çocuklarda KRS tedavisinde nazal tuzlu su irrigasyonu önerilmekte, tuzlu su irrigasyonlarına antibiyotik eklenmesi önerilmemektedir.*

#### 7.4.5. Yardımcı tedaviler

Çocuklarda KRS'de antihistaminikler (intranazal veya oral), lökotrien modifiye ediciler, dekonjestanlar (intranazal veya oral) veya mukolitikler gibi yardımcı tedavileri destekleyecek kanıt düzeyleri yeterli değildir. Bu ajanların kullanımı, eş zamanlı semptomatik alerjik rinit tedavisi için saklanmaktadır. Chen ve ark. KRS tedavisinden sonra remisyon fazına giren çocuklarda rinosinüzit semptomlarının rekürrensi üzerine üç ay boyunca ayda 10 gün uygulanan bakteriyel lizatın (sekiz bakterinin 21 şuşunun) etkinliğini değerlendiren prospektif bir çalışma yapmıştır.<sup>139</sup> Bir yıllık takipte, bu çocuklarda görsel analog ölçek skoru, burun akıntısı ve tıkanıklığı skorları, ay başına rinit atağı geçirilen gün sayısı ve ay başına antibiyotik kullanılan gün sayısı kontrol grubuna (nazal tuzlu su) göre anlamlı derecede düşük olarak bulunmuştur.

KRS'li çocukların eş zamanlı gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) tedavisi için kanıt düzeyi düşük bazı tavsiyeler mevcuttur. Phipps ve ark.'nın prospektif çalışmasında KRS'li çocukların %63'ünde pH incelemesine göre GÖRH'nin eşlik ettiğini bulmuştur.<sup>43</sup> Ek olarak, bu çocukların %79'u GÖRH'nin tıbbi tedavisinden sonra rinosinüzit semptomlarında iyileşme yaşamıştır. Plasebo kontrollü olmayan retrospektif bir çalışmada, KRS'li hastalarda GÖRH tedavisinin birçok hastayı iyileştirdiği ve böylece cerrahi gereksinimini ortadan kaldırdığı gösterilmiştir.<sup>44</sup> Ancak bu çalışmalarda körleştirme ve plasebo kontrolü yoktur. Ayrıca birçok çocuğun KRS semptomlarının zaman içinde kendiliğinden iyileşmesinin nedeni de açıklanamamaktadır. Bu yüzden, KRS'li çocuklarda rutin antireflü tedavisi tavsiye edilmemektedir. Bu

sonuç pediyatrik rinosinüzit hakkındaki konsensüs bildiriyle de desteklenmektedir.<sup>47</sup>

*KRS'li çocukların tedavi rejimine herhangi bir spesifik yardımcı tedavinin eklenmesini önermiyoruz. İstisnalar, yardımcı tedavi kullanımının alerjik rinit veya GÖRH gibi eş zamanlı hastalıklar için endike olduğu durumlardır.*

#### 7.4.6. Cerrahi tedaviler

Cerrahi girişim uygun medikal tedavinin başarısız olduğu (ve daha az sıklıkla komplike akut rinosinüzitte) KRS'li hastalar için düşünülmelidir. Antral irrigasyonlu veya antral irrigasyonsuz adenoidektomi ve fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi (FESC), en sık kullanılan cerrahi yöntemlerdir.

#### 7.4.7. Adenoidektomi

Adenoidektomi, KRS'li çocuklarda %47-58'lik başarı oranıyla genellikle birinci basamak cerrahi seçenektir.<sup>140</sup> Anatomik obstrüksiyon ve/veya biyofilm oluşumu ve adenoidlerin bakteriyel rezervuar olması kavramı, adenoidektominin dayandığı temel gerekçelerdir. Genel olarak adenoidektomi için revizyon oranı çok düşüktür (%1,9).<sup>141</sup> Brietzke ve ark. çocuklarda KRS semptomları için adenoidektomi sonuçlarını değerlendirdikleri bir meta-analize, adenoidektominin kümülatif başarı oranı %69 olan sekiz çalışmayı dahil etmiştir.<sup>33</sup> Ramadan ve Tiu, 10 yıllık bir dönemde adenoidektomi başarısızlıklarını bildirmiş ve yedi yaşından küçük çocuklarla astımı olan çocuklarda adenoidektomi sonrası başarısızlık olasılığının daha yüksek olduğunu, ve FESC gerekebileceğini bildirmiştir.<sup>142</sup>

Açıkçası, semptomların nedeni klinik temelde ayırt etmesi güç olan adenoidit de, KRS de olsa, adenoidektomi işe yarar görünmektedir. Bu sorunu ele almaya çalışan bir çalışmada, Bhattacharyya ve ark. KRS nedeniyle cerrahi tedaviye yönlendirilmiş 66 çocuk

Tablo 7.4.1. Çocuklarda KRS tedavisini destekleyen kanıtlar.

Tedavi	Kanıt düzeyi	GRADE tavsiyesi
Antibiyotikler	1b (-)	Çocuklarda KRS için kısa veya uzun süreli antibiyotiklerin etkinliğini destekleyen yüksek düzeyde kanıt yoktur.
Nazal kortikosteroidler	5	Çocuklarda KRS tedavisinde intranazal steroidlerin etkililiği ile ilgili kanıt yoktur. Bununla birlikte, EPOS yönlendirme grubu, antienflamatuvar etkileri ve çocuklardaki mükemmel güvenlilik profili nedeniyle kullanımını desteklemektedir.
Sistemik steroidler	1b (+)	Bir antibiyotiğe (tek başına etkili olmayan) sistemik steroidlerin kademeli azaltılacak şekilde eklemek, pediyatrik KRS tedavisinde plasebodan daha etkilidir. Sistemik yan etkiler göz önünde bulundurularak bu rejimin makul şekilde kullanımı önerilmektedir.
Tuzlu su irrigasyonu	1b (+)	KRS'li çocuk hastalarda tuzlu su irrigasyonlarının etkinliğini gösteren birkaç klinik çalışma vardır. EPOS yönlendirme grubu, çocuklarda mükemmel güvenlilik profili nedeniyle tuzlu su kullanımını desteklemektedir.
Adenoidektomi	4	Adenoidektomi, KRS semptomları olan küçük çocuklarda etkilidir. EPOS yönlendirme grubu, uygun tıbbi tedaviye dirençli küçük çocuklarda adenoidektomiye desteklemektedir.
FESC	4	FESC, tıbbi tedaviye veya önceki adenoidektomiye dirençli KRS'li büyük çocukların tedavisinde güvenli ve etkilidir.

KRS, Kronik rinosinüzit; FESC, fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi.

hastayla sinüzit dışı yakınmalar nedeniyle BT'ye yönlendirilmiş 192 çocuk hastadan oluşan iki grubun BT'lerini değerlendirmiştir.<sup>105</sup> Lund-Mackay skorlarının 2 veya daha düşük olmasının KRS için mükemmel bir negatif tahmin değeri, 5 veya daha yüksek olmasının ise mükemmel bir pozitif tahmin değeri olduğu gösterilmiştir (duyarlılık %86, özgüllük %85). Skorların 3 ve 4 olduğu durumlar KRS açısından belirsiz olup, klinik tablo ve endoskopik muayeneye daha fazla ağırlık verilmesi önerilmiştir. Bu nedenle, tipik semptomları olan ve BT-LM skoru <5 olan bir çocuğun muhtemelen adenoiditi var demektir. Ramadan ve ark. adenoidektominin adenoiditi (düşük BT skoru) olan çocuklar için KRS'ye (yüksek BT skoru) kıyasla daha başarılı bir tedavi olacağını varsaymıştır.<sup>143</sup> Bu amaçla adenoidektomi uygulanan KRS semptomlu çocuk hastaları Lund-Mackay BT skorlarına göre KRS grubu (Lund-Mackay skoru  $\geq 5$ ) ve adenoidit grubu (Lund-Mackay skoru <5) olmak üzere ikiye ayırmışlardır. Adenoidektominin birinci yıldaki başarı oranlarını adenoidit grubu için %65 ve KRS grubu (yüksek BT skorları olan) için %43 bulmuşlardır. Bu, sinüs hastalığı şiddetli olmadığı ve semptomlar adenoidit ile ilişkili olduğunda adenoidektominin daha etkili olduğu fikrini desteklemektedir.

Bettadahalli ve ark. KRS'li çocuklarda adenoidektomiden önceki ve altı ay sonraki semptom şiddeti skorları karşılaştırıldığında, anlamlı iyileşmeler olduğunu bildirmiştir.<sup>143</sup> SN-5 aracı kullanılmış ve 60 çocuktan 53'ünde (%88) takip sonunda başlangıca göre tüm alanlarda YK skorlarında anlamlı bir iyileşmeyle yaşam kalitesi skorlarında iyileşme görülmüştür. Amerikan Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Akademisi'nin konsensüs bildirgesi, 12 yaşına kadar olan çocuklarda adenoidektomiyi etkili bir ilk basamak cerrahi prosedür olarak desteklemektedir, ancak 13 yaş ve üstü hastalarda, söz konusu yaş grubu için destekleyici verilerin bulunmaması nedeniyle, adenoidektomi konusunda fikir birliğine varamamıştır.<sup>47</sup>

Maksiller antral irrigasyon sıklıkla adenoidektomiyle birlikte yapılır. Bu ek girişimin etkililiğini değerlendirmek için Ramadan ve ark., KRS için adenoidektomi uygulanan, 32'sine ayrıca orta meatus yoluyla sinüs irrigasyonu yapılmış ve kültür alınmış 60 çocuğu analiz etmiştir.<sup>144</sup> Tüm çocuklara iki hafta boyunca postoperatif antibiyotik verilmiş ve sonuçlar postoperatif en az 12 ay süreyle değerlendirilmiştir. Tek başına adenoidektomi yapılan hastalarda 12. ayda başarı oranı %61 iken, sinüs irrigasyonu ile birlikte adenoidektomi uygulanan çocuklarda bu oran %88 bulunmuştur. Yüksek Lund-Mackay BT skoru ve astımı olan çocuklar tek başına adenoidektomiye kıyasla, irrigasyon ve adenoidektomiye daha iyi yanıt vermiştir. Bu verilere göre preoperatif BT'lerinde daha şiddetli hastalığı olan astımlı çocuklarda, adenoidektomiye ek olarak antral irrigasyonun da düşünülmesi gerekmektedir.

*Antral irrigasyonla beraber veya tek başına uygulanan adenoidektomi, KRS semptomları olan küçük çocuklarda düşünülmesi gereken en basit ve en güvenli ilk basamak cerrahi prosedürdür.*

#### 7.4.8. Balon sinuplasti

Balon sinuplasti ABD Gıda ve İlaç İdaresi tarafından 2006 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde çocuklarda kullanılmak üzere onaylanmıştır ve çocuklarda yapılan bir ön çalışma, prosedürün güvenli ve uygulanabilir olduğunu göstermiştir.<sup>145</sup> EPOS2012'den bu yana pediatrik KRS'de balon sinuplastinin etkililiğini değerlendiren çok sayıda çalışma yapılmıştır.<sup>146-151</sup> Çalışmaların çoğu, eş zamanlı gerçekleştirilen ve başarıya katkıda bulunmuş olabilecek diğer prosedürleri de (adenoidektomi, sinüs irrigasyonu, ön etmoidektomi, konka küçültme, ESC) içermektedir. Ayrıca, çalışmaların hiçbirinde uygun kontrol grubu kullanılmadığı için, semptomların kendiliğinden iyileşip iyileşmediği test edilememiştir.

Balon dilatasyonunun maksiller sinüs irrigasyonuna ek fayda sağlayıp sağlamadığını ele almak için Gerber ve ark. 2-12 yaşlarındaki KRS'li çocuklarla prospektif randomize bir çalışma yaparak, bir gruba maksiller sinüs irrigasyonu (18 gauge iğne ile) ve adenoidektomi, diğer gruba ise adenoidektomi, maksiller sinüs balon dilatasyonu ve irrigasyon uygulamıştır.<sup>152</sup> Her iki grupta da postoperatif her iki zaman noktasında SN-5 skorlarında anlamlı düzelleme görülürken, gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmaması nedeniyle maksiller sinuplastinin ek bir katkı sağlamadığı anlaşılmıştır. Ference ve ark. 18 yaşın altındaki hastalarda geleneksel FESC (n=2.346) ile karşılaştırıldığında balon kateter dilatasyonunun (n=316) kullanımını incelemek için dört eyalette ayaktan cerrahi veri tabanlarına ait verileri gözden geçirmiştir. Pediatrik sinüs cerrahilerinin %11,9'unda balon dilatasyonu kullanılmış ve sadece FESC'ye göre cerrahi süresinde azalmaya yol açmazken, ortalama maliyeti artırmıştır.<sup>153</sup> KRS'li çocuklarda farklı cerrahi seçeneklerin karar şeması analizine dayalı maliyet-etkinlik çalışmasında, ilk prosedür olarak tek başına adenoidektominin balon sinüs dilatasyonlu adenoidektomiden maliyet açısından daha etkin olduğu bulunmuştur.<sup>154</sup>

Yukarıdaki sonuçlara göre, çocuklarda balon dilatasyonu güvenlidir, ancak etkililik ve maliyet-etkinlik açısından destekleyici bir kanıt olmadığı da açıktır. Bu nedenle, bu yöntem Amerikan Kulak Burun Boğaz Baş ve Boyun Cerrahisi Akademisi<sup>47</sup> konsensüs bildirgesinde onaylanmamıştır ve benzer şekilde EPOS 2020 yönlendirme grubu tarafından da önerilmemektedir.

*Çocuklarda KRS yönetiminde balon sinuplasti kullanımını destekleyen yeterli düzeyde kanıt yoktur. Bu yöntem, cerrahi araçlarının bir parçası olarak önerilmemektedir.*

#### 7.4.9. Fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi

FESC'nin medikal tedaviden daha üstün olduğuna dair bazı işaretler mevcuttur. Tek başına medikal tedaviye karşı FESC uygulanan hastaların 10 yıllık takibinde cerrahi, burun tıkanıklığı ve pürülan akıntıda daha fazla rahatlama ve daha yüksek ebeveyn memnuniyetiyle sonuçlanmıştır.<sup>155</sup> Ramadan ve ark. prospektif bir çalışmada FESC ve adenoidektomiler arasındaki sonuç farklılıklarını incelemiş ve FESC'nin girişimden altı ay sonra semptomları iyileştirdiğini bulmuştur.<sup>156</sup> Ayrıca KRS tedavisi için FESC uygulanan çocukların ebeveynleriyle yapılan retrospektif



anketler %70-80 başarı oranları bildirmiştir.<sup>157</sup> FESC vaka serilerinin sonuçlarının sistematik derlemesinde, cerrahinin semptomları azaltmada %88 başarı oranıyla etkili olduğu gösterilmiştir.<sup>158</sup> Daha yeni bir sistematik derleme, FESC sonrası çocukların %71-100'ünde pozitif sonuçlar elde edildiğini ve cerrahi sonrası yaşam kalitesinin de önemli ölçüde iyileştiğini göstererek, bu olumlu sonuçları doğrulamıştır.<sup>159</sup> Bu derlemede pediyatrik FESC sonrası majör komplikasyon oranı %0,6, minör komplikasyon oranı %2 olarak bulunmuştur. Diğer çalışmalar, nazal polipli ve nazal polipsiz KRS'li çocuklarda FESC sonrası semptom skorları ve yaşam kalitesi ölçümlerinde iyileşmeyle bu sonuçları desteklemektedir.<sup>160,161</sup> Bununla birlikte, RKÇ yoktur ve kontrol grubu olmadığı için kendiliğinden iyileşme olasılığı göz ardı edilememektedir. Bu çalışmalarda postoperatif takip süreleri ortalama 1 ile 8 yıl arasında değişmektedir.

*FESC, KRS'li çocuklarda güvenli ve muhtemelen etkili bir cerrahi yöntemdir ve tıbbi tedaviye dirençli daha büyük çocuklarda adenoidektomi başarısızlığından sonra kullanılabilir. FESC kararı hastalığın şiddetine, yaşa ve eş zamanlı hastalıklara göre verilmelidir.*

Çocuklarda FESC başarısına ilişkin tahmin faktörlerine gelince, veriler yetersizdir. El Sharkawy ve ark. FESC sonrası 87 hastayı prospektif olarak takip etmiştir: Bu hastaların 45'inde alerji saptanmış, 36'sında herhangi bir alerji saptanmamış ve altı hastada da nazal polipozis kaydedilmiştir.<sup>162</sup> Postoperatif ortalama 28 aylık takip sonrasında başarı oranı (BT skoru, nazal muayene ve postoperatif semptomlardaki düzelmeye göre belirlenmiş) gruplar arasında benzer ve %85,7-93 olarak bulunmuştur. BT'de yüksek hastalık şiddeti ve astım varlığı postoperatif subjektif iyileşmeyi azaltırken, FESC ile adenoidektominin birlikte yapılması arttırmıştır. Başka bir çalışmada, Lee ve ark. KRS nedeniyle FESC yapılmış çocuk hastaların dosyalarını retrospektif olarak gözden geçirmiş ve postoperatif 3. ayda mukopürülan akıntının varlığı veya yokluğuna göre 21 hastada hastalığın devam ettiğini, 32 hastada ise tamamen geçtiğini bulmuştur.<sup>163</sup> Semptomları devam eden grupta sinonazal polipozis, alerjik rinit öyküsü ve erkek cinsiyetin daha sık olduğu gözlemlenmiştir.

Pek çok yazar, çocuklarda FESC'nin, belirgin bir tıkanıklığa sebep olan (polipler ve konka bülloza gibi) yapıların çıkarılmasına ilaveten ön etmoidektomi ve maksiller antrostomiden oluşan sınırlı bir cerrahi yaklaşım şeklinde uygulanmasını savunmaktadır. Bu yaklaşım tipik olarak burun tıkanıklığı (%91), rinore (%90), geniz akıntısı (GA) (%90), baş ağrısı (%97), hipozmi (%89) ve kronik öksürükte (%96) önemli iyileşmeler sağlamaktadır.<sup>164</sup> Nazal kaviteletin temizlenmesi için FESC'den sonra ikinci bakı prosedürler yaygın olarak kullanılmakla birlikte, emilebilir tamponlar sayesinde ikinci bakıdan kaçınılabılır. Walner ve ark. ikinci bakı prosedürü yapılan ve yapılmayan çocuklarda revizyon sinüs cerrahisi oranlarını benzer bulmuş, ve ikinci bakının gerekli olmayabileceğini öne sürmüştür.<sup>165</sup> Ramadan ve ark. ilk FESC sırasında kortikosteroid kullanımının ikinci bakı prosedürüne olan ihtiyacı ortadan kaldırabileceğini gözlemiştir.<sup>166</sup> Eldeki verilerin analizinde Younis, çocukların çoğunda FESC'den sonra

ikinci bakı gerekmediğini öne sürmüştür.<sup>167</sup> FESC'nin yüz büyümesi üzerine olası yan etkileri hakkındaki endişeler, Bothwell ve ark.'nın, hastaların postoperatif 10 yıla kadar takip edildiği ve FESC'nin pediyatrik yüz büyümesinin kalitatif veya kantitatif parametreleri üzerinde hiçbir etkisi olmadığını gösteren uzun süreli takip çalışmasının ardından azalmıştır.<sup>168</sup> Mevcut literatür, uygun medikal tedavi ve geçirilmiş adenoidektomiye (muhtemelen erken dönemde) rağmen tedavi başarısızlık saptanan KRS'li çocuklarda FESC kullanımını desteklemektedir. Diğer endikasyonlar ARS'nin orbital ve intrakraniyal komplikasyonları, KF vakalarında tıkanıklığa neden olan nazal polipozis ve şiddetli hastalık, ve alerjik fungal rinoinüzitli hastaları içermektedir.

Bu bölümde görüldüğü gibi, çocuklarda KRS için en iyi cerrahi uygulamaların araştırılmasıyla ilgili daha yapılacak çok şey vardır. Başlangıçta irrigasyonlu / irrigasyonsuz adenoidektominin etkili olduğu açıktır ve FESC bunu takip etmektedir (Tablo 7.4.2.). İdeal olarak, BT'de hastalığın şiddetinin ve semptom anketinin preoperatif olarak eşleştirileceği ve tek başına adenoidektomi, yıkamayla adenoidektomi ve endoskopik sinüs cerrahisi girişimlerinin karşılaştırılacağı prospektif, randomize, çok merkezli çalışmalar yapılmalıdır.

#### Anahtar noktalar | EPOS 2012'den bu yana ne yenilikler var?

- Çocuklarda KRS tedavisinde ne kısa ne de uzun süreli antibiyotiklerin kullanımını destekleyecek hiçbir (yeni) kanıt yoktur.
- Nazal tuzlu su irrigasyonu ve intranasal kortikosteroidler pediyatrik KRS tedavisinde hala kabul edilebilir yöntemlerdir.
- Adenoidektomi, küçük çocuklarda KRS'nin cerrahi tedavisinde özellikle paranazal sinus BT'sinde sınırlı patoloji varsa, yararlı bir yöntemdir.

Tablo 7.4.2. Pediyatrik KRS için fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi (FESC).

	Tip	Girişim	Sonuç ölçütü	Bulgular
Lusk 2006 <sup>155</sup>	Retrospektif, yaşa göre eşleştirilmiş, kohort sonuç çalışması n=67	Endoskopik sinüs cerrahisi veya medikal tedavi	Girişim sonrası semptom skorları (tedaviden 10 yıl sonra)	ESC, burun tıkanıklığı ve burun akıntısını anlamlı şekilde iyileştirdi. ESC grubunda ebeveynlere göre iyileşme ve memnuniyet daha yüksekti.
Ramadan 1999 <sup>156</sup>	Prospektif, randomize olmayan çalışma, kayıtlı hasta n=66, takip edilen n=61	ESC veya adenoidektomi	Postoperatif 6. ayda semptomlar ve revizyon cerrahisi ihtiyacı	ESC (%77) grubunda adenoidektomiye (%47) kıyasla anlamlı oranda daha fazla çocukta semptom iyileşmesi görüldü
Hebert 1998 <sup>158</sup>	ESC sonuçlarına ilişkin sistematik literatür derlemesi	ESC konusunda 8 makale (n=832 hasta) ve bir yayınlanmamış veri seti değerlendirildi	ESS sonrası pozitif sonuç	Yayınlanmış, yayınlanmamış ve kombine veriler için iyileşme oranları sırasıyla %88,4, %92 ve %88,7 idi
Vlastarakos 2013 <sup>159</sup>	ESC'nin sonuçları hakkındaki derlemelerin sistematik literatür derlemesi	Toplam 1.301 tedavi edilen hasta ile 15 çalışma	ESC'nin pozitif sonucu	Ameliyat edilen çocukların %71-100'ünde iyileşme saptandı
Jiang 2012 <sup>160</sup>	270 ESC hastası ve 273 sağlıklı kontrol içeren prospektif çalışma	ESC	Ameliyat öncesi ve sonrası 3-8. yılda SNOT-20	Cerrahi sonrası yaşam kalitesinde anlamlı iyileşme saptandı.
Cornet 2013 <sup>161</sup>	Kombine prospektif ve retrospektif çalışma	ESC, n=44 (18/44 hem operasyon öncesi hem de sonrası verileri içeriyordu)	Ameliyattan ortalama 4 yıl sonra R-SOM yaşam kalitesi anketi	Postoperatif R-SOM'da anlamlı iyileşme saptandı

ESC, endoskopik sinüs cerrahisi; SNOT -20, Sinonazal Sonuç Testi 20; R-SOM, Rinosinüzit sonuç ölçütü.

## Kaynaklar

- Adams PF, Hendershot GE, Marano MA. Current estimates from the National Health Interview Survey, 1996. *Vital Health Stat.* 10 1999;1-203.
- Ray NF. Healthcare expenditures for sinusitis in 1996: contributions of asthma, rhinitis, and other airway disorders. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;103:408-14.
- Smith DF, Ishman SL, Tunkel DE, Boss EF. Chronic rhinosinusitis in children: race and socioeconomic status. *Otolaryngology-head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surg.* 2013;149:639-44.
- Sidell D, Shapiro NL, Bhattacharyya N. Obesity and the risk of chronic rhinosinusitis, allergic rhinitis, and acute otitis media in school-age children. *Laryngoscope.* 2013;123:2360-3.
- Sami AS, Scadding GK. Rhinosinusitis in secondary school children-part 2: main project analysis of MSNOT-20 Young Persons Questionnaire (MSYPQ). *Rhinology.* 2014;52:225-30.
- Gilani S, Shin JJ. The Burden and Visit Prevalence of Pediatric Chronic Rhinosinusitis. *Otolaryngology-head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surg.* 2017;157:1048-52.
- Westman M, Stjärne P, Bergstrom A, et al. Chronic rhinosinusitis is rare but bothersome in adolescents from a Swedish population-based cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:512-4.e6.
- Cunningham JM, Chiu EJ, Landgraf JM, Gliklich RE. The health impact of chronic recurrent rhinosinusitis in children. *Arch Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2000;126:1363-8.
- Haruna S, Sawada K, Nakajima T, Moriyama H. Relationship between pediatric sinusitis and middle turbinate pneumatization - Ethmoidal sinus pyocele thought to be caused by middle turbinate pneumatization. *International J of Pediatric Otorhinolaryngology* 2005;69:375-9.
- Kim HJ, Cho MJ, Lee JW, et al. The relationship between anatomic variations of paranasal sinuses and chronic sinusitis in children. *Acta Otolaryngol.* 2006;126:1067-72.
- Al-Qudah M. The relationship between anatomical variations of the sino-nasal region and chronic sinusitis extension in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2008;72:817-21.
- Cohen O, Adi M, Shapira-Galitz Y, Halperin D, Warman M. Anatomic variations of the paranasal sinuses in the general pediatric population. *Rhinology.* 2019;57:206-12.
- Heath J, Hartzell L, Putt C, Kennedy J. Chronic Rhinosinusitis in Children: Pathophysiology, Evaluation, and Medical Management. *Current Allergy and Asthma Reports* 2018;18.
- Wood AJ, Antoszewska H, Fraser J, Douglas RG. Is chronic rhinosinusitis caused by persistent respiratory virus infection? *Int Forum Allergy Rhinol* 2011;1:95-100.
- Reh DD, Higgins TS, Smith TL. Impact of tobacco smoke on chronic rhinosinusitis: A review of the literature. *International Forum of Allergy and Rhinology*, 2012, 362-9.
- Christensen DN, Franks ZG, McCrary HC, Saleh AA, Chang EH. A Systematic Review of the Association between Cigarette Smoke Exposure and Chronic Rhinosinusitis. *Otolaryngology-head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surg.* 2018;158:801-16.
- Kakish KS, Mahafza T, Batiha A, Ekteish F, Daoud A. Clinical sinusitis in children attending primary care centers. *Pediatric Infectious Disease J* 2000;19:1071-4.
- Ramadan HH. Surgical management of chronic sinusitis in children. *Laryngoscope.* 2004;114:2103-9.
- Siedek V, Stelter K, Betz CS, Berghaus A, Leunig A. Functional endoscopic sinus surgery--a retrospective analysis of 115 children and adolescents with chronic rhinosinusitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2009;73:741-5.
- Younis RT, Lazar RH. Criteria for Success in Pediatric Functional Endonasal Sinus Surg. *Laryngoscope.* 1996;106:869-73.
- Silviu-Dan F. Pediatric chronic rhinosinusitis. *Pediatric annals* 2014;43:e201-9.
- Leo G, Piacentini E, Incorvaia C, Consonni D, Frati F. Chronic rhinosinusitis and allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18 Suppl 1:19-21.
- Sedaghat AR, Phipatanakul W, Cunningham MJ. Prevalence of and associations with allergic rhinitis in children with chronic rhinosinusitis. *International journal of pediatric otorhinolaryngology* 2014;78:343-7.

24. Tantimongkolsuk C, Pornrattanarungsee S, Chiewwit P, Visitsunthorn N, Ungkanont K, Vichyanond P. Pediatric sinusitis: Symptom profiles with associated atopic conditions. *J of the Medical Association of Thailand* 2005;88:5149-555.
25. Georgalas C, Vlastos I, Picavet V, van Druenen C, Garas G, Prokopakis E. Is chronic rhinosinusitis related to allergic rhinitis in adults and children? Applying epidemiological guidelines for causation. *Allergy* 2014;69:828-33.
26. Anamika A, Chakravarti A, Kumar R. Atopy and Quality of Life in Pediatric Chronic Rhinosinusitis. *American J of Rhinology. & Allergy* 2019;33:194589241985426.
27. Iwens P, Clement PA. Sinusitis in allergic patients. *Rhinology.* 1994;32:65-7.
28. Mahdavinia M, 3rd LCG. Chronic rhinosinusitis and age: is the pathogenesis different? Expert review of anti-infective therapy 2013;11:1029-40.
29. Anfuso A, Ramadan H, Terrell A, et al. Sinus and adenoid inflammation in children with chronic rhinosinusitis and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015;114:103-10.
30. Rachelefsky GS, Katz RM, Siegel SC. Chronic sinus disease with associated reactive airway disease in children. *Pediatrics* 1984;73:526-9.
31. Neff L, Adil EA. What is the role of the adenoid in pediatric chronic rhinosinusitis? *Laryngoscope.* 2015;125:1282-3.
32. Belcher R, Virgin F. The Role of the Adenoids in Pediatric Chronic Rhinosinusitis. *Medical sciences (Basel, Switzerland)* 2019;7:35.
33. Brietzke SE, Brigger MT. Adenoidectomy outcomes in pediatric rhinosinusitis: a meta-analysis. *International J of Pediatric Otorhinolaryngology* 2008;72:1541-5.
34. Arnaoutakis D, Collins WO. Correlation of mucociliary clearance and symptomatology before and after adenoidectomy in children. *International J of Pediatric Otorhinolaryngology* 2011;75:1318-21.
35. Shin KS, Cho SH, Kim KR, et al. The role of adenoids in pediatric rhinosinusitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2008;72:1643-50.
36. Bercin AS, Ural A, Kutluhan A, Yurttas V. Relationship between sinusitis and adenoid size in pediatric age group. *Ann Otol. Rhinol Laryngol.* 2007;116:550-3.
37. Lee D, Rosenfeld RM. Adenoid bacteriology and sinonasal symptoms in children. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1997;116:301-7.
38. Coticchia J, Zuliani G, Coleman C, et al. Biofilm surface area in the pediatric nasopharynx: Chronic rhinosinusitis vs obstructive sleep apnea. *Arch Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2007;133:110-4.
39. Eun YG, Park DC, Kim SG, Kim MG, Yeo SG. Immunoglobulins and transcription factors in adenoids of children with otitis media with effusion and chronic rhinosinusitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2009;73:1412-6.
40. Shin SY, Choi GS, Park HS, Lee KH, Kim SW, Cho JS. Immunological investigation in the adenoid tissues from children with chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2009;141:91-6.
41. Contencin P, Nancy P. Nasopharyngeal pH monitoring in infants and children with chronic rhinopharyngitis. *International J of Pediatric Otorhinolaryngology* 1991;22:249-56.
42. El-Serag HB, Gilger M, Kuebler M, Rabeneck L. Extraesophageal associations of gastroesophageal reflux disease in children without neurologic defects. *Gastroenterology* 2001;121:1294-9.
43. Phipps CD, Wood WE, Gibson WS, Cochran WJ. Gastroesophageal reflux contributing to chronic sinus disease in children: a prospective analysis. *Arch Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2000;126:831-6.
44. Bothwell MR, Parsons DS, Talbot A, Barbero GJ, Wilder B. Outcome of reflux therapy on pediatric chronic sinusitis. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1999;121:255-62.
45. Nation J, Kaufman M, Allen M, Sheyn A, Coticchia J. Incidence of gastroesophageal reflux disease and positive maxillary antral cultures in children with symptoms of chronic rhinosinusitis. *International J of Pediatric Otorhinolaryngology* 2014;78:218-22.
46. Cedeño EEG, Ortiz-Princz D, Figueredo SAC, Porro MEC. Adenoid hypertrophy and chronic rhinosinusitis: *Helicobacter pylori* on antral lavages, adenoid tissue and salivary immunoglobulin A on paediatric patients. *International J of Pediatric Otorhinolaryngology* 2016;80:82-7.
47. Brietzke SE, Shin JJ, Choi S, et al. Clinical consensus statement: pediatric chronic rhinosinusitis. *Otolaryngology - Head & Neck Surg.* 2014;151:542-53.
48. Shapiro GG, Virant FS, Furukawa CT, Pierson WE, Bierman CW. Immunologic defects in patients with refractory sinusitis. *Pediatrics* 1991;87:311-6.
49. Hidalgo H, Moore C, Leiva LE, Sorensen RU. Preimmunization and postimmunization pneumococcal antibody titers in children with recurrent infections. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;76:341-6.
50. Costa Carvalho BT, Nagao AT, Arslanian C, et al. Immunological evaluation of allergic respiratory children with recurrent sinusitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:534-8.
51. Vanlerberghe L, Joniau S, Jorissen M. The prevalence of humoral immunodeficiency in refractory rhinosinusitis: a retrospective analysis. *B-ent* 2006;2:161-6.
52. Baek JH, Seo HK, Jee HM, et al. Antibody response to pneumococcal vaccination in children with chronic or recurrent rhinosinusitis. *Korean J Pediatr* 2013;56:286-90.
53. Bernatowska E, Mikoluc B, Krzeski A, Piatosa B, Gromek I. Chronic rhinosinusitis in primary antibody immunodeficient patients. *International J of Pediatric Otorhinolaryngology* 2006;70:1587-92.
54. Ramesh S, Brodsky L, Afshani E, et al. Open trial of intravenous immune serum globulin for chronic sinusitis in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;79:119-24.
55. Oomen KPQ, April MM. Sinonasal manifestations in cystic fibrosis. *International journal of otolaryngology* 2012;2012:789572-.
56. Steinke JW, Payne SC, Chen PG, Negri J, Stelow EB, Borish L. Etiology of nasal polyps in cystic fibrosis: not a unimodal disease. *Ann Otol. Rhinol Laryngol.* 2012;121:579-86.
57. Virgin FW. Clinical chronic rhinosinusitis outcomes in pediatric patients with cystic fibrosis. *Laryngoscope.* Investigative Otolaryngology 2017;2:276-80.
58. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *The J of pediatrics* 2008;153:54-514.
59. Pedersen MG, Højte C, Olesen HV, Pressler T, Skov M. Late diagnosis and poor nutrition in cystic fibrosis diagnosed before implementation of newborn screening. *Acta Paediatrica* n/a.
60. Wentzel JL, Virella-Lowell I, Schlosser RJ, Soler ZM. Quantitative sinonasal symptom assessment in an unselected pediatric population with cystic fibrosis. *American J of Rhinology. & Allergy* 2015;29:357-61.
61. Chan DK, McNamara S, Park JS, Vajda J, Gibson RL, Parikh SR. Sinonasal Quality of Life in Children With Cystic Fibrosis. *JAMA Otolaryngology-Head & Neck Surg.* 2016;142:743-9.
62. Sleigh MA. Primary ciliary dyskinesia. *Lancet* 1981;2:476.
63. Mener DJ, Lin SY, Ishman SL, Boss EF. Treatment and outcomes of chronic rhinosinusitis in children with primary ciliary dyskinesia: where is the evidence? A qualitative systematic review. *International Forum of Allergy & Rhinology.* 2013;3:986-91.
64. Fretzayas A, Moustaki M. Clinical spectrum of primary ciliary dyskinesia in childhood. *World J Clin Pediatr* 2016;5:57-62.
65. Rollin M, Seymour K, Hariri M, Harcourt J. Rhinosinusitis, symptomatology & absence of polyposis in children with primary ciliary dyskinesia. *Rhinology.* 2009;47:75-8.

66. Hosie PH, Fitzgerald DA, Jaffe A, Birman CS, Rutland J, Morgan LC. Presentation of primary ciliary dyskinesia in children: 30 years' experience. *J of Paediatrics & Child Health* 2015;51:722-6.
67. Lobo J, Zariwala M, Noone P. Primary Ciliary Dyskinesia. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* 2015;36:169-79.
68. Goutaki M, Maurer E, Halbeisen FS, et al. The international primary ciliary dyskinesia cohort (iPCD cohort): Methods and first results. *European Respiratory J* 2017;49.
69. Orb Q, Curtin K, Oakley GM, et al. Familial risk of pediatric chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2016;126:739-45.
70. Purkey MT, Li J, Mentch F, et al. Genetic variation in genes encoding airway epithelial potassium channels is associated with chronic rhinosinusitis in a pediatric population. *PLoS one* 2014;9:e89329-e.
71. Raman V, Clary R, Siegrist KL, Zehnbauer B, Chatila TA. Increased prevalence of mutations in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in children with chronic rhinosinusitis. *Pediatrics* 2002;109:E13.
72. Sedaghat AR, Cunningham MJ, Busaba NY. Connexin 32 and 43 mutations: do they play a role in chronic rhinosinusitis? *Am J Otolaryngol*. 2014;35:33-6.
73. BuSaba NY, Cunningham MJ. Connexin 26 and 30 genes mutations in patients with chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2008;118:310-3.
74. Lockey RF, Rucknagel DL, Vanselow NA. Familial occurrence of asthma, nasal polyps and aspirin intolerance. *Ann Intern Med* 1973;78:57-63.
75. Settignano G. Benefit/risk ratio of aspirin. *NES Allergy Proceedings* 1981:96-102.
76. Baroody F. Eosinophilia in chronic childhood sinusitis. *Arch Otolaryngol. Head Neck Surg*. 1991;117:79-81.
77. Driscoll PV, Naclerio RM, Baroody FM. CD4+ lymphocytes are increased in the sinus mucosa of children with chronic sinusitis. *Arch Otolaryngol. Head Neck Surg*. 1996;122:1071-6.
78. Chan KH, Abzug MJ, Coffinet L, Simoes EAF, Cool C, Liu AH. Chronic rhinosinusitis in young children differs from adults: A histopathology study. *J of Pediatrics* 2004;144:206-12.
79. Coffinet L, Chan KH, Abzug MJ, Simoes EA, Cool C, Liu AH. Immunopathology of chronic rhinosinusitis in young children. *J Pediatr* 2009;154:754-8.
80. Berger G, Kogan T, Paker M, Berger-Achituv S, Ebner Y. Pediatric chronic rhinosinusitis histopathology: differences and similarities with the adult form. *Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2011;144:85-90.
81. Wu X, Ghimbovski S, Aujla PK, Rose MC, Pena MT. Expression profiling of inflammatory mediators in pediatric sinus mucosa. *Arch Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2009;135:65-72.
82. Wu X, Mimms R, Lima R, Peters-Hall J, Rose MC, Pena MT. Localization of inflammatory mediators in pediatric sinus mucosa. *Arch Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2012;138:389-97.
83. Passariello A, Di Costanzo M, Terrin G, et al. Crenotherapy Modulates the Expression of Proinflammatory Cytokines and Immunoregulatory Peptides in Nasal Secretions of Children with Chronic Rhinosinusitis. *American J of Rhinology. & Allergy* 2012;26:e15-e9.
84. Shin YH, Kim HS, Lee EK, et al. Eosinophil-related markers and total immunoglobulin E as a predictive marker for antibiotic response in chronic rhinosinusitis. *Ann Saudi Med* 2015;35:312-7.
85. Rose MC, Voynow JA. Respiratory tract mucin genes and mucin glycoproteins in health and disease. *Physiol Rev* 2006;86:245-78.
86. Penia MT, Aujla PK, Zudaire E, et al. Localization and expression of MUC5B and MUC7 mucins in pediatric sinus mucosa. *Ann Otol. Rhinol Laryngol*. 2007;116:389-97.
87. Saieg A, Brown KJ, Pena MT, Rose MC, Preciado D. Proteomic analysis of pediatric sinonasal secretions shows increased MUC5B mucin in CRS. *Pediatr Res* 2015;77:356-62.
88. Ramadan HH, Fornelli R, Ortiz AO, Rodman S. Correlation of allergy and severity of sinus disease. *American J of Rhinology*. 1999;13:345-7.
89. Brozek JL, Bousquet J, Agache I, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:950-8.
90. Hellings PW, Klimek L, Cingi C, et al. Non-allergic rhinitis: Position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2017;72:1657-65.
91. Westman M, Stjerne P, Asaranoj A, et al. Natural course and comorbidities of allergic and nonallergic rhinitis in children. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:403-8.
92. Bachert C, van Cauwenberge P, Olbrecht J, van Schoor J. Prevalence, classification and perception of allergic and nonallergic rhinitis in Belgium. *Allergy* 2006;61:693-8.
93. Togias A, Gergen PJ, Hu JW, et al. Rhinitis in children and adolescents with asthma: Ubiquitous, difficult to control, and associated with asthma outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:1003-11.e10.
94. Chiang WC, Chen YM, Tan HK, et al. Allergic rhinitis and non-allergic rhinitis in children in the tropics: prevalence and risk associations. *Pediatr Pulmonol* 2012;47:1026-33.
95. Huang Y, Zhang Y, Zhang L. Prevalence of allergic and nonallergic rhinitis in a rural area of northern China based on sensitization to specific aeroallergens. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2018;14:77.
96. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*. 2012;50:1-12.
97. Oleszkiewicz A, Hummel T. Whose nose does not know? Demographical characterization of people unaware of anosmia. *European archives of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surg*. 2019;276:1849-52.
98. Hauser LJ, Jensen EL, Mirsky DM, Chan KH. Pediatric anosmia: A case series. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2018;110:135-9.
99. Tafalla M. A world without the olfactory dimension. *Anat Rec (Hoboken)* 2013;296:1287-96.
100. Schriever VA, Gellrich J, von der Hagen M, Hummel T. Acquired Olfactory Dysfunction in Children and Adolescents: A Systematic Review of the Literature. *Chem Senses* 2018;43:571-81.
101. Senbil N, Gurer YK, Uner C, Barut Y. Sinusitis in children and adolescents with chronic or recurrent headache: a case-control study. *J Headache Pain* 2008;9:33-6.
102. Smith BC, George LC, Svider PF, et al. Rhinogenic headache in pediatric and adolescent patients: an evidence-based review. *Int Forum Allergy Rhinol* 2019;9:443-51.
103. Rimmer J, Hellings P, Lund VJ, et al. European position paper on diagnostic tools in rhinology. *Rhinology*. 2019;57:1-41.
104. Pearce MS, Salotti JA, Little MP, et al. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. *Lancet (London, England)* 2012;380:499-505.
105. Bhattacharyya N, Jones DT, Hill M, Shapiro NL. The diagnostic accuracy of computed tomography in pediatric chronic rhinosinusitis. *Archives of Otolaryngology -- Head & Neck Surg*. 2004;130:1029-32.
106. Hill M, Bhattacharyya N, Hall TR, Lufkin R, Shapiro NL. Incidental paranasal sinus imaging abnormalities and the normal Lund score in children. *Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2004;130:171-5.
107. Hopkins C, Gillett S, Slack R, Lund VJ, Browne JP. Psychometric validity of the 22-item Sinonasal Outcome Test. *Clinical Otolaryngology* 2009;34:447-54.
108. Thamboo A, Santos RC, Naidoo L, Rahmanian R, Chilvers MA, Chadha NK. Use of the SNOT-22 and UPSIT to appropriately select pediatric patients with cystic fibrosis who should be referred to an otolaryngologist: cross-sectional study. *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2014;140:934-9.

109. Kay DJ, Rosenfeld RM. Quality of life for children with persistent sinonasal symptoms. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2003;128:17-26.
110. Ni JS, Kompelli AR, Nguyen SA, Schlosser RJ, Clemmens C, Soler ZM. The Sinus and Nasal Quality of Life Survey (SN-5) in the Management of Pediatric Chronic Rhinosinusitis: A systematic review and meta-analysis. *International J of Pediatric Otorhinolaryngology* 2018;111:162-9.
111. Ameli F, Brocchetti F, Tosca MA, Signori A, Ciprandi G. Nasal endoscopy in children with suspected allergic rhinitis. *Laryngoscope.* 2011;121:2055-9.
112. Eigenmann PA, Atanaskovic-Markovic M, J OBH, et al. Testing children for allergies: why, how, who and when: an updated statement of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Section on Pediatrics and the EAACI Clemens von Pirquet Foundation. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:195-209.
113. van Spronsen E, Ebbens FA, Fokkens WJ. Olfactory Function in Healthy Children: Normative Data for Odor Identification. *American J of Rhinology. & Allergy* 2013;27:197-201.
114. Schriever VA, Mori E, Petters W, Boerner C, Smitka M, Hummel T. The "Sniffin' Kids" Test - A 14-Item Odor Identification Test for Children. *PLoS ONE* 2014;9.
115. Schriever VA, Agosin E, Altundag A, et al. Development of an International Odor Identification Test for Children: The Universal Sniff Test. *The J of Pediatrics* 2018;198:265-72.e3.
116. Marlier L, Schaal B, Soussignan R. Neonatal responsiveness to the odor of amniotic and lacteal fluids: a test of perinatal chemosensory continuity. *Child Dev* 1998;69:611-23.
117. Hummel T, Bensafi M, Nikolaus J, Knecht M, Laing DG, Schaal B. Olfactory function in children assessed with psychophysical and electrophysiological techniques. *Behav Brain Res* 2007;180:133-8.
118. Loos HM, Reger D, Schaal B. The odour of human milk: Its chemical variability and detection by newborns. *Physiol Behav* 2019;199:88-99.
119. van Spronsen E, Ebbens FA, Fokkens WJ. Normal peak nasal inspiratory flow rate values in healthy children aged 6 to 11 years in the Netherlands. *Rhinology.* 2012;50.
120. Kizil Y, Aydil U, Ceylan A, Uslu S, Basturk V, Ileri F. Analysis of choanal polyps. *J Craniofac Surg.* 2014;25:1082-4.
121. Otten FW, Grote JJ. Treatment of chronic maxillary sinusitis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1988;15:269-78.
122. Otten HW, Antvelink JB, Ruyter de Wildt H, Rietema SJ, Siemelink RJ, Hordijk GJ. Is antibiotic treatment of chronic sinusitis effective in children? *Clinical otolaryngology and allied sciences* 1994;19:215-7.
123. Iino Y, Sasaki Y, Miyazawa T, Kodera K. Nasopharyngeal flora and drug susceptibility in children with macrolide therapy. *Laryngoscope.* 2003;113:1780-5.
124. Don DM, Yellon RF, Casselbrant ML, Bluestone CD. Efficacy of a stepwise protocol that includes intravenous antibiotic therapy for the management of chronic sinusitis in children and adolescents. *Arch Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2001;127:1093-8.
125. Chur V, Small CB, Stryczak P, Teper A. Safety of mometasone furoate nasal spray in the treatment of nasal polyps in children. *Pediatric Allergy and Immunology* 2013;24:33-8.
126. Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, et al. Clinical practice guideline: allergic rhinitis executive summary. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2015;152:197-206.
127. Allen DB, Meltzer EO, Lemanske RF, Jr., et al. No growth suppression in children treated with the maximum recommended dose of fluticasone propionate aqueous nasal spray for one year. *Allergy Asthma Proc* 2002;23:407-13.
128. Schenkel EJ, Skoner DP, Bronsky EA, et al. Absence of growth retardation in children with perennial allergic rhinitis after one year of treatment with mometasone furoate aqueous nasal spray. *Pediatrics* 2000;105:E22.
129. Ozturk F, Bakirtas A, Ileri F, Turktaş I. Efficacy and tolerability of systemic methylprednisolone in children and adolescents with chronic rhinosinusitis: a double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J of allergy and clinical immunology* 2011;128:348-52.
130. Harvey R, Hannan SA, Badia L, Scadding G. Nasal saline irrigations for the symptoms of chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD006394.
131. Shoseyov D, Bibi H, Shai P, Shoseyov N, Shazberg G, Hurvitz H. Treatment with hypertonic saline versus normal saline nasal wash of pediatric chronic sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:602-5.
132. Wei JL, Sykes KJ, Johnson P, He J, Mayo MS. Safety and efficacy of once-daily nasal irrigation for the treatment of pediatric chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2011;121:1989-2000.
133. Lin SY, Baugher KM, Brown DJ, Ishman SL. Effects of nasal saline lavage on pediatric sinusitis symptoms and disease-specific quality of life: a case series of 10 patients. *Ear Nose Throat J* 2015;94:E13-8.
134. Cho HJ, Min HJ, Chung HJ, et al. Improved outcomes after low-concentration hypochlorous acid nasal irrigation in pediatric chronic sinusitis. *Laryngoscope.* 2016;126:791-5.
135. Hong SD, Kim JH, Kim HY, Jang MS, Dhong HJ, Chung SK. Compliance and efficacy of saline irrigation in pediatric chronic rhinosinusitis. *Auris Nasus Larynx* 2014;41:46-9.
136. Jeffe JS, Bhushan B, Schroeder JW, Jr. Nasal saline irrigation in children: a study of compliance and tolerance. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2012;76:409-13.
137. Beswick DM, Messner AH, Hwang PH. Pediatric Chronic Rhinosinusitis Management in Rhinologists and Pediatric Otolaryngologists. *Ann Otol. Rhinol Laryngol.* 2017;126:634-9.
138. Beswick DM, Ramadan H, Baroody FM, Hwang PH. Practice patterns in pediatric chronic rhinosinusitis: A survey of the American Rhinologic Society. *Am J Rhinol Allergy* 2016;30:418-23.
139. Chen J, Zhou Y, Nie J, et al. Bacterial lysate for the prevention of chronic rhinosinusitis recurrence in children. *J of laryngology and otology* 2017;131:523-8.
140. Vandenberg SJ, Heatley DG. Efficacy of adenoidectomy in relieving symptoms of chronic sinusitis in children. *Arch Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1997;123:675-8.
141. Lee CH, Hsu WC, Ko JY, Yeh TH, Lin MT, Kang KT. Revision adenoidectomy in children: a metaanalysis. *Rhinology.* 2019;57:411-9.
142. Ramadan HH, Tiu J. Failures of adenoidectomy for chronic rhinosinusitis in children: for whom and when do they fail? *Laryngoscope.* 2007;117:1080-3.
143. Bettadahalli V, Chakravarti A. Post-adenoidectomy quality of life in children with refractory chronic rhinosinusitis. *The J Laryngol Otol* 2017;131:1-6.
144. Ramadan HH, Cost JL. Outcome of adenoidectomy versus adenoidectomy with maxillary sinus wash for chronic rhinosinusitis in children. *Laryngoscope.* 2008;118:871-3.
145. Ramadan HH. Safety and feasibility of balloon sinuplasty for treatment of chronic rhinosinusitis in children. *Ann Otol. Rhinol Laryngol.* 2009;118:161-5.
146. Ramadan HH, Terrell AM. Balloon catheter sinuplasty and adenoidectomy in children with chronic rhinosinusitis. *Ann Otol. Rhinol Laryngol.* 2010;119:578-82.
147. Ramadan HH, Bueller H, Hester ST, Terrell AM. Sinus Balloon Catheter Dilation After Adenoidectomy Failure for Children With Chronic Rhinosinusitis. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surg.* 2012;138:635-7.
148. Soler ZM, Rosenbloom JS, Skarada D, Gutman M, Hoy MJ, Nguyen SA. Prospective, multicenter evaluation of balloon sinus dilation for treatment of pediatric chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2017;7:221-9.
149. Liu J, Zhao Z, Chen Y, Xu B, Dai J, Fu Y. Clinical curative effect and safety of balloon sinuplasty in children with chronic rhinosinusitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2017;100:204-10.

150. Wang F, Song Y, Zhang X, Tan G. Sinus Balloon Catheter Dilation in Pediatric Chronic Rhinosinusitis Resistant to Medical Therapy. *JAMA Otolaryngology-Head & Neck Surg.* 2015;141:526-31.
151. Thottam PJ, Hauptert M, Saraiya S, Dworkin J, Sirigiri R, Belenky WM. Functional endoscopic sinus surgery (FESS) alone versus balloon catheter sinuplasty (BCS) and ethmoidectomy: a comparative outcome analysis in pediatric chronic rhinosinusitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2012;76:1355-60.
152. Gerber ME, Kennedy AA. Adenoidectomy With Balloon Catheter Sinuplasty: a Randomized Trial for Pediatric Rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2018;128:2893-7.
153. Ferenc EH, Schroeder JW, Jr., Qureshi H, et al. Current utilization of balloon dilation versus endoscopic techniques in pediatric sinus surgery. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2014;151:852-60.
154. House LK, Lewis AF, Ashmead MG. A costeffectiveness analysis of the up-front use of balloon catheter dilation in the treatment of pediatric chronic rhinosinusitis. *Am J Otolaryngol.* 2018;39:418-22.
155. Lusk RP, Bothwell MR, Piccirillo J. Long-term followup for children treated with surgical intervention for chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2006;116:2099-107.
156. Ramadan HH. Adenoidectomy vs endoscopic sinus surgery for the treatment of pediatric sinusitis. *Arch Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1999;125:1208-11.
157. Lusk RP, Muntz HR. Endoscopic sinus surgery in children with chronic sinusitis: A pilot study. *Laryngoscope.* 1990;100:654-8.
158. Hebert RL, 2nd, Bent JP, 3rd. Meta-analysis of outcomes of pediatric functional endoscopic sinus surgery. 1998;108:796-9.
159. Vlastarakos PV, Fetta M, Segas JV, Maragoudakis P, Nikolopoulos TP. Functional endoscopic sinus surgery improves sinus-related symptoms and quality of life in children with chronic rhinosinusitis: a systematic analysis and metaanalysis of published interventional studies. *Clinical Pediatrics* 2013;52:1091-7.
160. Jiang XJ, Guo XY, Yuan W, et al. Long-term improvements in quality of life after functional endoscopic sinus surgery for adolescents with chronic rhinosinusitis. *Acta Otolaryngol.* 2012;132:798-802.
161. Cornet ME, Georgalas C, Reinartz SM, Fokkens WJ. Long-term results of functional endoscopic sinus surgery in children with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Rhinology.* 2013;51:328-34.
162. El Sharkawy AA, Elmorsy SM, Eladi HM. Functional endoscopic sinus surgery in children: predictive factors of outcome. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012;269:107-11.
163. Lee TJ, Liang CW, Chang PH, Huang CC. Risk factors for protracted sinusitis in pediatrics after endoscopic sinus surgery. *Auris Nasus Larynx* 2009;36:655-60.
164. Chang PH, Lee LA, Huang CC, Lai CH, Lee TJ. Functional endoscopic sinus surgery in children using a limited approach. *Archives of Otolaryngology -- Head & Neck Surg.* 2004;130:1033-6.
165. Walner DL, Falciglia M, Willging JP, Myer 3rd CM. The role of second-look nasal endoscopy after pediatric functional endoscopic sinus surgery. *Arch Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1998;124:425-8.
166. Ramadan HH. Corticosteroid therapy during endoscopic sinus surgery in children: is there a need for a second look? *Archives of otolaryngology-Head Neck Surg* 2001;127:188-92.
167. Younis RT. The pros and cons of second-look sinonasal endoscopy after endoscopic sinus surgery in children. *Archives of Otolaryngology -- Head & Neck Surg.* 2005;131:267-9.
168. Bothwell MR, Piccirillo JF, Lusk RP, Ridenour BD. Long-term outcome of facial growth after functional endoscopic sinus surgery. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2002;126:628-34.
169. Ramadan H, Makary C. Can computed tomography score predict outcome of adenoidectomy for chronic rhinosinusitis in children. *Am J rhinol allergy* 2014;28:80-2.

## 8. Kronik rinosinüziti olan hastalarda eşlik eden hastalıklar

### 8.1. Kronik rinosinüzitte alerjinin rolü

#### 8.1.1. Epidemiyoloji ve predispozan faktörler

Alerjik inflamasyonun kronik rinosinüzit (KRS) gelişimi, şiddeti ve terapötik yanıt üzerine etkisi henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Nazal mukozanın üzerinde alerjik inflamasyonun sonucu gelişen mukozal ödem ve gecikmiş mukosilyer klirensin, KRS'nin gelişimine ve/veya şiddetine ve/veya terapötik yanıtına katkıda bulunabileceği mantıklı görünmektedir.<sup>1,3</sup> Bununla birlikte, literatürde alerjik inflamasyonun KRS, nazal polipli (NP'li KRS) ve nazal polipsiz (NP'siz KRS) kronik rinosinüzit üzerine etkisi kesin değildir.<sup>4</sup> Wilson ve ark.'nın derlemesinde, alerji ve NP'siz KRS arasındaki ilişkiyi inceleyen dokuz makaleden dördünde ilişki gösterilirken beşinde gösterilememiştir.

Aynı derlemede, alerji ve NP'li KRS arasındaki ilişkiyi inceleyen 18 makaleden, 10'unda alerji ve NP'li KRS arasındaki ilişki gösterilmiş, yedi makalede alerji ve NP'li KRS arasında herhangi bir ilişki ortaya konulamazken bir makalede olası bir ilişki ortaya konulmuştur. Dört çalışma, NP'li KRS ve NP'siz KRS'de alerjinin rolünü doğrudan karşılaştırmış ve yine kesin bir sonuç ortaya çıkmamıştır. Alerji tedavisini takiben NP'siz KRS veya NP'li KRS'nin sonuçlarını inceleyen hiçbir makale yoktu. Bu çalışma sonucunda yazarlar, NP'li KRS ve NP'siz KRS'de alerjinin rolünün çok düşük kanıt düzeyiyle tartışılmaya devam ettiği sonucuna varmıştı.

2014'ten bu yana birkaç dikkate değer çalışma yayınlanmıştır. Daha yeni bir sistematik olmayan derlemede alerjik fungal rinosinüzit (AFRS) veya santral kompartman atopik hastalık<sup>5</sup> gibi KRS'nin farklı fenotip/endotiplerinin alerji ile değişken ilişkileri olabileceği gösterilmiştir.<sup>6</sup> Bu nokta Birleşik Krallık'ta yeni yapılan ve ikinci basamakta kontroller ve KRS'nin farklı fenotipleri arasındaki farklılıkları inceleyen bir çalışmada da belirlenmiş, NP'siz KRS hastaları tarafından bildirilen inhaler alerji prevalansı %20 iken NP'li KRS hastalarında bu oran %31 olarak belirlenmiştir.<sup>7</sup> Buradaki ana fark ise ev tozu akar (HDM) alerjisinde ortaya çıkmıştır (%9'a karşı %16).

Daha önceki çalışmalarda da KRS'li hastalarda perenial alerjinin, mevsimsel alerjiden çok daha sık görüldüğü gösterilmiş<sup>1,8</sup> ve perenial alerji KRS için pozitif risk faktörü olarak ortaya konulmuştur.<sup>9,10</sup>

Atopinin KRS semptom şiddeti üzerindeki etkisi net değildir. Çalışmalar, NP'li KRS hastalarında atopisi olan veya olmayan hastalar arasında semptom şiddeti açısından fark olmadığını göstermektedir.<sup>2,11-15</sup> Ancak NP'siz KRS hastalarında sonuçlar daha çeşitlidir, yeni yapılan iki çalışmada fark görülürken<sup>11,16</sup> diğer iki çalışmada hiçbir fark gösterilememiştir.<sup>2,13</sup> Tablo 8.1.1. EPOS2012'den sonra yapılan ve atopik duyarlılık ile KRS arasındaki ilişkiyi bildiren çalışmaları özetlemektedir.

#### 8.1.2. Patofizyoloji

Nazal mukozanın alerjik inflamasyonu, mukozal ödem ile birlikte azalmış mukosilyer klirensin sebep olur,<sup>17,18</sup> bu durum mukozal proinflamatuvar ajanların klirensinin azalmasına katkıda bulunabilir. Ek olarak, NP'li KRS hastalarının burun mukozasında genellikle tip 2 yardımcı T hücresi (Th2) sitokin aracılı inflamasyon mevcuttur. Bu inflamasyon, dokuda baskın eozinofil infiltrasyonu olan alerjik bireylerde görülen alerjik inflamasyona benzer özelliktedir.<sup>19-21</sup>

Son zamanlarda KRS, tip 1 veya 2 inflamatuvar paternlerle ilişkisine bağlı olarak farklı endotipler şeklinde sınıflandırılmaktadır.<sup>12,22,23</sup> Benzer şekilde alerji de tip 2 inflamasyon ile karakterizedir ve bu, alerji ve KRS arasındaki inflamatuvar benzerliği göstermektedir.<sup>23</sup> Bununla birlikte, alerjinin KRS üzerindeki etkisinin altında yatan mekanizmalar çok çeşitlidir (ayrıca bkz. bölüm 5.2.2.).

Alerjik rinit, mukozal bariyeri boyunca dendritik hücreler ve naif CD4 pozitif lenfositler, antijene spesifik Th2 lenfositleri ve immünooglobülin E (IgE) salgılayan plazma hücrelerinin üretilmesi aracılığıyla yabancı proteinlere (alerjen) karşı konakçı duyarlılığı ile oluşur. Daha sonra duyarlı bireylerin nazal mukozalarına alerjen temasıyla, mast hücrelerinin yüzeyindeki IgE'lere alerjenin çapraz bağlanması ve mast hücrelerinin degranülasyonu, mediyatör, kemokin ve sitokin salımı meydana gelir, ve diğer inflamatuvar hücrelerin ortama göçüne neden olur. Opere olmayan hastalarda, alerjenlerin sinüs mukozasına erişimi sınırlıdır, ancak nazal kavitede kesinlikle inflamasyonu tetikleyebilir ve sinüs drenajını azaltabilir.

Genelde şiddetli KRS alerjik bir hastalık olarak kabul edilmez, ancak mevcut alerjik rinit, KRS'nin Tip 2 inflamatuvar mekanizmalarını artırabilir. Çin popülasyonunda yapılan yeni bir çalışmada, atopik ve atopik olmayan NP'siz KRS hastalarında belirgin mukozal immünoopatolojik profiller gösterilmiştir; bu bulgu Çin popülasyonunda, komorbid NP'siz KRS ve alerjik rinitin (AR) daha çok Tip 2 mekanizmalarla ilgili olabileceğini, AR'siz NP'siz KRS fenotipinin ise daha çok Tip 2 dışı mekanizmalar sergilediğini düşündürmektedir.<sup>24</sup>

Alerjenler tipik olarak üç temel yolla epitel hücreleriyle etkileşime girebilen intrinsik proteaz aktivitesine sahiptir. Bu yollar bağlantı proteinleri üzerine direkt etkiler, hücre yüzeyi proteazları ile aktive edilmiş reseptörler ve toll benzeri reseptör 4 (TLR4) bağımlı epitel aktivasyonunu içerir.<sup>25</sup> Alerjenlerin proteaz aktivitesi, bazı KRS' de de yer alan epitel kaynaklı Tip 2'yi yöneten sitokinlerin ve kemokinlerin salınımını ortaya çıkarabilir. AR ve KRS patogenezi arasındaki örtüşme açısından, Kouzaki ve ark. kontrol ve non-eozinofilik KRS gruplarına kıyasla eozinofilik KRS hastalarının nazal epitel hücrelerinde iki proteaz inhibitörünün (sistatin A ve SPINK5) konakçı ekspresyonunun daha düşük olduğunu göstermiştir.<sup>25</sup>

Tablo 8.1.1. Duyarlanmanın KRS ile ilişkisi. EPOS 2012'den sonra yapılan yeni çalışmalar.

Yazar	Hasta	Etki	Bölüm
Benjamin ve ark. 2019 <sup>11</sup>	NP'siz KRS NP'li KRS	Atopi prevalansı NP'siz KRS'de %52 ve NP'li KRS %76 idi. NP'siz KRS'de atopik hastalarda non-atopik hastalara göre daha şiddetli radyolojik hastalık mevcuttu.	Üçüncü basamak Alergoloji Bölümü, KBB
Shen ve ark. 2019 <sup>2</sup>	KRS	ImmunoCAP testi KRS hastalarının %51'inde pozitif. Alerjik gruptaki periferik eozinofil sayısı alerjik olmayan gruptan daha yüksekti.	KBB Departmanı
Ho ve ark. 2019 <sup>16</sup>	KRS	KRS hastalarında pozitif alerjen duyarlılığı %53 idi. Atopi, ameliyat sırasında daha genç yaş, NP'li KRS, astım ve eozinofilik KRS ile ilişkiliydi. Atopi ayrıca nazal semptom skorundaki şiddetin artması ve koku/tat kaybındaki daha kötü skorlar ve KRS popülasyonunda sümürmekle ilgili sorularla da ilişkilendirilmiştir.	Rinoloji ve Kafa Tabanı Araştırma Grubu
Philpott ve ark. ve ark. 2018 <sup>7</sup>	NP'li KRS NP'siz KRS alerjik fungal rinosinüzit	Hasta tarafından bildirilen doğrulanmış inhalan alerjisi prevalansı kontrolde %13,1, NP'siz KRS'de 20,3, NP'li KRS'de %31,0 ve AFRS'de %33,3 idi. Hasta tarafından bildirilen ev tozu akarı alerjisi, NP'li KRS'lerde (%16) NP'siz KRS'lere (%9) kıyasla anlamlı derecede daha yüksekti. Hasta tarafından bildirilen aspirin duyarlılığı prevalansı kontrolde %2,26, NP'siz KRS'de %3,25, NP'li KRS'de %9,61 ve AFRS'de %40 idi.	Popülasyon çalışması
Hamizan ve ark. ve ark. 2017 <sup>482</sup>	Hastalara nazal endoskopi yapılmış	Yaygın ödem ve polipoid ödem, inhalan alerjisi ile en güçlü ilişkiyi gösterdi.	Otolaingoloji - Baş ve Boyun Cerrahisi Departmanı
Li ve ark. 2016 <sup>12</sup>	NP'li KRS	Atopik hastalar atopik olmayan hastalardan daha gençti. Nazal polipli kronik rinosinüzitli hastalarda atopi durumu ile hastalık şiddeti veya rekürrensi arasında bir ilişki yoktu.	Otorinolaingoloji - Baş ve Boyun Cerrahisi Departmanı
Yacoub 2015 <sup>483</sup>	NP'li KRS	Hastaların %60'ı atopikti. Atopisi olan hastalarda rekürrens oranı daha yüksekti.	
Green ve ark. 2014 <sup>8</sup>	KRS	KRS hastalarının %73'ünde, deri prick testinde alerjen ekstraktlarından en az biri pozitif iken, bu oran kronik idiyopatik ürtikerli kontrol hastalarında %32 idi. KRS'de perenial alerji mevsimsel alerjiden daha yaygındı.	Alerji ve Klinik İmmünoloji Dalı

KRS, kronik rinosinüzit; NP'siz KRS, nazal polipsiz kronik rinosinüzit; NP'li KRS, nazal polipli kronik rinosinüzit.

Bu durum, epitelyal bariyer içindeki proteaz ve proteaz inhibitörlerinin dengesizliğinin genel olarak Tip 2 hastalıkların patogeneziye katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir.<sup>26</sup> Bariyer bağımsızlığı ve çevre arasındaki etkileşimler hakkındaki anlayışımız geliştikçe, alerjenler ve KRS patogenezi arasındaki ilişki daha açık hale gelecektir.

NP'li KRS hastalarında polip dokusunda lokal poliklonal IgE bulunur.<sup>27-29</sup> Atopik nazal polip hastalarında lokal IgE üretimi, alerjenlerle uyarılma sonucunda olabilir.<sup>30</sup> Bununla birlikte, non-atopik hastalarda lokal hiperimmünoglobülineminin olması, hastalarda bulunan yüksek IgE düzeylerinin başka nedenlerle de ortaya çıkabileceğini göstermektedir. Sitokinler, interlökin (IL)25 ve IL33, T hücreleri kaynaklı olmayan IL4 üretimini uyararak IgE aracılı inflamasyonu indükleyebilir. Alternatif olarak IgE, doğal lenfoid hücrelerin (ILC) IL4, IL5 ve IL13 salgılamak üzere uyarılmasıyla da üretilir. Mast hücrelerinin kronik rinosinüzitte eozinofilik inflamasyonu artırıcı etkileri öne sürülmektedir.<sup>31</sup>

#### 8.1.2.1. KRS'de alerji ve santral kompartman atopik hastalık

Santral kompartman atopik hastalık (CCAD), alerji ile önemli ölçüde ilişkili olan ve yakın zamanda tarif edilen bir KRS çeşididir. 2014 yılında White ve ark.<sup>32</sup> inhalan alerjisi olan 25 hastada, orta konkada ödematöz ve polipoid değişiklikleri göstermiştir. Bu değişikliklerin, orta konkada ön kısmının burun hava akımı yoluyla inhalan alerjenlere maruz kalması nedeniyle oluştuğu düşünülmüştür. Brunner ve ark.<sup>33</sup> benzer şekilde orta konkada değişiklikleri olan hastalarda yaygın polipozlu olanlara göre daha

yüksek alerjen duyarlılığı olduğunu göstermiştir. DelGaudio ve ark.<sup>18</sup> posterior-superior nazal septum, orta konkada ve üst konkada dahil olmak üzere diğer bazı nazal yapılarda, bu mukozal değişikliğin olduğunu ortaya koymuştur. Hamizan ve ark.<sup>5</sup> merkezi bir mukozal hastalık paterninin alerji ile anlamlı derecede ilişkili olduğunu bildirmiştir. Genel olarak, bu merkezi inflamatuvar değişiklik paterni alerjiyle oldukça ilişkilidir. Bu KRS alt tipinin etiyojisini ve klinik seyirini doğrulamak için ileri çalışmalar yapılmalıdır.

#### 8.1.3. Tanı ve ayırıcı tanı

Deri prick testi veya kan analizi kullanılarak alerjene özgü IgE'nin gösterilmesiyle duyarlılığın doğrulanması, KRS hastalarında alerjik rinit hastalarında olduğu kadar önemlidir. Bununla birlikte, KRS ve AR arasında semptomatolojide önemli bir benzerlik vardır. AR çok yaygın bir hastalıktır (ayrıca bkz. 5.3.1.). KRS hastalarında, özellikle perenial duyarlılıkta, alerjen duyarlılığının rolünü değerlendirmek her zaman kolay değildir. Şüphe durumunda, AR'nin optimal tedavisi tavsiye edilebilir gibi görünmektedir.

#### 8.1.4. Tedavi

KRS hastalarının semptomları ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesinde alerji tedavisinin etkinliği ile ilgili raporlar sınırlıdır. Genel olarak, alerjenlerden kaçınma, farmakoterapi ve alerjene özgü immünoterapi dahil, alerjik rinit gibi eşlik eden alerjik hastalıklar için terapötik prensipler KRS hastalarında önemlidir. Nazal kortikosteroidlerin kullanımı, hem kronik



rinosinüzit hem de alerjik rinitli hastalar için tedavinin dayanak noktasıdır. Bir çalışmada, budesonid burun spreyi ile tedavi edilen deri prick testi pozitif hasta grubunda, negatif deri testi hasta grubuna göre, semptom skorları, polip skoru, nazal tepe akımı ve tedaviye genel yanıtta daha az iyileşme gözlemlenmiştir.<sup>34</sup> Bununla birlikte, alerji varlığı, NP'li KRS hastalarının bir yıllık süreçte kümülatif steroid tüketimi ile ilgili hiçbir etki göstermemiştir, bu da nazal polipli hastalarda alerjinin spesifik tedavisinin yararlı olmayabileceğini düşündürmektedir.<sup>14</sup> Mevcut çalışmalar sonucunda, alerjik olmayan KRS hastalarında oral veya intranasal H1-antihistaminikleri önermek için elimizde yeterli kanıt mevcut değildir (bkz. 6.1.8.). İmmünoterapinin etkisini değerlendiren sistematik bir derleme RKÇ bulamamıştır ve verilerin azlığı vurgulandıktan sonra, KRS hastalarında, özellikle postoperatif dönemde immünoterapi (IT) kullanımını destekleyen zayıf kanıtların olduğu sonucuna varılmıştır.<sup>35</sup>

Sonuç olarak, hem alerjik rinit hem de KRS nazal kortikosteroidlerden fayda görür. KRS'li alerjik hastalarda antihistaminikler veya immünoterapi gibi diğer tedavileri önermek için yeterli kaliteli kanıt yoktur. Daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

## 8.2. İmmün yetmezlikler ve KRS'deki rolleri

İmmün yetmezlik ile ilişkili durumlar rinologlar için klinik öneme sahiptir çünkü KRS ile başvuran bazı hastalar altta yatan bir immün yetmezlik nedeniyle buldukları duruma yatkın olabilmektedir. İmmün yetmezlik, KRS hastalarının standart tedavilere daha az yanıt vermesine neden olabilmekte ve bazı hastalarda, KRS'nin etkin tedavi edilebilmesi için immün yetmezliğe özel tedavi gerektirmektedir.

İmmün yetmezlik durumu, primer olarak gelişebilir, veya diğer tanılara ya da immünosupresif tedavilere sekonder gelişebilir. Primer immün yetmezlik durumu, defisit B hücrelerini (humoral bağışıklık), T hücrelerini (hücrel bağışıklık), fagositleri veya kompleman sistemini (her iki doğal bağışıklığı) etkileyip etkilemediğine göre kategorize edilebilir.<sup>36</sup> Bazı durumlarda birden fazla defektin kombinasyonu vardır.

KRS öncelikle humoral immün yetmezliğe neden olan durumlarla ilişkilidir ve bu bölümde primer immün yetmezlik tartışması büyük ölçüde hipogamaglobülinemi ile sınırlandırılacaktır.<sup>37</sup>

### 8.2.1. Epidemiyoloji

KRS hastalarında immün yetmezliklerin daha yaygın olduğuna dair sağlam kanıtlar vardır. Toplam 13 çalışmadan, 1.418 KRS'li bireyi içeren bir meta-analiz sonucunda, tedavisi zor KRS'li hastaların %23'ünde ve rekürren KRS'li bireylerin %13'ünde immüno globülin eksikliği olduğu bulunmuştur.<sup>38</sup> Bununla birlikte, meta-analize dahil edilen serilerde tanı konulan hastaların çoğunda alt sınıf veya spesifik antikor eksikliği olduğu belirlenmiştir. Bu durumlara tanı koymak için laboratuvar kriterleri ve tanı konulduktan sonra klinik yansımalar hakkında görüş birliği yoktur. Meta analize dahil edilen çalışmaların çoğu üçüncü basamak merkezlerde gerçekleştirilmiştir ve bu durum immün yetmezlik durumu açısından incelenen hasta popülasyonunu yanıltıcı hale getirmiş olabilir. Bu çekinceler bir yana, KRS hastalarında hipogamaglobülinemi prevalansı muhtemelen genel popülasyondan çok daha yüksektir.

### 8.2.2. Patofizyoloji

Hipogamaglobülinemi vakalarının çoğunun nedeni genetik mutasyonlardır. Ailede hipogamaglobülinemi öyküsü, tanısız şüpheleri artıracak olmasına rağmen vakaların çoğu sporadiktir. İmmüno globülinler öncelikle kapsüllü bakterileri opsonize ederek etki gösterir ve hipogamaglobülinemili hastalarının Streptokok türleri, *Haemophilus influenzae* ve *Moraxella catarrhalis* enfeksiyonlarına duyarlı olma eğilimi göstermesiyle tutarlıdır.<sup>39</sup> Hipogamaglobülinemili hastalar; rinosinüzit, pnömoni, bronşektazi ve otitis media geliştirmeye yatkındır.

### 8.2.3. Tanı ve ayırıcı tanı

Primer hipogamaglobülineminin nedenleri:

1. X'e bağlı agammaglobülinemi
2. Yaygın değişken immün yetmezlik (YDİY)
3. Selektif immüno globülin A (IgA) eksikliği
4. İmmüno globülin G (IgG) alt sınıf eksikliği
5. Selektif antikor eksikliği

Egzama ve stafilokokal fronkül enfeksiyonu ile seyreden Hiper-IgE sendromu ve timoma ile ilişkili YDİY olan Good sendromu gibi çok nadir başka nedenler de vardır.<sup>40</sup> Bu durumların genotipleri belirlenirken, primer hipogamaglobülineminin nedenleri sayıca artmaktadır.<sup>40</sup>

X'e bağlı agammaglobülinemi, erkek bebeklerde rekürren solunum yolu enfeksiyonlarıyla kendini gösterir. Semptomlar, anne immüno globülinleri kaynaklı pasif korumanın ortadan kalktığı yaş olan altı aydan sonra gelişir.

Rinologlar için yaygın değişken immün yetmezlik (YDİY), X'e bağlı agammaglobülinemiden daha sık karşılaşılabilen bir hastalıktır çünkü sıklıkla erişkin dönemde ortaya çıkmaktadır. Düşük immüno globülin düzeyleri ve zayıf aşı yanıtıyla tanı konulur. 2015 yılında yayınlanan Uluslararası YDİY Konsensüs Belgesi ile YDİY tanısı için laboratuvar ve klinik durumu açıklığa kavuşturan altı tanı kriteri önerilmiştir.<sup>41</sup> YDİY'li hastalar ayrıca bazı otoimmün hastalıklara ve gastrik lenfoma gibi bazı malignitelere de yatkındır.

IgA eksikliği, genel popülasyonda en sık görülen immüno globülin eksikliğidir. Prevalans 1:173 ve 1:3.024 arasında bildirilmiştir.<sup>42</sup> Hastaların çoğu asemptomatiktir, ancak IgA eksikliği olan hastalarda rinosinüzit ve alerji yatkınlığı artmış gibi görünmektedir.<sup>36</sup>

IgG'nin her biri biraz farklı fonksiyonlara sahip dört varyantı veya alt sınıfı vardır. Alt sınıf eksikliklerine, serum IgG düzeyi normalken, bir veya daha fazla alt sınıf değerlerinde eksiklik olduğunda tanı konulur. Laboratuvar değerleri (hem analiz hem de normal değerler) laboratuvarlar arasında farklılık gösterebilir. IgG alt sınıf eksikliği tartışmalı bir tanıdır ve uzmanlar arasında, tekrarlayan enfeksiyonların nedeni olarak bu bulgunun rolü ve önemi konusunda anlaşmazlıklar giderek artmaktadır.<sup>37</sup> Varsayılan immün yetmezliğin bir nedeni olarak IgG alt sınıf eksikliğine olduğundan fazla tanı konması nadir değildir ve gereksiz uzun süreli tedaviye neden olmaktadır.

Selektif antikor eksikliği (SAD), hastalarda normal serum immüno globülin düzeylerinin bulunduğu, ancak polisakkarit

antijenlerine karşı zayıflamış yanıtların olduğu bir hastalıktır.<sup>43</sup> Pneumovax gibi polisakkarit aşılara karşı antikor yanıtı belirlenir, ancak tanı kriterleri evrensel olarak kabul edilmemiştir. Bu durum olduğundan fazla tanı konulması olasılığına yol açar.

Hipogamaglobülinemiye sekonder KRS, idiyopatik KRS ile aynı şekilde ortaya çıkabilir. Bu, ilk başvuruya altta yatan bir immün yetmezliğin tanısı arasında neden uzun bir gecikmenin olduğunu açıklar. Bu hastalarda şüphe uyandırabilecek bazı klinik özellikler vardır: Standart tedavilerle yanıt alamama ve yetersiz tedavi yanıtının olması (ve özellikle antibiyotikleri durdurduktan sonra semptomların hızlı bir şekilde tekrarlaması) ve alt solunum yolu enfeksiyonlarıyla ilişkisi (özellikle tekrarlıyorsa pnömoni veya bronşektazi).

*Doğru pozitif sonuç olasılığı, yanlış pozitif sonuçlardan daha düşük olduğu için, KRS ile başvuran tüm hastalara bağışıklık fonksiyon testlerinin yapılması hemen hemen kesinlikle önerilmez. Bununla birlikte, yukarıdaki klinik özelliklerin bağışıklık testi gereken hastaları tanımlamak için kullanılması önerilir.*

#### 8.2.4. İmmünologlara sevkmeden önce KBB çalışmaları

Bir immünoloğa sevk edilmeden önce rinolog tarafından immünolojik testlerin ne kadarının yapılması gerektiği açık değildir ve bu karar, rinoloğun bireysel bilgi ve uzmanlığına bağlıdır.

Aşıya karşı antikor yanıtının ölçülmesi veya akım sitometrisi gibi ileri incelemeler yapıldıktan sonra, yorum için bir uzmana danışılabilir. Bir antikor eksikliği tanısını doğrulamak için en iyi yaklaşım, aşı antijenlerine yanıt olarak serum spesifik antikor titrelerinin (genellikle IgG) ölçülmesidir. Bu yaklaşım, bir hastanın protein antijenleri (örn. tetanoz toksoidi) ve polisakkarit antijenleri (örn., pnömokok) ile bağışıklanması ve bağışıklama öncesi ve sonrası antikor düzeylerinin değerlendirilmesini içerir.<sup>44</sup>

*Klinik özellikleri veya tedaviye yanıtları nedeniyle humoral immün yetmezliği olduğundan şüphelenilen KRS hastaları için serum immünoglobülin düzeylerinin ölçülmesi başlıca incelemedir. Düzeyler normale, ancak humoral immün yetmezlik şüphesi yüksekse, klinik immünoloğa sevk etmek uygundur.*

#### 8.2.5. Tedavi

Laboratuvar testlerinde humoral immün yetmezliği olan KRS'li birçok hasta için spesifik tedavi seçenekleri mevcut değildir (IgA eksikliği gibi) veya tedavi endikasyonu yoktur (IgG alt sınıf eksiklikleri gibi). Tanının ve etkilerinin bir klinik immünolog ile iş birliğiyle yorumlanması büyük önem taşımaktadır. Bazı sonuçların aşırı yorumlanması, gereksiz IgG replasmanı veya aşırı antibiyotik reçetelemeye yol açabilir.

#### 8.2.5.1. İmmünoglobülin replasman tedavisi

Hipogamaglobülineminin temel tedavi yöntemi immünoglobülin replasman tedavisidir. İmmünoglobülin fraksiyonu çok sayıda donörün plazmasından ekstrakte edilir, böylece çok sayıda antijene pasif bağışıklık elde edilebilir. Optimal uygulama yolu (intravenöz veya subkutan) belirlenmemiştir.<sup>45</sup> Bununla birlikte, bir hastaya intravenöz immünoglobülin tedavisinin başlanıp başlanmayacağına ve bu tedavinin devam edip etmeyeceğine ilişkin karar her zaman klinik immunolog tarafından verilmelidir.

Çoğu YDİY olan ve tek bir kurumdan bildirilen 31 hastalık bir seri yakından izlenmiştir. Hastalarda immünoglobülin replasman tedavisi alırken daha az sinüs ve göğüs enfeksiyonu ve Lund-Mackay skorlarında anlamlı bir azalma görülmüştür.<sup>46</sup> Bununla birlikte, daha önceki Avrupa kaynaklı bir çalışmada, tedavinin bu kadar olumlu bir etkisi bulunmamıştır.<sup>47</sup>

*Çeşitli antibiyotik ajanlar ve rejimler, genellikle normal dozun yarısı şeklinde kullanılmaktadır.*

*Direnç gelişimini azaltmak için her 6 ayda bir periyodik olarak antibiyotik değişimi yapılır, ancak bu uygulamanın etkinliğini değerlendiren herhangi bir çalışma yoktur.<sup>48</sup>*

#### 8.2.5.2. Profilaktik antibiyotikler

Her ne kadar uzun süreli antibiyotik tedavisi bazı primer immün yetmezlik sendromlarında sonuçları dönüştürmüş olsa da, hipogamaglobülinemi bağlamında kontrollü çalışmalar çok azdır.<sup>48</sup> İmmünoglobülin replasman tedavisine rağmen enfeksiyonları devam ettiğinden profilaktik antibiyotikle tedavi edilen YDİY hastalarıyla yapılan uzun süreli gözlemsel bir çalışmada, enfeksiyon sıklığında azalma saptanmamıştır.<sup>49</sup>

#### 8.2.5.3. Aşılama

Pnömokok serotiplerine karşı düşük antikor düzeyine sahip bazı hastaların konjuge pnömokok aşılara olumlu cevap vereceği ve antibiyotik gereksiniminin azalacağı bulunmuştur.<sup>50</sup>

#### 8.2.5.4. Cerrahi

İdiopatik KRS ile karşılaştırıldığında, hipogamaglobülinemi olan hastalarda cerrahinin görece etkinliği kapsamlı olarak bildirilmemiştir. Çoğunlukla sekonder immün yetmezliği bulunan hastalarla idiyopatik KRS hastaları arasında fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisinin (FESC) sonuçlarını karşılaştıran bir vaka kontrol çalışmasında, immün yetmezliği olan hastaların tedaviye kontroller kadar yanıt verdiği gösterilmiştir.<sup>51</sup>

#### 8.2.6. KRS ve sekonder immün yetmezlik

Yakın zamanda bildirilen bir çalışmada, sistemik otoimmün bozuklukların tedavisi için rituksimab alan hastaların %26'sında orta şiddette-şiddetli hipogamaglobülinemi gelişmiş, ancak bu hastaların yaklaşık %50'sinde spontan düzelme görülmüştür.<sup>53</sup> Ek olarak, rekürren enfeksiyonlar nedeniyle hastaların %4,2' sine immünoglobülin replasmanı başlatılmıştır.

HIV ile ilişkili belirtilere ilişkin yakın tarihli bir derlemede, HIV hastalarında yüksek KRS prevalansının önemi belirtilmektedir.<sup>54</sup> Bu yazarlar ayrıca, hekimlerin bu klinik bağlamda atipik patojenler için yüksek bir şüphe duyması gerektiğini belirtmektedir. Ayrıca aşırı demir yükü, protein-enerji malnütrisyonu olan veya azol profilaksisi alan transplantasyon hastaları da risk altındadır.<sup>237</sup> Diabetes mellitus, özellikle yeterince kontrol altına alınmadığında, hem bağışıklık fonksiyonunu hem de yara iyileşmesini bozmaktadır. Bununla birlikte, bunun KRS gelişimi için bir risk faktörü olduğunu düşündüren bir kanıt yoktur. Diyabetin FESC'nin sonuçlarını etkileyip etkilemediği bir nested- kontrol çalışmasında belirlenmiş ve diyabetik hastalarla diyabetik olmayan hastaların postoperatif dönemlerinde fark bulunamamıştır.<sup>55</sup>

*Rituksimab, kortikosteroidler ve diğer ilaçlar gibi immünoşüpresif ajanların kullanımının artması nedeniyle sekonder immün yetmezlik prevalansı artmaktadır.<sup>52</sup> Rituksimab, B hücreleri depleksiyonuna neden olan, CD20'ye yönelik bir monoklonal antikordur. Rituksimab kullanım endikasyonları artıkça, rituksimabın neden olduğu hipogamaglobülinemi insidansı da artmaktadır.*

### 8.2.7. Özet

KRS, primer humoral immün yetmezlikle ilişkili olabilir. Önemli humoral immün yetmezliği olan hastaların çoğunda rekürren pnömoni gibi alt solunum yolu problemleri de vardır. KBB cerrahları için en iyi tarama testleri serum immünooglobülin düzeyleridir. İmmün sistemin daha spesifik testleri genel olarak klinik immünologlar tarafından yapılmalıdır çünkü yorumları spesifik uzmanlık gerektirir. İntravenöz immünooglobülin replasmanı ile tedavi kararı ve bu tedavinin gözetimi bir klinik immünolog tarafından yapılmalıdır. KRS hastalarının tedavisinde immün yetmezliklerin ikincil nedenlerinin (komorbid hastalıklar ya da immünoşüpresif tedaviden kaynaklanan) olası etkisi dikkate alınmalıdır.

## 8.3. Astım dahil alt solunum yolu hastalıklarının KRS ile ilişkisi

### 8.3.1. Giriş

KRS ile ilgilenen hekimler, proaktif olarak öksürük, hırıltılı solunum, nefes darlığı gibi alt hava yolu semptomlarının varlığını sorgular ve hem KRS'yi hem de astımı en iyi şekilde tedavi etmek için EPOS ve GINA gibi tanı ve tedavi kılavuzları olduğunu farkındadır.<sup>56-58</sup>

Alt solunum yolu inflamasyonu KRS'ye sıklıkla eşlik eder, her üç KRS hastasından ikisinde komorbid astım<sup>7,59,60</sup> kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) veya bronşektazi<sup>61,62</sup> bulunur (Şekil 8.3.1). Bronşiyal semptomları bildirmeyenler de dahil, KRS hastalarında solunum fonksiyonu KRS olmayan bireylere göre anlamlı olarak azalmıştır.<sup>63</sup> Rinit/rinosinüzitin astımın en yaygın komorbiditesi olduğu gösterilmiştir.<sup>64</sup> Astım, KOAH ve bronşektazi hastalarında KRS prevalansı sırasıyla, %57,<sup>59,65</sup> %40<sup>62</sup> ve %45<sup>66,67</sup> olarak

bildirilmiştir. HELIUS çalışmasında, KRS'nin erişkin başlangıçlı astım ile ilişkili olduğu gösterilmiş<sup>68</sup> ve Astım Klinik Araştırma Grubu, KRS'nin astım alevlenmesi riskinde artışla ilişkili olduğunu göstermiştir.<sup>69</sup> KRS'li astım hastalarında KRS'nin akut alevlenmeleri zayıf astım kontrolüne yol açmaktadır.<sup>70</sup> GINA 2019, astım için terapötik yaklaşımın her aşamasında KRS dahil komorbiditelerin değerlendirilmesini önermektedir.<sup>71</sup> Alerjik veya alerjik olmayan hastalarda kronik rinit varlığı, astım ve KOAH ile ilişkili, 30 günde yeniden hastane başvurularıyla ilişkili bulunmuştur.<sup>72</sup> KOAH'ta KRS varlığı, bronşiyal inflamasyonun şiddetini ve KOAH şiddetini olumsuz yönde etkilemektedir.<sup>73</sup>

Genel hava yolu hastalığı olan hastalarda nazobronşiyal etkileşimde birkaç immün mekanizmanın etkili olduğu bildirilmiştir. Hem astım hem de KOAH hastalarında, rinit/KRS hastalarında görüldüğü gibi, nazal sekresyonlarda klasik Th2 ve Th2 belirteçlerle, tipik sinonazal inflamatuvar patern görülür.<sup>26,74</sup> Bu nedenle, hem üst hem de alt hava yolu inflamasyonunda IL4, IL-5 ve IgE gibi inflamatuvar molekülleri hedefleyen yeni biyolojik tedavilerin, hem astım hem de NP'li KRS üzerinde etkili olması şaşırtıcı değildir.<sup>75,76,77</sup>

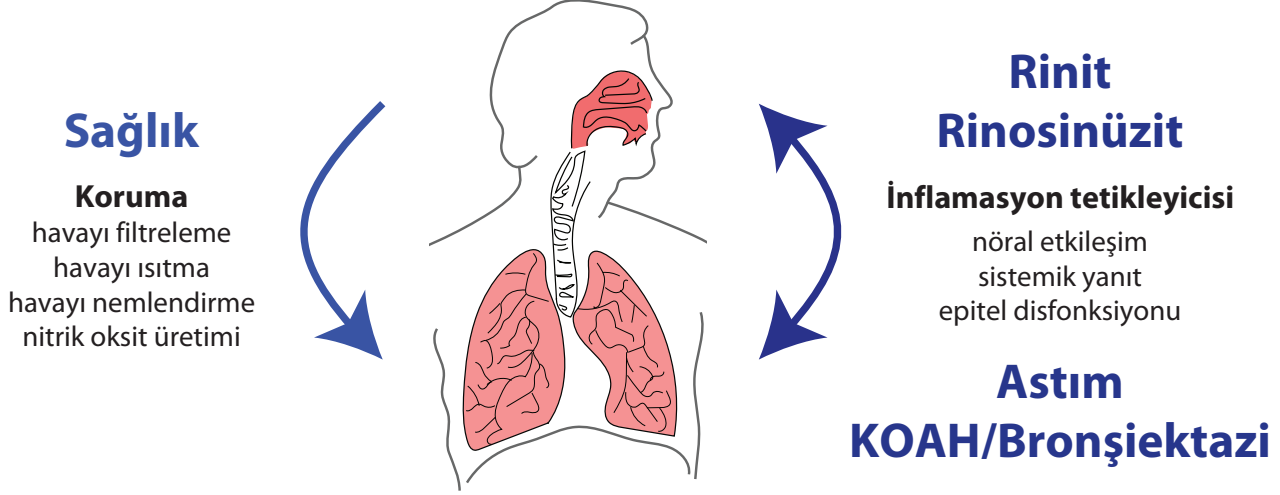
Solunum yolu alerjisi ve astım alanında nazobronşiyal etkileşim, Braunstahl ve ark.<sup>78,79</sup> tarafından sistemik ve/veya nörojenik bir inflamatuvar komponentin işe karışmasıyla birlikte incelenmiştir. Bronşiyal hastalığa nazal inflamasyon yoluyla yol açan bu sistemik yolak, büyük olasılıkla aralarında alerjenler<sup>80</sup> olan ekzojen partiküllerin transmukozal geçişi ve hem rinitte hem de KRS'de bulunan nazal epitelyal bariyer disfonksiyonuyla kolaylaşmaktadır.<sup>81</sup> Hayvan modellerinde, üst ve alt hava yolu inflamasyonunu birbirine bağlayan nörojenik bir yolak gösterilmiş, ve nazal inflamasyonun aktivasyonun bronşlarda nöral medyator substance P salgılanmasına neden olduğunun altı çizilmiştir.<sup>82</sup> Nazobronşiyal etkileşimin nöral ve sistemik kısımlarına ek olarak, hem NP'li KRS hem de NP'siz KRS hastalarında nazal *Staphylococcus aureus* kolonizasyonu ve astım prevalansı arasında anlamlı bir ilişki gösterildiğinden,<sup>83</sup> görüldüğü kadarıyla sinonazal kavitedeki mikrobiyal flora da alt hava yolu inflamasyonunda rol oynamaktadır. Hayvan çalışmalarında, burunda *Staphylococcus aureus* enterotoksin B'nin varlığıyla bronşiyal eozinofilinin şiddetlenmesi arasındaki pozitif ilişki gösterilmiştir.<sup>84</sup> KRS hastalarında mikrobiomun astım gelişimine katkısı halen araştırılmaktadır.<sup>85</sup>

KRS ile alt solunum yolu hastalığı arasındaki epidemiyolojik ve patofizyolojik bağlantı göz önüne alındığında,<sup>86</sup> birleşik hava yolu hastalığı kavramı daha fazla ilgi çekmekte ve birleşik hava yolu hastalığı olan hastalarda daha iyi tanı ve tedavi yaklaşımlarına olanak sağlamaktadır.<sup>87</sup> Son zamanlarda, toplam sinonazal semptomlar için basit Görsel Analog Ölçek (GAÖ) ve genişletilmiş SNOT-22 anketinin iyi korele olduğu gösterilmiştir ve astım/KOAH hastalarında KRS taraması için kullanılabilir.<sup>88</sup>

Alt hava yolu hastalığının KRS üzerindeki etkisi; hastalık şiddeti ve kontrolü, ve tıbbi ve cerrahi tedavinin sonuçları üzerinde etkileri şeklinde alt gruplara ayrılabilir.

Şekil 8.3.1. Birleşik hava yolu hastalığı kavramı

## Birleşik Hava Yolu Hastalığı Kavramı



### 8.3.2. Endoskopik sinüs cerrahisinin astım/KOAH üzerine etkisi

Astımda endoskopik sinüs cerrahisinin birçok klinik parametreyi iyileştirdiği bildirilmiştir.<sup>89</sup> Bu meta-analizde, tüm çalışmaların ortalama takip süresi 26,4 aydı. Vakaların %76,1'i genel astım kontrolünde iyileşme bildirmiştir [%95 güven aralığı (GA), %71,9 ila %80,3]. Astım ataklarının sıklığı hastaların %84,8'inde (%95 GA, %76,6 ila %93,0) azalmış ve hastaneye yatış sayısı hastaların %64,4'ünde (%95 GA, %53,3 ila %75,6) azalmıştır. Hastaların %72,8'inde (%95 GA, %67,5 ila %78,1) oral kortikosteroid kullanımında azalma görülmüş; inhale kortikosteroid kullanımı hastaların %28,5'inde (%95 GA, %22,6 ila %34,5) ve bronkodilatör kullanımı hastaların %36,3'ünde (%95 GA, % 8,9 ila %43,7) azalmıştır. Beklenen 1 saniyede zorlu ekspiratuar hacimdeki (FEV<sub>1</sub>) ortalama düzelme %1,62 olarak saptanmış, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,877). KRS için cerrahi tedavinin, şiddetli astım grubunda daha iyi astım kontrolüyle birlikte en şiddetli astımda yararlı olduğu gösterilmiştir.<sup>90</sup> Astımın aksine, günümüzde, KRS'li KOAH hastalarında sinüs cerrahisinin etkisi hakkında kanıt sınırlıdır.

### 8.3.3. Astım/KOAH'ın KRS şiddeti üzerine etkisi

KRS hastaları sıklıkla kontrol altına alınmamış astım ile başvurur. Bu hastalarda endoskopik sinüs cerrahisi (ESC) sonrası, hastaların hem mini Alerjen Yaşam Kalitesi Anketi'nde (AQLQ), hem de astım kontrol testinde (AKT) iyileşme görülmektedir.<sup>90</sup> Üçüncü basamak bir merkezde sinüs cerrahisi sonrası sonuçlara ilişkin büyük ölçekli bir çalışmada,<sup>91</sup> astımın ESC sonrası kontrolün derecesi üzerinde bir etkisi bulunmazken, NSAİİ ile alevlenen hava yolu hastalığı (N-ERD), kontrol altında olmayan KRS prevalansı ile anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur. Başka bir çalışmada endoskopik modifiye Lothrop prosedürünün başarısı değerlendirilmiş ve endoskopik modifiye Lothrop prosedürünün başarısızlık oranları primer prosedürler için %8,9 ve revizyon cerrahisi için %21 olarak

bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada primer endoskopik modifiye Lothrop prosedürünün başarısızlığı için risk faktörlerinden biri N-ERD olarak belirlenmiştir.<sup>92</sup>

KOAH'ta, nazal endoskopide kontrol grubuna kıyasla patolojik bulgu ve nazal semptom daha yüksek oranda görülür ve bu bulgular genel olarak azalmış nazal hava akımı ve artmış nazal direnç şeklindedir. KOAH hastalarının %38'inde bir veya daha fazla sinüste patolojik opasite varlığı doğrulanmıştır.<sup>62</sup> Bronşiektazide, KRS hastalık şiddetinde artış, sağlıklı ilişkili daha düşük yaşam kalitesi (HRQOL), koku duyusunda azalma, yüksek inflamatuvar belirteç düzeyleri ve erken hastalık alevlenmesiyle ilişkili bulunmuştur.<sup>67</sup>

### 8.4. Kistik fibrozis

Kistik fibrozis (KF), defektif klor kanallarının oluşmasına neden olan, transmembran iletkenlik düzenleyici (CFTR) genindeki bir mutasyonun neden olduğu hayatı kısaltan bir genetik durumdur. KF, beyaz ırktaki en sık ölümcül otozomal resesif bozukluktur, ancak tüm ırkları etkiler. Dünyada KF prevalansı, İrlanda ve Faroe Adalarında en yüksektir; İrlanda'da<sup>93</sup> 100.000'de 68 (1: 1461) ve Faroe Adaları'nda<sup>94</sup> 100.000'de 56 (1: 1775). CFTR geni, cAMP'a bağımlı klor kanalını kodlar ve bu gendeki bir defekt, hücre boyunca klor ve sodyumun anormal transportuna neden olur. Sonuç olarak, bu hastaların hava yolu salgıları daha düşük bir tuz konsantrasyonu içerir, bu da KF hastalarının salgılarının viskozitesinin, KF olmayanlara göre iki kattan daha fazla olmasına neden olur. Mukus bu nedenle daha az su içerir ve daha yapışkan kıvamdadır, bu da mukosilyer klirensi azaltır ve enfeksiyonlara zemin hazırlar. KF-patojenik gram negatif bakteriler, özellikle *Pseudomonas aeruginosa*, *Achromobacter xylosoxidans* ve *Burkholderia cepacia*'nın neden olduğu alt solunum yolu bakteriyel enfeksiyonlarına karşı duyarlılık artar ve bu enfeksiyonlar akciğer fonksiyonunda progresif bir azalmaya ve sonuçta ölüme neden olur. Çocukluk çağının başlarında

karşılaşılan *Staphylococcus aureus*'un genellikle kötü klinik sonuçlarla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Metisiline dirençli suşlara da rastlanmaktadır ve akciğer hastalığının progresyonunda kötüleşmeyle ilişkilendirilmiştir. Genellikle, gram negatif bakteriler erişkinlerde baskın patojenler haline gelir. Eğer durum böyle değilse, *S. aureus* bakterileri genellikle üst ve alt solunum yollarının kronik enfeksiyonunda patojen olarak bulunur. Bu nedenle KF hastalarının tedavisinde ana amaç kronik akciğer enfeksiyonlarını önlemek veya geciktirmektir. Ancak kronik akciğer enfeksiyonunu önlemek zordur ve KF hastalarının büyük çoğunluğu erişkin döneme geldiğinde kolonize veya enfekte olmuştur.<sup>95</sup>

***Paranasal sinüsler (irrigasyon, sürüntü veya mukozal biyopsilerle) ile akciğerlerden alınan kültür sonuçlarında üreyen bakteriler açısından yüksek bir uyum vardır.*<sup>96</sup>**

Zamanla *P. aeruginosa*, sık görülen fenotipik özellikler geliştirir ki, bunlar aşırı aljinat üreten mukoid varyantlara dönüşüm, azalan büyüme oranları ve virülans faktör üretimi kaybı, yeter sayı algılama kaybı ve hareketliliktir. Enfeksiyonlar genellikle paranasal sinüslerden kaynaklanır ve KF hastalarında ilk ve geçici akciğer kolonizasyonundan, veya kronik akciğer enfeksiyonlarından sorumlu olabilir.<sup>97-99</sup> Sonucunu olasılıkla, KF'de sinüs salgılarında, yüksek immünooglobülin (Ig) A: IgG oranı, azalmış inflamasyon,<sup>100</sup> düşük oksijen konsantrasyonu,<sup>101</sup> bakteriyel biyofilm oluşumu<sup>102</sup> ve IV antibiyotik tedavisinin düşük biyoayarlanımıyla, akciğerlere göre daha avantajlı bir çevre oluşmasına bağlıdır. Ek olarak, intramukozal bakteri kolonilerini eradike etmek zordur.<sup>104</sup>

***Çocuklarda iki taraflı nazal polip genellikle KF'nin bir klinik göstergesidir;<sup>111</sup> KF'li çocuklarda yaşla birlikte nazal polip daha sıklaşır ve adölesanlarda prevalans yaklaşık %50'dir.*<sup>112</sup>**

Anatomik olarak sıklıkla KF hastalarında, önceki ameliyattan bağımsız olarak hipoplastik sinüsler bulunur. Erişkin KF hastalarıyla yapılan bir çalışmada frontal sinüslerin %66'sının aplastik veya hipoplastik olduğu gösterilmiştir.<sup>105</sup> Genellikle piyosel ve kemik sklerozuna yol açan mukoseller siktir, tipik inflamatuvar paternler de sıklıkla görülür; örneğin NP'li KRS, mukozal ödem ve bulging, ve hatta lateral burun duvarı kaybı. KF hastalarının çoğunda erken çocukluk döneminden itibaren karakteristik BT bulguları vardır,<sup>106</sup> bu nedenle Lund-Mackay skorlama sistemi optimal şekilde

kullanılamaz. Eggesboe,<sup>107</sup> Sheikh<sup>108</sup> veya Rasmussen<sup>109</sup> tarafından önerildiği gibi KF'ye yönelik alternatif BT sinüs skorlama sistemleri daha faydalı olabilir.

KF hastalarının sadece %7'sinin sinonazal histolojisinde, inflamatuvar değişiklik görülmez.<sup>110</sup>

KF'deki nazal polipler, KF olmayan popülasyona kıyasla daha fazla nötrofilik ve daha az eozinofilik olma eğilimindedir.<sup>113</sup> KF hastalarının KRS semptomlarını olduğundan daha az bildiriyor olması muhtemeldir.<sup>114,115</sup> Hasta beyanları birkaç sonuç ölçütüne göre (HBSÖ), KF hastaları arasında KRS semptomları görülenlerin üçte ikisi, EPOS kriterlerini karşılamaktadır.<sup>116,117</sup> Bir defektif CFTR geni için taşıyıcı olan bireyler, KRS gelişimine daha yatkın olabilir. Semptomlar koyu burun akıntısı, postnazal akıntı, burun tıkanıklığı, yüzde basınç hissi ve azalmış koku duyusunu içerir.<sup>118</sup> KF'de beslenme durumu ile solunum fonksiyonu arasında güçlü bir ilişki vardır ve KF hastalarında beslenme durumunun ve koku duyusunun KF olmayanlara göre azaldığı bilinmektedir. Nedeni açıklanamamakla birlikte, primer siliyer diskinezi hastalarının aksine, KF'li hastalarda genel popülasyona kıyasla otitis media insidansı daha düşüktür.<sup>119</sup> Birkaç çalışmada KF genotipi ile sinonazal hastalığın şiddeti arasında bir korelasyon araştırılmış, ancak çelişkili sonuçlar bulunmuştur.<sup>120,121</sup> CFTR genindeki mutasyonlar için heterozigot olan hastalar artmış KRS riski altında olabilir. Bununla birlikte, heterozigot hastalar ve KRS arasında bir ilişki olduğuna dair kanıt azdır. Calton ve ark. bir üniversite ortamında KRS'yi tedavi ettikleri çalışmalarında, CFTR heterozigotlarının KRS için anlamlı oranda daha yüksek riske sahip olduğunu ve ayrıca daha küçük paranasal sinüsleri olduğunu öne sürmüştür.<sup>120,121</sup>

#### 8.4.1. Tanı ve ayırıcı tanı

KF tanısı, ter testi, genetik analiz ve klinik değerlendirmeyi içeren, çok basamaklı bir süreçtir.<sup>122</sup> KF tanısı hem hastalığın klinik tablosu, hem de defektif CFTR kanalına ilişkin kanıtın gösterilmesiyle konulur.

Taramayla erken saptama malnütrisyon gelişmesini önleyebilir ve olması muhtemel akciğer enfeksiyonlarını geciktirebilir. Birkaç çalışmada ulusal tarama programının KF hastalarında morbiditeyi azalttığı ve sağkalımı arttırdığı kanıtlanmıştır.<sup>123-125</sup>

***Batı ülkelerinde, yenidoğanlar için KF dahil spesifik genetik bozukluklar açısından ulusal tarama programları uygulanmaktadır.***

Tablo 8.4.1. CFTR mutasyon sınıfları.

CFTR mutasyon sınıfı	Açıklama	Mutasyona örnek
Sınıf I	Fonksiyonel CFTR proteini yapılmaz	G542X
Sınıf II	CFTR'nin hücre yüzeyine yanlış yerleşmesi	F508del
Sınıf III	"Kapı mutasyonları"- kanalların açılma olasılığı etkilenir	G551D
Sınıf IV	Kanal iletkenliği azalır	R117H
Sınıf V	Kanal sentezi azalır	A455E
Sınıf VI	CFTR kanal stabilitesi azalır	r-delta-F508

**Tanı testi/olası testler:**

- **Yenidoğan taraması:** Doğumdan sonraki ilk birkaç gün içinde alınan topuk kanı, pankreatik enzim olan immünoreaktif tripsinojen düzeylerinde yükselme açısından test edilir. Artmış immünoreaktif tripsinojen düzeyi KF'yi düşündürür. Bununla birlikte, immünoreaktif tripsinojen, diğer bazı etiyolojilerde de artabilir; ör. prematür doğum, zor doğum veya kişinin kistik fibrozis geni taşıması durumunda. Bu nedenle, KF tanısı konulmadan önce, tarama testinden sonra bir tanı testi yapılmalıdır.
- **Genetik test:** Kanda ve yanaktan alınan sürüntü materyalinde CFTR genindeki mutasyonları test etmek mümkündür. CFTR geninde hastalığa neden olan iki mutasyonun tanımlanması tanıyı doğrular. Hastalığa neden olan iki mutasyonun tespit edildiği durumlarda, özgüllük ve duyarlılık yüksektir. Bununla birlikte, tek pozitif mutasyon tespit edildiğinde mutlaka ter testiyle birlikte değerlendirilir.
- **Ter klor testi:** Terdeki klor miktarını ölçen bir testtir. Terde normal değerlere kıyasla daha yüksek miktarda klor olması (>60 mmol/l), KF tanısına işaret eder. Test ön kol veya uyluğa bir çözelti yerleştirilerek ve terlemeyi artırmak için hafif bir elektrik akımıyla uyarılarak yapılır. Bu test, sadece küçük bir rahatsızlık dışında, iyi tolere edilir.

**8.4.2. Patofizyoloji**

CFTR mutasyonları altı sınıfa ayrılabilir (Tablo 8.4.1'e bakınız). Tüm bu mutasyonlar CFTR kanallarının işlevini değiştirir ve KF'ye neden olur. Sınıf I mutasyonlarda, fonksiyonel CFTR proteini yapılamaz. Sınıf II mutasyonlar en sık mutasyon formudur ve CFTR'nin hücre yüzeyine yanlış yerleşmesine yol açar. Sınıf III mutasyonlar, kapı mutasyonudur ve kanalların açılma olasılığını etkiler, ve sınıf IV mutasyonlar kanal iletkenliğini azaltarak CFTR kanalının işlevini azaltır. Sınıf V mutasyonlar kanalların sentezini azaltır. Sınıf VI mutasyonlar CFTR stabilitesini azaltır.<sup>126</sup> En sık gözlenen mutasyon, sınıf II mutasyon olan  $\Delta F508$ 'dir, ancak yaklaşık 2000 farklı mutasyon tanımlanmıştır.

Sınıf I, II veya III'ten iki mutasyonun varlığı yüksek riskli genotipler olarak sınıflandırılırken, en az bir sınıf IV veya V mutasyonu düşük riskli genotip olarak sınıflandırılır. Yüksek riskli genotipler, düşük riskli genotipe kıyasla anlamlı şekilde daha kötü sağkalım ve daha düşük akciğer fonksiyonuyla ilişkilendirilmiştir.<sup>127</sup>

Yukarıda belirtildiği gibi, genotiplerin sinonazal hastalık üzerindeki etkisi tartışmalıdır. Ferril ve ark.<sup>128</sup> KF hastalarında sinonazal hastalığı retrospektif olarak incelemiş ve yüksek riskli genotipleri olanlarla düşük riskli genotipleri olanları karşılaştırdıklarında, sinonazal hastalığın şiddetinde anlamlı bir fark bulmuşlardır. Yazarlar yüksek riskli genotiplerin, BT taramalarıyla değerlendirilen hipoplazi/aplazi ve kemik sklerozu insidansında artışla nasıl ilişkili olduğunu açıklamıştır. Abuzeid ve ark.<sup>129</sup> ise SNOT-22 skorları, nazal endoskopi skorları ve BT evreleme skorlarını değerlendirerek KF hastalarını retrospektif olarak incelediklerinde, düşük riskli genotipler ile yüksek riskli genotipler arasında sinonazal hastalık şiddeti açısından anlamlı fark bulmamıştır.

Tat reseptörü olan T2R38'in gram negatif organizmaların saptanmasında ve temizlenmesinde rol oynadığı gösterilmiştir.<sup>130</sup>

*T2R38 genindeki fonksiyonel olmayan polimorfizmler, deltaF508 homozigot mutasyonu olan hastalarda sinüs hastalığı şiddetiyle koreledir.<sup>131</sup>*

KF hastalarında genetik belirteçlerin, KRS şiddeti için bir prognostik gösterge ve tedaviye yardımcı olabilecek bir tanı aracı olarak kullanılması, KF hastalarında sinonazal YK'yi iyileştirirken, gereksiz tedavileri de en aza indirebilir. KF hastalarında sinüs hastalığını değerlendirmek için genetik belirteçlerin kullanımıyla ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır ve sonunda gelecekteki tedavi yöntemlerine yardımcı olabilir.

**8.4.3. Tedavi****8.4.3.1. Gen tedavisi**

KF tedavisi günümüzde semptomatiktir ve altta yatan gen hasarının tedavisi ve bu nedenle hastalığın tam olarak iyileştirilmesi henüz mümkün değildir.

CFTR geninin doğru versiyonlarının hava yoluna transfer edilerek, CFTR işlevinin restorasyonunun sağlanması, gen tedavisinde ilk adım olabilir. CFTR gen replasmanı, altta yatan gen mutasyon sınıfından bağımsız olarak KF'nin etkili bir tedavisi olacaktır.

CFTR geninin adeno-ilişkili virüs aracılığıyla transferi şimdiye kadar sadece bir domuz modelinde gösterilmiştir.<sup>132</sup> Diğer gen vektörleri ve in vivo modeller için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

*Bugüne kadar FDA onayı almış gen tedavisi mevcut değildir.*

**8.4.3.2. TgAAV-CF**

Adeno-ilişkili bir kistik fibrozis transmembran iletkenlik düzenleyicisi (CFTR) viral vektör/gen yapısı olan TgAAC-CF, kistik fibrozisli hastalarda sinüs hastalığının tedavisi için terapötik bir ajan olarak önerilmiştir. Bununla birlikte, şu ana kadar TgAAC-CF'nin anlamlı bir etkisi bulunamamıştır ve TgAAC-CF'nin etkisiyle ilgili en son çalışmanın üzerinden 17 yıl geçmiştir.<sup>133</sup> Sinüs hastalığının tedavisinde TgAAC-CF kullanımına ilişkin bilimsel kanıt şu anda mevcut değildir.

**8.4.3.3. Ivacaftor**

Ivacaftor, ABD Gıda ve İlaç İdaresi ve Avrupa İlaç Ajansı tarafından spesifik KF mutasyonları olan hastaların tedavisi için onaylanmış gen bazlı bir terapötik ajandır. Ivacaftor, hücre yüzeyinde CFTR kanallarının açılma olasılığını arttıran, böylece kanaldan iyon akışını arttıran bir CFTR güçlendiricidir.<sup>134</sup> Ivacaftor, çeşitli sınıf III mutasyonların tedavisi için (G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ve S549R) ve bir sınıf IV mutasyonun (R117H) tedavisi için onaylanmıştır.<sup>135,136</sup>

Son zamanlarda KF hastalarında, intraflagellar taşıma proteininin (IFT88), siliyer solunum epitel hücrelerinin bazal gövde bölgesinde anormal şekilde biriktiği gösterilmiştir. Ivacaftor, yeni bir potansiyel patofizyolojik hücre içi mekanizmayla etki ederek, KF hastalarındaki IFT88 yerleşiminde normalleşme sağlamıştır.<sup>137</sup>

Ivacaftor'un KF'li hastalarda akciğer fonksiyonunu iyileştirdiği gösterilmiştir<sup>138,139</sup> ve son zamanlarda kronik rinosinüzit dahil olmak üzere diğer bazı hedef dışı faydalı etkiler göstermiştir. Ivacaftor'un SNOT-20 ile değerlendirilen KF hastalarında rinolojik YK'yi iyileştirdiği kanıtlanmıştır.<sup>140</sup> Ayrıca birkaç vaka sunumunda, sinüs hastalığı olan KF hastalarında Ivacaftor tedavisiyle KF ilişkili sinüs hastalığına ilişkin BT bulgularında ve sinüs semptomlarında iyileşme belgelenmiştir.<sup>141,142</sup> Ivacaftor'un, siprofloksasin<sup>143</sup> dahil olmak üzere bazı antibiyotiklerin etkisini arttırdığı ve hatta kendisinin de antibakteriyel özellik sergilediği gösterilmiştir.<sup>144</sup>

Kombinasyon tedavisinin ve Ivacaftor'un kronik rinosinüzit üzerindeki in vivo spesifik etkisi üzerine daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

#### 8.4.3.4. Tezacaftor / Ivacaftor

Tezacaftor, CFTR'nin hücrel taşımasını kolaylaştıran ve CFTR proteinini hücre yüzeyinde doğru pozisyona geri döndüren seçici bir CFTR düzelticidir. Tezacaftor, Ivacaftor ile kombinasyon halinde, tip II mutasyon olan F508del mutasyonları olan hastaların tedavisi için onaylanmıştır.<sup>145</sup>

#### 8.4.3.5. Mukolitik

KF olmayan KRS hastalarında olduğu gibi, sinonazal semptomların tedavisi cerrahi girişim öncesi, tıbbi tedaviyle başlar.<sup>146</sup>

##### 8.4.3.5.1. Dornaz alfa (rhDNaz)

*Titreşimli bir aerosol olarak solunan dornaz alfa ile kombine nazal irrigasyonun, tek başına nazal irrigasyondan daha etkili olduğu gösterilmiştir.<sup>147</sup> Buna karşılık, hipertonic tuzlu su kullanımı anlamlı ek bir fayda sağlamaz.<sup>148</sup>*

##### 8.4.3.5.2. Topikal antimikrobialler

Topikal antibiyotik kullanımı, kontrol grubu olmayan çalışmalarda semptom ve endoskopik skorların iyileşmesiyle bağlantılıdır ve güvenlidir.<sup>149,150</sup> Cerrahi girişim sonrası tedaviyle ilgili olarak, çoğu çalışmada topikal ve/veya sistemik antibiyotik tedavisi kullanılır. Bununla birlikte, rekürren enfeksiyonlar sıklıkla görülür. Emilebilir antibiyotikler/bakteriyofajlar/CFTR modüle edici ilaçlar/ Poloksamer/vb. materyallerin yerleştirilmesi, cerrahi girişimden sonra bakterilerin yok edilmesine yardımcı olabilir.<sup>151-153</sup>

##### 8.4.3.5.3. Diğer tedavi

KF hastalarında, tuzlu su ile yüksek hacimli nazal irrigasyonların semptomları hafiflettiğine dair yüksek düzeyde kanıt vardır ve prosedür iyi tolere edilir.

KF hastalarında KRS için medikal tedavi olarak topikal steroidlerin etkileri tartışmalıdır.

*Bir Cochrane derlemesi (1 plasebo kontrollü çalışma içeren), nazal polip için topikal steroidlerin subjektif nazal semptom skorları üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını, ancak nazal polip boyutunun azaltılmasında etkili olduğu sonucuna varmıştır.<sup>154</sup>*

Bununla birlikte, KF hastalarında topikal steroidlerin KRS üzerindeki etkisini ele alan sistematik bir derleme (plasebo kontrollü olmayan çalışmalar da dahil olmak üzere), topikal steroidlerin KRS tedavisinde anlamlı faydalarını göstermiştir.<sup>155</sup> Sistemik steroid kullanımının KF hastalarında sinonazal semptomlar üzerine etkilerini ele alan bir çalışma yoktur.

#### 8.4.3.6. Cerrahi

KF hastalarında, KRS sıklıkla medikal tedaviye dirençlidir ve bu nedenle sinüs cerrahisi sıklıkla önerilir. KF'li çocuklar ve erişkinlerde endoskopik sinüs cerrahisi, hastalardaki anatomik varyasyonlara rağmen güvenli bir işlemdir.<sup>156</sup> Birçok rapor, sinüs cerrahisinin KF hastalarında sinonazal semptomları azalttığını göstermiştir, ancak bu genellikle hastalarda revizyon cerrahisi ihtiyacı gelişmesi nedeniyle sadece geçici bir iyileşmedir. 106 KF hastasını kapsayan bir çalışmada, ameliyattan sonraki üç yıl içinde revizyon cerrahisi gereksinimi %28 olarak bulunmuştur.<sup>157</sup> Cerrahi prosedürleri tanımlarken, birkaç çalışmada total etmoidektomi, medial maksillektomi<sup>158</sup> ve çeşitli Draf prosedürlerini içeren daha kapsamlı cerrahilerin yapılması gerektiği bildirilmiştir. Endoskopik sinüs cerrahisi, kronik akciğer enfeksiyonu olmayan veya akciğer nakli olan KF hastalarında, sinüsteeki gram negatif bakteri kolonizasyonunu yok etmek ve böylece akciğerlere yeniden kolonizasyon oluşmasını engellemek amacıyla da önerilmektedir.<sup>157,159</sup> Bu vakalarda preoperatif BT bulgularından bağımsız olarak, akciğer enfeksiyonuna kadar geçen süreyi uzatmak amacıyla, tüm paranazal sinüslere müdahale etmek önemlidir.<sup>109</sup> Ancak sinüs cerrahisinden sonra bile sinüslere lokal ilaçların ulaşması her zaman kolay değildir.<sup>160</sup>

Sinüs cerrahisi uygulanan KF'li çocukların akciğer fonksiyonu parametrelerinde bir miktar iyileşme görülebilir, ancak bu etki geçicidir ve hastadan hastaya değişiklik gösterebilir.<sup>120</sup>

Sonuç olarak, çeşitli çalışmalar sinüs cerrahisinin solunum fonksiyonu üzerindeki etkisini farklı sonuçlarla bildirmektedir. Raporları değerlendirirken, ameliyat öncesi akciğer enfeksiyonu durumu, sinüs cerrahisinin kapsamı, ameliyat sonrası tedaviyi dikkate almak ve KF'nin doğal seyrinin akciğer fonksiyonunu azalttığını akıld tutmak gerekir.

*Gram negatif sinüs bakterilerini erken aşamada tespit etmek, bakterileri yok etmek ve kronik bakteriyel sinüs enfeksiyonundan kaçınmak için önemli bir adımdır.*

Orta meatus kültürleri, nazal lavaj kültürleri, *P. aeruginosa*'ya karşı gelişen antikorlarda artış ve azalan akciğer fonksiyonunun hepsi sinüs enfeksiyonlarına işaret eder. Bununla birlikte, orta meatustan veya nazal lavajlardan alınan preoperatif kültürlerin negatif olmasına rağmen, KF hastalarında cerrahi sırasında paranazal

sinüslerde gram negatif bakteriler de saptanır.<sup>161,162</sup> Mikrobiyal çeşitliliğin önemi hala bilinmemektedir.

## 8.5. Primer siliyer diskinezi

### 8.5.1. Epidemiyoloji ve predispozan faktörler

Hareketli siliyaları etkileyen nadir görülen kalıtsal hastalıklar grubu olan primer siliyer diskinezi (PSD), başlangıçta "immitil silia sendromu" olarak adlandırılmıştır.<sup>163</sup> Daha sonraları, siliyaların tamamen hareketsiz olmadığı keşfedilmiş ve sekonder nedenlerden ayırt edilmesi için ismi primer siliyer diskinezi olarak değiştirilmiştir.<sup>164</sup> 1990'ların sonunda, PSD için birkaç genotip varyantı tanımlandı. PSD'ye neden olabilecek mutasyonların çeşitliliğine rağmen, klinik semptomlar tüm hastalar için tutarlı olma eğilimindedir; prodüktif öksürük, rinit ve tekrarlayan üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları.<sup>165</sup> PSD hastalarında mukosilyer klirens bozulmuştur, bu da doğum anından itibaren tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu gelişme riskinin artmasına neden olmaktadır.<sup>166</sup> PSD'nin kesin insidans ve prevalansını tahmin etmek zordur, çünkü hastalığa özgü klinik ve paraklinik kriterler yoktur.<sup>167</sup> Bu nedenle, PSD için mevcut epidemiyolojik kayıtlar, tek bir "altın standart" tanısal testin olmaması nedeniyle büyük ölçüde eksik olabilir.<sup>168,169</sup>

*PSD için güncel tahmini prevalans 1: 15-30.000 canlı doğumdur.*<sup>170</sup>

2010 yılında Kuehni ve ark. 26 Avrupa ülkesinden 1.192 pediatrik hastayı kapsayan geniş çaplı uluslararası bir araştırma gerçekleştirmiş ve PSD insidansını 10.000-20.000 doğumda 1 olarak bildirmiştir.<sup>171</sup> PSD için risk faktörü olarak akrabalıkla birlikte, Birleşik Krallık'taki Pakistan Topluluğunda (1: 2265)<sup>172</sup> ve Amerika Birleşik Devletleri'ndeki Amish ve Mennonite Topluluklarında<sup>173</sup> prevalans yüksektir. Bu nedenle akraba evliliği PSD için bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. PCD için epidemiyolojik verilerde büyük tutarsızlıklar olsa da, PSD'yi doğrulama zorluğu tüm çalışmalarda takdir edilmekte ve tanısal uygulamalar muhtemelen yanlış tahminlere katkıda bulunmaktadır. Mirra ve ark. birçok hastanın PSD tanısı konulmadan önce çok sayıda doktor

başvurusu (50-100) yaptığını göstererek, bu veriyi desteklemiştir. Yazarlar bunu dikkate alarak, Avrupa'daki tanı için medyan yaşın 5,3 yıl olduğunu tahmin etmiştir.<sup>174</sup>

### 8.5.2. Patofizyoloji

PSD öncelikle hareketli siliyaları<sup>175</sup> etkileyen genlerdeki mutasyonlardan kaynaklanır ve başlıca otozomal resesif kalıtım paternine sahiptir. Aile öyküsü ve akrabalık PSD için yüksek risk faktörlerindedir. PSD için 35'ten fazla nedensel gen tanımlanmıştır<sup>176</sup> ve bu durum PCD'yi erken aşamada etkili bir şekilde tespit etmeyi zorlaştırmaktadır.<sup>177</sup>

*DNAH5; DNAH11; DNAI1; CCDC39; CCDC40 en sık mutasyon görülen beş genidir, ancak belirli etnik grup ve coğrafi bölgelerle ilişkili 20'den fazla gen mevcuttur.*

Knowles ve ark. PSD hastalarının %65-70'inin, PSD için bilinen 35 genden birinde iki mutasyonu olduğunu tahmin etmektedir.<sup>178</sup> Siliyaların vücutta birçok önemli işlevi olduğundan, bu yapılarıdaki defekt kendini geniş bir hastalık yelpazesinde göstermektedir. Hidrosefali,<sup>169</sup> polikistik böbrek hastalığı,<sup>168,169</sup> biliyer atrezi,<sup>169</sup> skolyoz (%5-10),<sup>178</sup> humoral immün yetmezlik (%6,5), konjenital kalp hastalığı (%5) ve retinitis pigmentosa<sup>169</sup> PSD ile ilişkili hastalıklar arasında yer almaktadır. Situs inversus (yani Kartagener sendromu) tüm PSD vakalarının yaklaşık yarısında bulunur. PSD tanısı alan erkekler ve kadınlar, çoğunlukla siliyer disfonksiyona bağlı infertilite ve üreme bozukluklarıyla kliniğe başvurur.<sup>169,176</sup>

*PSD ve kronik rinosinüzit (KRS) öyküsü arasında güçlü bir ilişki vardır.*

PSD, KRS başlangıç üçlemesinin tanımlayıcı bir parçası olduğu için, kronik rinosinüzit (KRS) öyküsü ile güçlü bir ilişkiye sahiptir. PSD'li 64 erişkinde yapılan önemli bir sinonazal hastalık değerlendirmesinde, tüm hastalar KRS öyküsü bildirmiştir.<sup>179</sup> PSD, hastaların %15<sup>168</sup> ila %30'unda<sup>180</sup> NP'li KRS ile ilişkilidir ve KRS'li çocuklarda yaygın olarak görülmektedir. PSD ayrıca

## Anahtar noktalar | EPOS 2012'den bu yana ne yenilikler var?

- Paranasal sinüslerden (irrigasyonlara, sürüntülere veya mukozal biyopsilere dayanarak) ve akciğerlerden kültürlenen bakterilerin yüksek bir uyumu vardır.<sup>96</sup>
- Batı ülkelerinde, yenidoğanlar için KF dahil spesifik genetik bozukluklar açısından ulusal tarama programları uygulanmaktadır.
- T2R38 genindeki fonksiyonel olmayan polimorfizmler, ΔF508 homozigot mutasyonu olan hastalarda sinüs hastalığı şiddetiyle bağlantılıdır.
- Ivacaftor, ABD Gıda ve İlaç Dairesi ve Avrupa İlaç Ajansı tarafından spesifik KF mutasyonları olan hastaların tedavisi için onaylanmış, gen tabanlı bir terapötik ajandır. Ivacaftor, CFTR kanallarının açılma olasılığını artıran, böylece kanaldan iyon akışını artıran bir CFTR güçlendiricidir.
- Ivacaftor'un SNOT-20 ile değerlendirilen KF hastalarında rinolojik YK'yi iyileştirdiği gösterilmiştir.
- Tezacaftor, Ivacaftor ile kombinasyon halinde, bir tip II mutasyon olan F508del mutasyonları olan hastaların tedavisi için onaylanmıştır.
- Topikal antibiyotik kullanımı, kontrolsüz çalışmalarda semptom ve endoskopik skor iyileşmesiyle bağlantılıdır ve güvenlidir.
- Bazı çalışmalarda KF hastalarında endoskopik sinüs cerrahisinin, kronik akciğer enfeksiyonu olmayan veya akciğer nakli olan hastalarda sinüsteki gram negatif bakteri kolonizasyonunu yok etmek ve böylece akciğerlere yeniden kolonizasyon oluşmasını engellemek amacıyla yapılması önerilmektedir.



*Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*,<sup>181</sup> *Streptococcus pneumoniae*,<sup>182</sup> ve *Pseudomonas aeruginosa*<sup>183,184</sup> gibi bakteriyel enfeksiyonlara da yatkınlık oluşturmaktadır. Bu bulguları doğrulayan, PSD veya KF ile ilgili 46 çalışmadan oluşan (1.823 hasta) 2017 tarihli bir meta-analizde, PSD hastalarının sinüslerinde en sık bulunan organizmaların *H. influenzae* ve ardından *S. pneumoniae* ve *P. aeruginosa* olduğu bildirilmiştir.<sup>185</sup>

*Üst hava yolu bakteriyolojisi, PSD hastalarının alt hava yollarında tespit edilen organizmaları yansıtmaktadır.*<sup>186,187</sup>

### 8.5.3. Tanı ve ayırıcı tanı

PSD tanısı için kesin klinik ve paraklinik kriterler olmadığı için, PSD tanısının klinik muayeneyle doğrulanması güçtür çünkü PSD negatif hastalarda rinit, seröz otitis media, öksürük ve tekrarlayan bronşit gibi karakteristik semptomlar sıklıkla görülür.<sup>188</sup> Hastalarda sıklıkla alt solunum yolu hastalığı bulguları ve neredeyse her zaman kronik rinit öyküsü vardır. Bu semptomlar burun akıntısı, epizodik yüz ağrısı ve anozmi olarak ortaya çıkabilir.<sup>188</sup>

*Çocuklarda yapılan nazal endoskopide nazal polip görüldüğünde, PSD veya KF tanısı akla gelmelidir.*

Lucas ve arkadaşlarının<sup>189</sup> önerdiği PSD tanı testi yapılmasını destekleyen durumlar:

1. Situs inversus artı solunum veya burun semptomları
2. Nedeni bilinmeyen yenidoğan solunum sıkıntısı
3. Kardeşte primer siliyer diskinezi (PSD), özellikle semptomatikse
4. Her gün olan ve hayat boyu devam eden yaş (balgamlı) öksürük (not: Çocuk tarafından bastırılmış ve ebeveynler tarafından fark edilmemiş olabilir)
5. Kistik fibroz için test yapmayı düşünüyorsanız, özellikle rinit, rinosinüzit veya glue ear varsa, PSD için de test yapmayı düşünün.
6. Açıklanamayan bronşektazi
7. Alt ve üst solunum yolu semptomlarıyla ilişkili seröz otitis media
8. Heterotaksi ile ilişkili kalp hastalığı, eğer solunum, burun veya kulak problemleri şüphesi varsa

#### 8.5.3.1. Mikroskop

*Normal morfolojiyle sonuçlanabilecek mutasyonlar nedeniyle, PSD'yi kuvvetle düşündüren semptomlarla başvuran hastalarda siliyaların normal görünebileceği unutulmamalıdır.*

Teknolojideki son gelişmeler PSD'ye tanısal yaklaşımları önemli ölçüde geliştirmiştir. Siliyaların elektron mikroskopik analizi, siliya morfolojisi ve fonksiyonu hakkında değerli

bilgiler verebilir.<sup>188, 190</sup> Bununla birlikte, normal morfolojiyle sonuçlanabilecek mutasyonlar olması nedeniyle, PSD'yi kuvvetle düşündüren semptomlarla başvuran hastalarda siliyaların normal görünebileceği unutulmamalıdır. Elektron mikroskopisi (EM) yapılan bir solunum epiteli biyopsisinde, siliyer aksonem yapısı, dış ve iç dynein kolları, radyal spoklar ve/veya santral mikrotübüllerdeki kusurlar açısından incelenebilir.<sup>189,191</sup> Bu teknik, tüm PSD vakaları göz önüne alındığında, %70 duyarlılığa sahiptir.<sup>192</sup> PSD'yi doğrulamak için siliya dalga formunu değerlendirmede yüksek hızlı videomikroskopi kullanılabilir. Bu teknoloji deneyimli personel gerekirse de, PSD tanısı test panelinin bir parçası olarak yüksek hızlı videomikroskopi önerilmektedir,<sup>168</sup> ancak dünyada bu testin yapılabileceği merkezlerin sayısı sınırlıdır. Siliyer atım frekansı hesaplamaları ve yüksek hızlı kayıt cihazları olmadan, siliyer hareketin görsel değerlendirmesi, yüksek yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuç olasılığı nedeniyle önerilmemektedir.<sup>168</sup> Son derece uzmanlaşmış birkaç merkez, siliyer disfonksiyonu değerlendirmek için alternatif bir yaklaşım olarak, siliyer hareketin daha sonra analiz edilmesi için bir hava sıvı yüzeyi (ALI) ortamında primer solunum kültürleri yetiştirmektedir.<sup>193</sup>

#### 8.5.3.2. Genetik

DNAH5, DNAI2, DNALI1 ve RSPH4A/RSPH1/RSPH9 gibi spesifik siliyer proteinlerdeki bir defisiti test etmek için immüno floresan testi yapılabilir. Bu proteinlerin boyanması, siliyer protein eksikliklerinin, PSD'den şüphelenilen hastaların fenotipini açıklayıp açıklamadığını belirlemede nicel ve nitel sonuçlar verebilir. Genetik testler ayırıcı tanı amaçlı PSD test panelinin bir parçası olarak da önerilmektedir ve PSD tanısı koyma yetisini büyük ölçüde geliştirmiştir. PSD'nin patofizyolojisinin yer aldığı bilinen 35 genin 19'unu içeren multipanel bir test kiti ile genetik test yapılabilmektedir. Klinik Laboratuvar İyileştirme Değişiklikleri (CLIA) onaylı birkaç laboratuvar ve şirketin yakın zamanda genetik test hizmetini sunmaya başlamasıyla, genetik testler maliyet açısından daha uygun hale gelmiştir.<sup>178</sup> Genetik test maliyetleri günümüzde yaklaşık olarak 1.500 \$ ile 4.500 \$ arasında değişmektedir,<sup>168</sup> bu da birçok hastanın bu testlere ulaşmasını engellemektedir. Genetik panel testleri kistik fibrozis transmembran regülatörü protein analizini içerebilir.<sup>168</sup>

#### 8.5.3.3. Ekshale nazal nitrik oksit

Birkaç çalışma, PSD hastalarında ekshale nitrik oksit (NO), ve özellikle nazal NO (nNO) üretim düzeylerinin düşük olduğunu göstermiştir.<sup>176,190</sup> Nazal NO PSD'yi düşündüren semptomları olan hastaların değerlendirilmesinde iyi bir tanı belirteci olarak kullanılabilir. PSD'li az sayıda hastada NO düzeylerinin normal olduğu gösterilmiştir, buna rağmen yüksek veya normal nazal NO değerleri, hekimlerin özellikle PSD'yi daha az düşündüren bir klinik öyküsü olan hastalarda PSD'yi dışlamasına yardımcı olabilir.<sup>194</sup> Noone ve ark. 110 hastayı içeren deneysel bir çalışmada, PSD hastaları (n=78) ile normal kontrol grubu arasında, NO düzeyleri açısından anlamlı bir fark olduğunu göstermiştir. 100 nl/dakikanın altındaki bir çok değerle birlikte, PSD grubu NO ölçümleriyle sağlıklı kontrol grubu ölçümleri arasında anlamlı bir ayırım saptanmıştır.<sup>190</sup> PSD'de düşük nNO mekanizması iyi

anlaşılmamış olsa da<sup>195</sup> erişkinlerde ve  $\geq 5$  yaşlarındaki çocuklarda PSD tanı testleri panelinin bir parçası olarak nNO ölçümleri önerilmektedir.<sup>196</sup>

*PSD tanısında nazal NO sınır değer değeri olarak <77 nl/dakika, kistik fibrozis ve akut viral solunum yolu enfeksiyonları hariç tutulduktan sonra %98 duyarlılık ve >%99 özgüllük değerine sahiptir.*<sup>168</sup>

#### 8.5.3.4. Radyoloji

PSD hastalarının radyolojik değerlendirilmesi yapıldığında, hastaların çoğunun BT'sinde paranasal sinüslerde opasite artışının çok sık olduğu, ve erişkin hastaların %50'sinden fazlasında frontal veya sfenoid sinüslerde hipoplazi veya aplazi bulunduğu görülmüştür.<sup>197</sup>

#### 8.5.4. Tedavi

PSD hastalarının tedavisinde yüksek düzeyli kanıtlar azdır ve mevcut tedavi protokolleri çoğunlukla KF çalışmalarından uyarlanmış veya sınırlı takip süresi olan küçük gözlemsel çalışmalardan elde edilmiştir. Tanı konulduktan sonra, hastaların kulak burun boğaz uzmanı tarafından uzun süreli takip altına alınması önerilir. PSD'li pediyatrik hastalara altı ayda bir pediyatrik kulak burun boğaz uzmanını ziyaret etmeleri önerilirken,<sup>168,188</sup> erişkin hastaların gerektiğinde kulak burun boğaz uzmanını ziyaret etmesi yeterlidir.<sup>168</sup>

Uzun süreli makrolid tedavisinin, antibiyotığın anti-inflamatuar ve immünomodülatör özelliklerinden dolayı PSD semptomatolojisinde belirgin iyileşme sağladığı gösterilmiştir.<sup>180</sup>

PSD hastalarında KRS'nin konservatif tedavisi semptomları hafifletmeye yöneliktir. Terapötik seçenekler arasında tuzlu su ile nazal irrigasyon, topikal steroidler ve uzun süreli antibiyotik kullanımı bulunur. Bununla birlikte, bugüne kadar hiçbir prospektif çalışmada PSD'de KRS'nin medikal tedavisi değerlendirilmemiştir. Muhtemelen tuzlu su ile nazal irrigasyon, mukosilyer klirensin bozulması sonucu üst solunum yollarında oluşan mukus stazının temizlenmesi için güvenli bir yöntemdir. İntranazal kortikosteroidlerin genel olarak KRS üzerinde olumlu bir etkisi vardır, ayrıca PSD'de oluşan inflamasyonu da azaltabilir. Bununla birlikte, eş zamanlı astımı olan hastalar hariç, PSD'de alt hava yolu inflamasyonunun tedavisinde inhale steroid tedavisi önerilmez.

Medikal tedavinin başarısız olduğu hastalarda cerrahi girişim (ESC) gerekebilir. Birkaç küçük vaka serisi, retrospektif vaka serisi<sup>198,199</sup> ve tek bir prospektif çalışmada,<sup>200</sup> PSD'de ESC ile KRS tedavisinin potansiyel faydaları değerlendirilmiş ve tüm bu çalışmalarda tutarlı şekilde subjektif faydalar gösterilmiştir. Bununla birlikte, cerrahi

ve yardımcı tedavinin etkilerini ortaya koymak için randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 8.6. Fungal rinosinüzit

Mantarlar çevremizde her yerde bulunur ve özel testlerle neredeyse tüm sağlıklı ve hasta sinüslerde, nazal mukusta tespit edilebilir.<sup>201</sup> Bununla birlikte, patojen olarak mantarlarla ilişkili birkaç fungal sinüs hastalığı formu mevcuttur. Bu durumda, mantardan daha çok konakçının immün sisteminin durumu klinik tabloyu belirlemektedir (Şekil 8.6.1.). Fungal rinosinüzitin tanımı ve sınıflandırılması hala tartışmalıdır, ancak en yaygın kabul gören sistemde, hastalar normal bağışıklığı olan ve bağışıklığı baskılanmış hastalar olarak ikiye ayrılır.<sup>202</sup> İmmünokompetan bireylerde, mantarlar mukusun mekanik etkisiyle temizlenemediğinde bir patojen haline gelir. Mukus yüzeyine yerleşen atıl ve cansız materyalin tersine, mantar çoğalabilir ve fungal hiflerden oluşan bir konkresyon ya da top oluşturur. Bu meydana geldiğinde, bir fungus hif konkresyon yapısı oluşur ve sıklıkla mantar topu olarak adlandırılır. Sinüslerdeki bu mantar topları daha önce 'miçetoma' olarak adlandırılıyordu. Mantar hifleri invaziv değildir ve immünokompetan hastada diğer yabancı cisim reaksiyonlarına benzer bir bağışıklık yanıtı gelişmesine neden olur. Bağışıklığı baskılanmış bir hastada, mantarlar çevremizde her yerde bulunan bir mikroorganizmadan, gerçek bir invaziv enfektif bir hastalık etkenine dönüşebilir. Mantarların türü ve immüno-supresyonun şiddeti, invaziv fungal rinosinüzitte akut/kronik ve granülatöz tanımlarını beraberinde getirir. Aspergillus yaygın bir fungal patojendir ve diğer mantar türlerine benzer olarak, basit fungus topu enfeksiyonundan invaziv hastalığa kadar ilerleyebilen hastalık spektrumuna neden olabilir.<sup>203</sup> Bu da hastalık sürecinde konağa ait faktörlerin önemini vurgulamaktadır. Son olarak, fungal patojenin sinüs mukozasıyla teması sonucunda, güçlü bir Th2 aracılı immün yanıt indüklenir ve abartılı veya aşırı immün sistem yanıtına bağlı olarak Alerjik Fungal Rinosinüzit olarak adlandırılan polipoid inflamatuvar fenotipte bir hastalık gelişir (AFRS). Bu durum, göz, kraniyal kavite ve yüz de dahil olmak üzere lokal anatominin bozulmasına sebep olacak kadar abartılı bir klinik tablo olarak ortaya çıkabilir.

*Mantarlar çevremizde her yerde bulunur ve özel testlerle neredeyse tüm sağlıklı ve hasta sinüslerin nazal mukusunda tespit edilebilir.*

NP'li KRS'de mantarların rolü hakkında daha önce tartışmalar vardı. Bazı yazarlar, mantarlara karşı gelişen Th2'nin baskın olduğu immün yanıtın, polipoid KRS formlarının çoğu için temel olabileceğini öne sürmüştür. Ancak daha sonraki araştırmalar bunu desteklememiştir.<sup>204</sup> Bu nedenle, bu bölüm de 'mantar' ile ilgili KRS'nin üç fenotipi tartışılacaktır. KRS'nin geniş tanımı içinde benzersiz bir fenotip olarak AFRS'ye ve tedavisine özellikle odaklanılacaktır.

### 8.6.2. Mantar topu

#### 8.6.2.1. Terminoloji

Mantar topu genellikle tek bir sinüste bulunan bir fungal debris

### Anahtar noktalar | EPOS 2012'den bu yana ne yenilikler var?

- PCD'ye neden olan genetik lokusların sayısı 35'in üzerine çıkmıştır.
- Tanı kriterleri artık nazal nitrik oksiti (nNO) içermektedir.

yapısı ya da yığındır. Maksiller ve sfenoid sinüsler en sık etkilenir. Tanım gereği, non invaziv bir mantar kolonizasyonudur. Tutulan sinüste ilişkili miks bir inflamatuvar reaksiyon gelişir ve bazen bu inflamatuvar reaksiyon ilgili sinüsle aynı fonksiyonel yapıdaki diğer sinüsleri de etkileyebilir. Örneğin maksiller sinüs kaynaklı mantar topu durumunda, frontal ve anterior etmoid sinüslerin etkilenmesi gibi. Bu klinik tabloyu tanımlamak için miçetoma, aspergilloma veya aspergillozis gibi kafa karıştırıcı veya yanıltıcı terimlerden kaçınılmalıdır.<sup>205</sup>

### 8.6.2.2. Epidemiyoloji ve predispozan faktörler

Bildirilen kadın predispozisyonu 2:1 gibi yüksek bir orandadır<sup>206</sup> ve diğer çalışmalar, ilişki bu kadar güçlü olmasa da, bunu öne sürmektedir.<sup>207</sup> Mantar topu en sık 5 ve 6. dekatta görülmektedir,<sup>206</sup> ortalama yaş 55 ve  $56 \pm 14$  yıldır.<sup>209</sup> İzole maksiller ve sfenoid sinüs opasifikasyonlarını inceleyen sistemik bir derlemede, yaş aralığı maksiller sinüs için 38-59 yaş ve sfenoid sinüs için 38-57 yaş olarak bildirilmiştir.<sup>210</sup>

Mantar topu uzun süredir bulunuyor olabilir ve yaklaşık 17 yıllık belgelenmiş vakalar mevcuttur.<sup>211</sup> Yeni tanı konulmuş veya oluşmuş mantar toplarının %58'inde zaman içinde büyüme görülür.<sup>211</sup> Mantar topu genellikle tesadüfi bir bulgu olmasına rağmen, çoğu semptomatiktir. Radyolojik olarak gözlenen 70 mantar topundan sadece %22-26,3'ü asemptomatik seyretmiştir.<sup>203,211</sup>

Endodontik tedavi öyküsü, maksiller mantar topu oluşumu için bir risk faktörüdür. KRS hastaları ile mantar topu olan hastaları karşılaştıran vaka kontrol çalışmalarında, endodontik tedavinin hem prevalans (%89'a karşı %37,  $p < 0,01$ ) hem de önceki prosedür sayısı olarak ( $1,39 \pm 0,86$  ve  $0,53 \pm 0,81$ ,  $p < 0,01$ ) mantar topu olan hastalarda daha sık olduğu gösterilmiştir.<sup>212</sup> Bu tip bulguların benzer ilişkilerle tekrarlaması, endodontik tedavi (%36 ve %16,  $p=0,001$ ) ve endodontik olarak tedavi edilen diş sayısı ( $0,63 \pm 1,04$  ve  $0,27 \pm 0,61$ ,  $p=0,001$ ) prevalansında bir artışı göstermiş, ve multivaryans regresyonda endodontik tedavi kuvvetle ilişkili ( $\text{Exp}(B)$  2,15 [GA 1,26-3,67],  $p=0,005$ ), astım ise negatif ilişkili bulunmuştur.<sup>213</sup>

Bir çok lokal anatomik varyasyon, mantar topu oluşumu için olası risk faktörleri olarak değerlendirilmiştir. Konka bülloza dahil diğer varyasyonlar arasında septum deviasyonu, infundibulum

uzunluğuyla birlikte normal kontrollere kıyasla suçlanmış ( $9,71 \pm 1,43$  ve  $86,23 \pm 172$ ,  $p < 0,01$ ),<sup>209</sup> ancak daha sonraki bir çalışmada bu septal ilişki gösterilememiş, hatta tutulan tarafın karşı tarafındaki deviasyonla ilişki öne sürülmüştür.<sup>214</sup>

538 hastayı içeren ve kontrol grubu olarak septal deviasyonun karşı tarafını kullanan büyük bir kesitsel çalışmada septal deviasyon, infraorbital (Haller) hücre veya konka bülloza ile ilişki bulunamamıştır.<sup>206</sup> Anatomik varyasyonlar, mantar topu oluşumunda majör rol oynayan bir etken değildir.

### Anatomik varyasyonlar, mantar topu oluşumunda majör rol oynayan bir etken değildir.

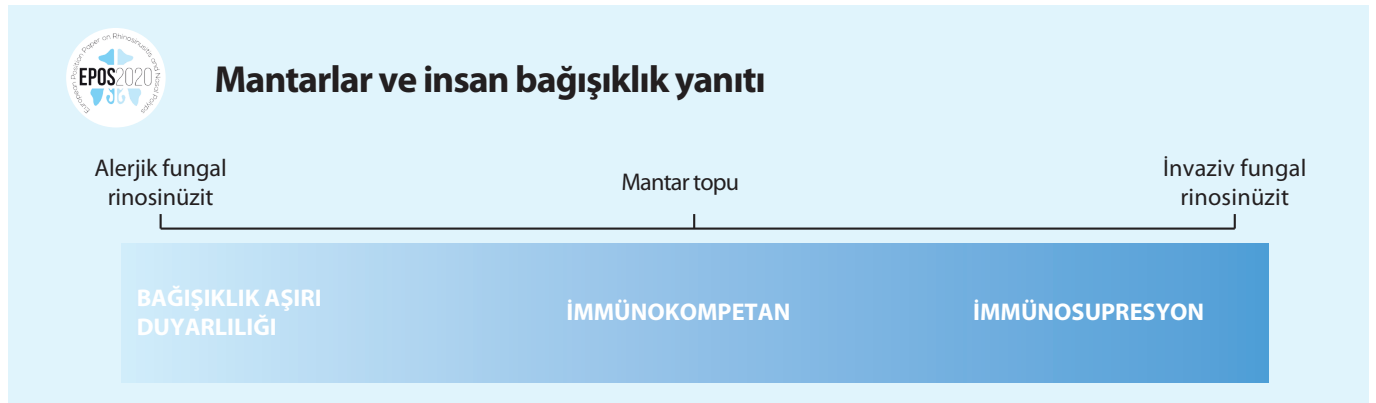
### 8.6.2.3. Patofizyoloji

Mantar topunun bozulmuş bir mukosilyer fonksiyon döneminde oluştuğu varsayılmaktadır. Endodontik tedavide, periapikal diş hastalığı veya prosedürün kendisi, sinüs mukozasında inflamasyon gelişmesine neden olabilir ve maksiller sinüsün mukosilyer klirensinde bozulmaya yol açar. Bakır ve çinko gibi elementlerin hem mantar toplarında hem de endodontik malzemelerde bulunması nedeniyle, kök kanal dolgu malzemesinin sinüse sızma potansiyeli olduğu öne sürülmüştür, ve bu elementlerin mantar büyümesi için bir kofaktör olduğu düşünülmektedir.<sup>215</sup>

Primer ostiomeatal kompleks (OMK) obstrüksiyonunun rolü değerlendirilmiştir. Birincisi, mantar topu bulunan hastalarda OMK oklüzyonu olasılığı benzer maksiller sinüs tutulumu olan KRS kontrol grubundan daha az bulunmuştur.<sup>216</sup> Mantar topu olan hastalarda frontal sinüste ve anterior etmoid hücrelerde radyolojik değişiklik olasılığı daha düşüktür. Basit OMK obstrüksiyonuna bağlı gelişen sinüs hipoventilasyonu etkisiyle büyüme için bir uygun ortam oluşması olası görünmemektedir, ve patent OMK durumunda mantar topu gelişimi bildirilen vakalar vardır.<sup>217</sup>

Maksiller sinüs duvarının neo-osteogenezi, mantar topu olan hastalarda normal hastalara göre daha siktir ve eş zamanlı bakteriyel enfeksiyondan bağımsızdır.<sup>218</sup> Bu kemik değişikliği, daha küçük bir maksiller sinüs oluşmasına neden olur, ve maksiller sinüste mantar topu olan hastalarda normal kontralateral tarafa kıyasla daha küçük bir maksiller sinüs hacmi bildirilmiştir. Bu bulgu, alt analizde hiperostozisten bağımsızdır.<sup>219</sup>

Şekil 8.6.1. Mantarlar ve insan bağışıklık yanıtı etkileşimine genel bakış



#### 8.6.2.4. Tanı ve ayırıcı tanı

DeShazo'nun ilk kriterleri ve açıklaması, mantar topu için hala doğrudur.<sup>220</sup>

1. İlişkili topaksı yapının kalsifikasyonu ile birlikte ya da tek başına sinüs opaklaşmasının radyolojik kanıtı
2. Sinüs içinde mukopürülan, peynirimsi veya kil benzeri materyal
3. Sinüs mukozasından ayrı, fakat mukozaya komşu, mat yüzeyli, yoğun konglomere mantar hifleri bulunması
4. Mantar bileşenlerine komşu mukozada değişken yoğunlukta kronik inflamatuvar yanıt. Bu yanıt lenfosit, plazma hücreleri, mast hücreleri ve eozinofilleri içerir, ancak eozinofillerin baskınlığı yoktur, veya granülomatöz bir yanıtıdır. Hematoksilin-eozin ile boyanmış materyal üzerinde alerjik müsin yoktur.
5. Gomori metenamin gümüşü veya mantar için diğer özel boyalar ile mikroskopik olarak mukozaya, ilişkili kan damarları veya kemikte mantar invazyonuna ait histolojik kanıt yoktur.

Radyolojik değerlendirmede, sinüsün iç duvarının erozyonu ve "kalsifikasyonu", mantar topu için en önemli iki tanısal özelliktir.<sup>221</sup> "Kalsifikasyonlar" terimi yerine hiperdansiteler olarak isimlendirilmeleri muhtemelen daha doğru olacaktır, çünkü bu yapılar mantardaki eser metal elementleri temsil eder. Hiperdansiteler çoğu olguda görülür ve %52-77'sini etkilediği bildirilmiştir.<sup>206,222,223</sup> Koni ışınli tomografide hiperdens görünüm daha az görülür.<sup>224</sup> Fungus topunun manyetik rezonans görüntülemesinde, X ışını hiperdansiteleri olmayan hastalarda bile T1 ağırlıklı görüntülerde hipointensite (%64,7) ve T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintensiteler (%88,62) görülür.<sup>223</sup>

Tek sinüsü tutan AFRS'nin radyolojik bulguları da benzer olabilir, bazı tarihsel yayınlar klasik AFRS'yi<sup>225</sup> tanımlamak için miçetoma terimini kullanmıştır ve bu nedenle yukarıdaki kriterlere ek olarak baskın bir eozinofil yanıtı, eozinofil müsin ve genişlemiş bir sinüs olmaması, mantar topunu izole AFRS'den ayırmak için hala önemlidir.

İzole maksiller veya sfenoid sinüs opaklaşması, bu radyolojik bulgularla başvuran hastaların %18'inde neoplazi ve %7-10'unda malignitenin bir belirtecidir. Yüksek neoplazi sıklığı göz önüne alındığında, klinisyenler konservatif tedaviye karşı dikkatli olmalı, ve erken cerrahi girişim için daha düşük bir eşikleri olmalıdır.<sup>210</sup> Odontojenik rinosinüzit, eş zamanlı mantar topu veya izole maksiller sinüs hastalığıyla ortaya çıkabilir. Bununla birlikte, tek sinüs opasifikasyonuna ilişkin çalışmalarda, izole sfenoid sinüs vakalarının %10-45'i ve izole maksiller sinüs vakalarının %0-55'i mantar topudur (yayınlanmamış veriler).<sup>210</sup>

*İzole maksiller veya sfenoid sinüs opaklaşması, bu radyolojik bulgularla başvuran hastaların %18'inde neoplazi ve %7-10'unda malignitenin bir belirtecidir, bu nedenle klinisyenler konservatif tedavi konusunda temkinli olmalıdır.*

#### 8.6.2.5. Tedavi

Ameliyat, mantar topu için ilk tedavi seçeneğidir. Ameliyatın bir zamanlar mantar topu için 'küratif' olduğu düşünülse de<sup>205</sup> inatçı inflamasyon ve rekürrens olabileceğine dair kanıtlar vardır. Asemptomatik hastalık cerrahiden kaçınılması gerektiği anlamına gelmez.<sup>226</sup> Bazı çalışmalarda, sfenoid mantar toplarının %16'sı orbital enfektif komplikasyonlarla ilişkilidir ve kemik duvar yapısı kaybı bu komplikasyonla ilişkili bulunmuştur.<sup>208</sup> Ek olarak, intrakraniyal enfektif komplikasyonlar da görülebilir.<sup>227,228</sup> Bununla birlikte, mantar topu uzun yıllar boyunca yavaş bir seyir izleyebilir,<sup>223</sup> bu hastalığın doğal sürecinde düşük dereceli inflamasyon oluşur, çoğu vakada ekspansil değişiklikler görülür ve enfektif komplikasyonlar ortaya çıkar.<sup>229</sup>

##### 8.6.2.5.1. Oral kortikosteroidler

Hiçbir veri veya çalışma tedavi protokolünde oral steroidler için bir rol önermemiştir, ancak steroidler ilk cerrahi tedaviden sonra perioperatif bakımın bir parçası olarak kullanılmaktadır.

##### 8.6.2.5.2. Topikal kortikosteroidler

Hiçbir veri veya çalışma tedavi protokolünde topikal steroidler için bir rol önermemiştir, ancak ilk cerrahi girişimden önce İKS'nin sıklıkla perioperatif bakımın bir parçası olarak verildiği bilinmektedir.

##### 8.6.2.5.3. Alerjen immünoterapisi (mantar veya diğer)

İmmünoterapi, mantar topu tedavisinde yer almaz ve kullanımı hiçbir çalışmada incelenmemiştir. Ayrıca inhalan alerjisinin sinüs mantar toplarının etiolojisinde rol oynadığı düşünülmemektedir.

##### 8.6.2.5.4. Antifungaller - topikal veya sistemik

Mantar topunun ilerleyen dönemde invaziv fungal enfeksiyon tanısı konulabilecek hastalarda gelişebileceği kabul edilse de, bu dönüşümde en önemli tahmin faktörü, görüldüğü kadarıyla konağın immün sistemidir.<sup>203</sup> İnvazyon bulgusu olmayan hastalarda antifungallerin kullanımını destekleyen kontrollü bir çalışma yoktur.

##### 8.6.2.5.5. Diğer medikal girişimler

Sinüs mantar topunun perioperatif bakımında nazal irrigasyonlar, antibiyotikler ve intranasal kortikosteroidlerin birlikte kullanımı bildirilmiştir, ancak bunların kullanımını destekleyen yayınlanmış veri yoktur.

##### 8.6.2.5.6. Cerrahi

Cerrahi, mantar topu tedavisinin temel taşıdır. Çoğu yazar basit bir antrostomi önermektedir ve çoğu çalışmanın takip süresi kısadır. Bununla birlikte, daha uzun takip süresi iki çalışmada mantar topu rekürrens oranı %4 ve %3,2 olarak bildirilmiştir.<sup>207,230</sup> Ayrıca bazı yazarlar, basit bir antrostomi ile tedavi sonrası mantar topu hastalarının %50'sinde inflamasyonun devam ettiğini ve %14'ünde rezidüel hastalık kaldığını bildirmiştir, ancak antrastomi ile inferior meatal pencere birleştirildiğinde, postoperatif dönemde rezidüel hastalık veya inflamasyon kalmamıştır.<sup>231</sup>

Cerrahi sonrası mukostazla birlikte persistan sinüs kavitesi disfonksiyonu hastaların %18 gibi yüksek bir oranında bildirilmiştir,<sup>217</sup> bazı yazarlar, özellikle yetersiz fonksiyon kuşkusu varsa, özellikle küçük, kontrakte maksiller sinüsü olan hastalarda medial maksillektomi önermiştir.<sup>232</sup> Bazı çalışmalarda alerji ve polip varlığının cerrahi sonrası kötü prognostik faktörler olduğu öne sürülmektedir,<sup>233</sup> ancak bu çalışmalarda tedavi edilen gerçek hastalıklar açısından bazı belirsizlikler vardır.

### 8.6.3. İnvaziv fungal rinosinüzit

#### 8.6.3.1. Terminoloji

İnvaziv fungal rinosinüzit, hemen hemen sadece bağışıklığı baskılanmış hastalarda görülen bir hastalıktır ve klasik damar invazyonu veya diğer infiltratif paternleri gösteren mantar hiflerinin mukozaya dokusunun 'içinde' görülebildiği herhangi bir durum olarak tanımlanır.<sup>234</sup> Başlangıçta granüloamatöz, kronik ve fulminan gibi çeşitli invaziv hastalık formları tanımlanmışsa da, bunların hepsi mantarlara karşı bağışıklığı zayıflamış bir konağın reaksiyonunu temsil eder.<sup>220</sup> Hastalığın kronikliğindeki değişiklik nedeniyle bazı yazarlar, akut (dört haftadan kısa) veya kronik (dört haftadan uzun) olarak sınıflama yapmaktadır.<sup>235</sup> Bu farkları mantar tipi ve konağın bağışıklığının baskılanma derecesi yaratabilir, ve bu nedenle sınıflandırmada hepsi "invaziv fungal rinosinüzitin formlarıdır.

*İnvaziv fungal rinosinüzit hemen hemen sadece bağışıklığı baskılanmış hastalarda görülen bir hastalıktır ve mantar hiflerinin mukozal doku 'içinde' görülebildiği herhangi bir durum olarak tanımlanır.*

#### 8.6.3.2. Epidemiyoloji ve predispozan faktörler

800'den fazla invaziv rinosinüzit hastasında görülen immüno-supresyonun %90'ından diyabet (%50) ve hematolojik malignite (%40) sorumludur.<sup>236</sup> Nötropeni sıklıkla en önemli risk faktörü olarak kabul edilse de, HIV/AIDS, aşırı demir yükü, protein-enerji malnutrisyonu veya azol profilaksisi alan hastalar da risk altındadır.<sup>237</sup> İmmüno-supresyon olmayan hastalarda invaziv hastalık bildirilmiş olsa da<sup>238,239</sup> bu çalışmalar ya çok eski ya da immüno-supresyon durumunun doğru değerlendirilmesi için gerekli sayıda hastanın hayatta kalmadığı çalışmalardır. Sağlıklı kişilerde kronik invaziv granüloamatöz rinosinüzitin bir alt tipi tanımlanmıştır. Bu tür vakalar sıklıkla ileri yaşta hastalarda bildirilmektedir,<sup>240,241</sup> ancak Hindistan'da<sup>242-244</sup> daha sık görülmektedir. İmmun sistemi sağlam bireylerde invaziv hastalık görülse de, olasılıkla sık değildir.

#### 8.6.3.3. Patofizyoloji

İnvaziv fungal rinosinüzit, mantar hiflerinin mukozal doku içinde görüldüğü ve klasik damar invazyonu veya diğer infiltratif paternleri gösteren herhangi bir durumdur. En sık etken patojenler *Zygomycetes* (*Rhizopus*, *Mucor*, *Rhizomucor*) ve *Aspergillus* türleridir. *Zygomycota* filumu, *Zygomycetes* sınıfı ve *Mucorales* takımının bir parçasıdır ve bu nedenle zaman zaman 'mukormikoz'

terimi kullanılır. Hastalık süreci, fungal hiflerin damar invazyonu (damar duvarları ve vasküler lümen içindeki mantar), takip eden tromboz ve mukozal enfarktüs ve sonrasında doku nekrozu ile karakterizedir. İmmünokompetan bireylerde diffüz fibrozis ve sınırlı sayıda mantar elementi içeren submukozal granüloamatöz inflamasyon tanımlanmışsa da, bu Hindistan'la sınırlıdır.<sup>243</sup> *Aspergillus* türlerinin genişlikleri eşittir ve genellikle 45 derecede dallandıkları tarif edilen ve keskin bir şekilde dallanan septalı (dikotom) hifleri vardır, *Zygomycetes*'in hifleri ise septalı değildir ve geniş açıyla dallanır.

#### 8.6.3.4. Tanı ve ayırıcı tanı

İnvaziv mantar hastalığının herhangi bir formu için en önemli iki tanı kriteri şunlardır:<sup>220</sup>

1. Radyolojik görüntülemeyle doğrulanmış rinosinüzit varlığı (bu minimum olabilir) veya doku destrüksiyonu<sup>245,246</sup> ve
2. Sinüs mukozası, submukoza, kan damarları veya kemik içindeki hiflerin histopatolojik olarak gösterilmesi

İnvaziv mantar hastalığı için patognomonik bir semptom yoktur, ancak hastaların %50-65'inde en sık yüz ağrısı, yüzde şişme, burun tıkanıklığı ve ateş görülür.<sup>236,247</sup> Daha sonra hızla yüz veya damakta hissizlik, oftalmopleji (%51) ve/veya beyin tutulumu gelişebilir. Nekrozun endoskopik görünümü tanı koydurucu bir bulgudur. Orta konka tutulumu klasik olarak mevcuttur, çünkü burada aeroalerjen birikiminin meydana geldiği düşünülmektedir, ayrıca damak, alt konka ve lateral duvar nekrozu da tanımlanmıştır.<sup>248</sup> Endoskopi, radyolojik değişikliklerin minimum düzeyde olduğu koşullarda gereklidir.

Endoskopik olarak nekroz görülmesi tanı için patognomonik bulgudur. Radyolojide tek taraflı hastalık tipiktir.<sup>247,248</sup> Manyetik rezonans görüntüleme kontrast tutulumunda azalma (%86), invaziv mantar hastalığının saptanmasında bilgisayarlı tomografiden (%69) daha duyarlıdır.<sup>249</sup> İnvaziv hastalığı tanımlamak için cerrahi sırasında frozen incelemesi<sup>250, 251</sup> ve in situ hibridizasyon tekniği kullanılmıştır.<sup>252</sup>

İnvaziv aspergillozis için PCR (serumda veya tam kanda) ve/veya galaktomannan bakılması tanıda yararlı olabilir. *Aspergillus* için hem PCR hem de galaktomannan negatif olduğunda, negatif prediktif değer %100 ve her iki test pozitif olduğunda pozitif prediktif değer %88'dir.<sup>253</sup> Galaktomannan ve (1,3)-beta-D-glukan, *Aspergillus* hücre duvarının bileşenleridir ve bu nedenle invaziv *Aspergilloz* tanısının doğrulanmasında yardımcı tetkiklerdir. Galaktomannan ve (1,3)-beta-D-glukanın her biri, vücudun herhangi bir yerindeki invaziv aspergillozun tespitinde yaklaşık %80 duyarlılığa ve özgüllüğe sahiptir.<sup>253</sup>

#### 8.6.3.5. Tedavi

Çalışmalarda tutarlı olarak bildirilen üç ana prensip şunlardır:

1. Sistemik antifungal tedavi başlanmalıdır.
2. Nekrotik sinonazal dokunun debridmanı için hastalara en azından endoskopik cerrahi debridman yapılmalıdır.
3. Mümkün olduğunda hastaların altta yatan immüno-supresyon durumu azaltılmalıdır.

52 çalışma içeren büyük bir sistematik derlemede yer alan 807 hastanın 398'inde prognostik faktör analizi yapılmıştır. Yaklaşık %50 genel sağkalım oranı bildirilmiş ve şu faktörler kötü prognozla ilişkilendirilmiştir: İleri yaş, aplastik anemi (%20), böbrek/karaciğer yetmezliği (%24), intrakraniyal ve kavernoöz sinüs yayılımı (%25) ve nötropeni (%29). Diyabeti olan (%50), lipozomal amfoterisin B (%60) alan veya açık (%54) veya endoskopik sinüs cerrahisi (ESC) (%64) uygulanan hastalarda sağkalım daha yüksek bildirilmiştir.<sup>236</sup> Bununla birlikte, invaziv fungal rinosinüzit hastalarında %50-60 sağkalımla, son 20 yılda sağkalım ve sonuçlar görece stabil kalmıştır.<sup>236,254</sup>

### *Hastalara, nekrotik sinonazal dokunun debridmanı için en azından endoskopik cerrahi yapılmalıdır*

Daha kötü sağkalımla ilişkili prognostik faktörler şunlardır: Hematolojik malignite (tehlike oranı [HR]=3,7); kemoterapi (HR=2,3); kemik iliği nakli (HR=2,5) ve atipik mantarlarla enfeksiyon (HR=3,1). Tek değişkenli analizde daha iyi sağkalım, yüksek A1c (HR=0,7) ve cerrahi debridman (HR=0,1) ile ilişkili izlendi. Hematolojik malignitesi ve invaziv fungal rinosinüziti olan hastaların üçte birinde tanı anında mutlak nötrofil sayısı >1000 idi.<sup>247</sup> Mutlak nötrofil sayısının prognostik bir faktör olarak rolü hala tartışılmaktadır.<sup>247,255</sup>

#### 8.6.3.5.1. Oral kortikosteroidler

İnvaziv mantar hastalığında olası ek immüno-supresif etkileri nedeniyle oral kortikosteroidlerden genellikle kaçınılır. Bununla birlikte kortikosteroidler, orbital veya serebral tutulumla ilişkili ödemi azaltma ihtiyacına göre kar/zarar oranı dengelenerek kullanılabilir.

#### 8.6.3.5.2. Topikal kortikosteroidler

Topikal kortikosteroidler, invaziv fungal rinosinüzit tedavisinde yer almaz ve tedavide kullanımını inceleyen hiçbir çalışma yoktur.

#### 8.6.3.5.3. Alerjen immünoterapisi (mantar veya diğer)

İmmünoterapi, invaziv fungal rinosinüzit tedavisinde yer almaz ve tedavide kullanımını inceleyen hiçbir çalışma yoktur.

#### 8.6.3.5.4. Antifungaller - topikal veya sistemik

İnvaziv fungal rinosinüzit hastalarında tutulan dokunun cerrahi debridmanı gerekmele birlikte, invaziv fungal rinosinüzit tedavisinde medikal tedavi kritik öneme sahiptir. Amfoterisin ve lipozomal versiyon sağkalım için pozitif prediktif değere sahiptir. Ayrıca tedaviye başlama zamanının da sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>236</sup> Aspergillus türleri için vorikonazol, amfoterisine göre daha etkili olabilir<sup>256</sup> ve tedavide önerilmektedir.<sup>257</sup> Daha yeni azollerin, invaziv aspergilloz üzerine yapılan çalışmalarda daha iyi biyoyararlanım ve daha az toksisiteye sahip olduğu gösterilmiştir.<sup>258</sup> Amfoterisin B'nin transkutan retrobulbar enjeksiyon şeklinde kullanımı bildirilmiş ve Kalin ve ark. kullanımı belgeleyen altı vakayı özetlemiştir.<sup>259</sup> Enjekte edilen amfoterisin miktarı günlük ila haftalık bazda 1-3,5 mg/ml aralığında değişen konsantrasyonlarda, 1-1.5 ml arasındadır. İki hasta mantar

enfeksiyonu ile doğrudan ilişkili olmayan nedenlerle hayatını kaybetmiş, ancak görme keskinliği tüm vakalarda stabilize edilmiş veya düzelmiştir.

Sonuçlar	Düzye
Sistemik antifungal tedaviler, invaziv mantar hastalığı tedavisinin önemli bir parçasıdır	1c
Amfoterisin B'nin transkutan retrobulbar enjeksiyonu, invaziv fungal rinosinüzitin orbital tutulumunda faydalı olabilir	4

#### 8.6.3.5.5. Diğer tıbbi girişimler

İmmün sistem stimülasyonuna yönelik tedavilerle ilgili literatürde çeşitli bilgiler mevcuttur ve çok değişkenli analizlerde bir ayda mortalitede %70 azalmayla ilişkilendirilmiştir.<sup>247</sup> Hiperbarik oksijen bazı kanıtlarla diyabetik hastalarda kullanılmıştır,<sup>260,261</sup> ve demir şelasyon ajanlarının kullanımıyla ilgili (desferozin) bazı kanıtlar vardır.<sup>262</sup> Bu çalışmalar, invaziv yumuşak doku mantar hastalığı olan bir hasta popülasyonundaki invaziv fungal rinosinüziti içermektedir.

#### 8.6.3.5.6. Cerrahi

Bir çok çalışmada ESC'nin sağkalım için bağımsız bir pozitif prognostik faktör olduğu gösterilmiştir.<sup>236,247,248,263</sup>

Cerrahi rezeksiyonun boyutu büyük ölçüde ameliyat öncesi görüntüleme ve cerrahi sırasındaki doku görünümüyle belirlenmektedir. Cerrahi debridmana rehberlik etmek için intraoperatif frozen inceleme kullanılmaktadır. Frozen inceleme, invaziv hastalık için mükemmel bir PPV'ye (%100) sahip olmasına rağmen, NPV %70'tir; bu nedenle negatif bir sonuç net bir marjini garanti etmez.<sup>250,264</sup>

Ameliyatın zamanlaması antifungal tedavinin başlatılmasından daha az önemlidir,<sup>265</sup> ancak ameliyatın tanıdan sonra 30 günden fazla gecikmesi, daha kötü bir sonuç açısından tahmin faktörüdür.

#### Orbita tedavisi

Tanı sırasında hastaların %50-60'ında orbital tutulum mevcuttur.<sup>234,236</sup> Orbital tutulumu olan 15 hastada sağkalım sinüsle sınırlı hastalığı olan hastalarla benzer bulunmuş, bu hastalardan sadece birine eksenterasyon yapılmıştır.<sup>263</sup> Orbital mukormikozlu 224 hastanın meta-analizi yapılmış ve 38,6°C'nin (101,5 8F) üzerinde ateşi olan hastalar dışında, orbital eksenterasyonun sağkalıma faydası olmadığı bildirilmiştir.<sup>266</sup> Benzer şekilde Turner ve ark. orbitayı cerrahi olarak çıkarma ve sağkalım açısından benzer bir sonuç bulmuştur,<sup>236</sup> ancak her iki çalışmanın yazarları, şiddetli orbital hastalığı olan hastalara orbitanın cerrahi olarak çıkarılması önerilmişken, sınırlı hastalık konservatif olarak tedavi edildiği için, bu sonuçların değerlendirilmesindeki yanlılığı kabul etmektedir.

Transkutan amfoterisin enjeksiyonu daha önce tarif edildiği gibi alternatif bir tedavi seçeneğidir. Dikkat çeken, sadece orbital tutulumu olan hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, 14 hastanın sadece orbital rezeksiyon yapılan ikisi hayatta kalmıştır.<sup>238</sup> Dokuda devam eden kontrast artışı enfekte dokunun bir belirteçidir ve bu nedenle birçok hekim, görüntüleme hala kontrast artışı gördüğünde konservatif tedavi önermektedir.

Sonuç	Düzye
Cerrahi debridman invaziv fungal rinosinüzit tedavisinin önemli bir parçasıdır	3a

## 8.6.4. Alerjik fungal rinosinüzit (AFRS)

### 8.6.4.1. Terminoloji

Alerjik fungal rinosinüzit (AFRS), sinüslerde invaziv olmayan mantar hifleri ve mantarlara karşı Tip I hipersensitivite reaksiyonuyla gelişen, ve eozinofilik müsin varlığıyla karakterize bir polipoid kronik rinosinüzit alt tipidir. Başlangıçta Safirstein<sup>267</sup> ve Katzenstein<sup>268</sup> tarafından tanımlanmıştır, ancak AFRS'nin çok yaygın olmadığı dünyanın bazı bölgelerinde çalışan bazı klinisyenler, bu durumun gerçekten ayrı bir klinik antite mi yoksa eozinofilik KRS'nin veya NP'li KRS'nin bir parçası mı olduğunu sorgulamıştır. AFRS'nin tanımı ve NP'li KRS'nin ayrı bir klinik fenotipi olup olmadığı konusunda bazı tartışmalar olmasına rağmen, çoğu terminoloji grubu bunu özgün ve ayrı bir fenotip olarak tanımlamaktadır.<sup>269,270</sup> Bent ve Kuhn, orijinal tanımlarında IgE duyarlılığını dahil edilme kriteri olarak almıştır.<sup>271</sup> AFRS, çoğunlukla, sinüs mukozasında biriken mantar antijenlerine yönelik bir IgE aracılı mukozal aşırı duyarlılık reaksiyonu olarak kabul edilir.<sup>272</sup> EPOS yönlendirme grubu, 'eozinofilik fungal rinosinüzit' teriminin fungal rinosinüsitler için daha iyi bir kapsayıcı terim olup olmadığını tartışmış, ancak tüm vakalarda mantarlara karşı alerjik reaksiyon olduğuna dair kanıt bulunmamasına rağmen 'alerjik fungal rinosinüzit'in yaygın kullanımdan dolayı, temel terim olarak kalması gerektiği kabul edilmiştir.

*Alerjik fungal rinosinüzit (AFRS), eozinofilik müsin varlığı ve sinüslerde invaziv olmayan mantar hifleri bulunması, ve mantarlara karşı Tip I hipersensitivite reaksiyonu ile karakterize bir polipoid kronik rinosinüzit alt tipidir.*

### 8.6.4.2. Epidemiyoloji ve predispozan faktörler

AFRS, KRS vakalarının yaklaşık %5-10'unu oluşturur.<sup>273,274</sup> AFRS, diğer KRS formlarına göre daha genç yaşta başlar ve kadınlarda daha fazla görülür.<sup>275</sup> AFRS ayrıca daha düşük bir sosyoekonomik düzey, Afro-Amerikalı olmak (Kuzey Amerika'da) ve kıyıya yakın daha sıcak iklimlerde yaşamakla da ilişkilidir.<sup>276,277</sup> Atopi, AFRS'li hastaları tanımlayan bir özelliktir ve alerjik rinit ve çocukluk çağında başlayan astım gibi eş zamanlı alerjik hastalıklar bu grupta daha sıktır.

### 8.6.4.3. Patofizyoloji

AFRS için tanımlayıcı patofizyoloji, müsin içinde kolonize olmuş noninvaziv mantara karşı oluşan hipersensitivite reaksiyonudur.<sup>278</sup> NP'li KRS'de fungal hipersensitivite mevcut olabilmekle birlikte, AFRS'yi NP'li KRS'de benzersiz bir fenotip olarak tanımlayan AFRS<sup>273,274</sup> çalışmalarında tipik olarak IgE düzeyleri daha yüksektir (Tablo 8.6.1.).

### 8.6.4.4. Tanı ve ayırıcı tanı

İdeal olan, AFRS tanısı için orijinal Bent-Kuhn tanı ölçütlerindeki majör kriterlerin beşinin de bulunmasıdır, çünkü beş kriterden üçü NP'li KRS'lerin çoğunda bulunur.

Bu majör kriterler şunlardır:<sup>271</sup>

1. Nazal polipozis;
2. Boyamada mantarın gösterilmesi;
3. Sinüs dokusunda fungal invazyon olmaksızın eozinofilik müsin bulunması;
4. Mantarlara karşı Tip I hipersensitivite
5. BT'de fark yumuşak doku dansiteleri ve unilateralite, veya anatomik olarak münferit sinüs tutulumu ile karakteristik radyolojik bulgular

Minör kriterler arasında DeShazo'nun önceki kriterlerinin yanı sıra, kemik erozyonu, Charcot Leyden Kristalleri, tek taraflı hastalık, periferik eozinofili, pozitif mantar kültürü bulunur.<sup>279</sup>

1. Görsel veya histopatolojik olarak eozinofilden zengin alerjik müsinin gösterilmesi<sup>280</sup>
2. Cerrahi sırasında sinüsten pozitif mantar boyanması veya kültürü
3. İmmün yetmezlik veya diyabetin olmaması

Tablo 8.6.1. AFRS'yi daha geniş bir eKRS veya NP'li KRS grubuyla karşılaştırmaktadır. Klinik olarak, tek taraflı hastalığı olan daha genç alerjik hasta ve tipik alerjik "fıstık ezmesi benzeri" müsin klasiktir ve bu müsin, eozinofilik KRS ile sıklıkla ilişkilendirilen "sakız" müsininden farklıdır.<sup>281,282</sup>

Bilgisayarlı tomografide, pake tarzında yoğun hiperdensiteler ve sinüs duvarlarında ekspansiyon ve kemik erozyonu görülür. Bu görüntü, mantar organizmaları tarafından biriktirilen çeşitli metallerin (demir, magnezyum ve manganez) yanı sıra müsinin düşük su ve yüksek protein içeriğinin kombinasyonu nedeniyle oluşur.<sup>283</sup> Manyetik rezonans görüntüleme hem T1 hem de T2 dizilerinde sinyal boşlukları meydana gelir. Alerjik müsindeki yüksek protein ve düşük serbest su içeriği ile birlikte kalsiyum, hava, ve demir, magnezyum ve manganez gibi paramanyetik metallerin varlığı bu klasik paterni oluşturur,<sup>283</sup> ve daha önce öne sürüldüğü gibi ferromanyetik olmayan elementlere bağlı değildir.<sup>284</sup>

AFRS şu tanımlayıcı özelliklere sahiptir: 1) Mantarlar asla sinüs mukozasına invazyon yapmaz, ve 2) AFRS'de müsin, mantar topu enfeksiyonunda görüldüğü gibi fungal elementlerin basit bir şekilde aşırı büyümesi değil, mantarlara karşı alerjik bir aşırı duyarlılık reaksiyonunun ürünüdür.

### 8.6.4.5. Tedavi

Klasik KRS tedavisinden farklı olarak, AFRS tedavisinin temeli cerrahidir. AFRS ile ilgili literatürdeki klinik çalışmaların büyük çoğunluğu tek başına medikal tedavinin semptomları hafifletmede genellikle etkisiz olduğunu, ve cerrahi müdahalenin tek başına veya medikal tedaviyle kombinasyon halinde klinik sonuçlarda iyileşmeye yol açtığını göstermektedir. AFRS tedavisi neredeyse her zaman tutulan sinüslerin cerrahi debridmanını

gerektirir, böylece AFRS'ye yol açan antijenik stimülasyon ortadan kaldırılmış olur, ayrıca kontrol muayeneleri, klinik debridman ve topikal ilaçların uygulanması için daha geniş bir erişim sağlar. Oral kortikosteroidler ameliyattan sonra rekürrensi azaltır, ancak topikal ve oral antifungal ajanlar da dahil olmak üzere diğer yardımcı farmakolojik ajanların etkinliklerine ilişkin daha az veri vardır.

AFRS için tedavi seçeneklerine ilişkin bildirilerin çoğu, NP'li KRS hastalarıyla ilgili daha büyük serilerle birleştirilmiş ve bu konu bu dokümanın başka bir bölümünde ele alınmıştır. Bu nedenle, tüm NP'li KRS popülasyonunun aksine, AFRS popülasyonunda değişken etkiler olup olmadığını anlamak zordur. Genel olarak medikal tedaviler, oral ve topikal steroidler, oral ve topikal antifungaller, immünoterapi ve diğerleri olarak ele alınmıştır. En hafif AFRS vakaları hariç vakaların tümünde, cerrahi müdahale olmadan tek başına medikal tedavinin uzun vadede etkili olmadığı, bu nedenle medikal tedavileri inceleyen etkinlik çalışmalarının çoğunun postoperatif dönemde yapıldığı düşünülmektedir.

Tek başına medikal tedavi genellikle semptomları hafifletmede etkisizdir ve tek başına veya medikal tedaviyle kombinasyon

halinde cerrahi girişim, klinik sonuçların iyileşmesinde daha etkili olmaktadır.

#### 8.6.4.5.1. Oral kortikosteroidler

AFRS hastalarına özgü oral kortikosteroid çalışmaları genellikle yararın gösterildiği postoperatif koşullarda gerçekleştirilmiştir. Birkaç kontrollü çalışma vardır (Tablo 8.6.2.). Postoperatif oral steroidlerin etkinliğini ve yan etkileri inceleyen 24 AFRS hastasının dahil olduğu randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, hastalara ameliyattan iki hafta sonra oral prednizolon (günde 50 mg x 6 hafta, ve sonrasında 6 hafta azalan dozlarda) ya da plasebo verilmiştir.<sup>285</sup> Tüm hastalara 12 hafta boyunca flutikazon burun spreyi ve oral itrakonazol verildi. 12 haftalık takipte, kortikosteroid grubundaki 12 hastanın tümü asemptomatikken, bu sayı plasebo grubunda 1 olarak belirlenmiştir. Kortikosteroid grubundaki 12 hastanın hepsinde bir miktar kilo artışı, beşinde Cushingoid özellikler ve birinde steroid kaynaklı diabetes mellitus gelişmiştir.

Tablo 8.6.1. AFRS'yi NP'li KRS'de kendine özgü bir fenotip olarak tanımlayan çalışmalar.

	AFRS	NP'li KRS	Kaynak
Demografik	Daha sıcak kıyı iklimleri Genç Kadınlarda fazla	CCAD olmadığı sürece daha yaşlı başlangıç	Lu-Myers ve ark. 2015 <sup>275</sup> Miller ve ark. 2014 <sup>277</sup> Wise ve ark. 2008 <sup>276</sup> Ferguson ve ark. 2000 <sup>484</sup>
Komorbiter	AR Astım (daha az)	Yetişkin başlangıçlı astım, daha şiddetli	Manning ve ark. 1998 <sup>485</sup>
İlişkili ABPA	Sık değil	Nadir	Shah ve ark. 2001 <sup>486</sup>
Sekresyonlar	"Fıstık ezmesi" müsin	"Sakız" müsin	
Lund Mackay Skorları	Çok yüksek	Yüksek	
BT değişiklikleri	Hiper atenuasyon Tek taraflı	Kemik erozyonu olasılığı daha düşük	Ghegan ve ark. 2006 <sup>487</sup>
Fungal kolonizasyon	Kolayca belirlenebilir Aspergillus türleri en yaygın (diğerleri şunları içerir: Bipolaris, Curvularia)	Alternaria ve Cladosporium türleri	Granville ve ark. 2004 <sup>488</sup> Ferguson ve ark. 2000 <sup>484</sup>
İmmün durum	Atopik	Alerjen duyarlılığı normal popülasyona yakın	
Fungal duyarlılık	Birden fazla mantar Mantarlara karşı IgG daha sık Daha fazla mantara spesifik IgE	Daha az sık	Hutcheson ve ark. 2010 <sup>489</sup> Stewart ve ark. 2002 <sup>490</sup>
İmmünohistokimya	Dokularda bulunan mantara spesifik IgE	Mukozada IgE güçlükle seçilir	Collins ve ark. 2004 <sup>491</sup> Pratt ve ark. 2010 <sup>492</sup>
Serum IgE	Daha yüksek (500 IU/mL)	Değişken	Hutcheson ve ark. 2010 <sup>489</sup> Bakhshaeve ve ark. 2014 <sup>274</sup> Telmesani ve ark. 2009 <sup>493</sup>
<i>S. aureus</i> ko-enfeksiyonu	Yüksek (500 IU/mL)	Daha az sık	Clark ve ark. 2013 <sup>494</sup> Dutre ve ark. 2013 <sup>495</sup>
T hücresi yanıtları	Sadece CD4+	Hem CD4+ hem de CD8+	Pant ve ark. 2014 <sup>496</sup>
Gen ekspresyonu	Katepsin B, sialiltransferaz 1, GM2 gangliosid aktivatör proteini, ve S100 kalsiyum bağlayıcı protein eksikliği	Geniş aktivasyon	Orlandi ve ark. 2007 <sup>497</sup>
Serum proteomikleri	Spektrometri %84 duyarlılık ve %90 özgüllükle AFRS'li hastaları NP'li KRS'den ayırabilir	Geniş	Das ve ark. 2008 <sup>498</sup>
HLA-MHC sınıf II ilişkileri	HLA-DQB1*03 sık	Daha az sık	Schubert ve ark. 2004 <sup>499</sup>



En iyi kör yöntemli olmayan randomize çalışma olarak tarif edilen çalışmada, Prasad ve ark. opere edilmiş 30 AFRS hastasında altı aylık postoperatif kortikosteroid tedavisi (prednizolon, ameliyat öncesi bir hafta boyunca 1 mg/kg/gün ve dört hafta boyunca 0,5 mg/kg/gün, sonraki dört hafta boyunca oral prednizolon 0,4 mg/kg/gün, sonraki iki ay için 0,2 mg/kg/gün ve son iki ay 0,1 mg/kg/gün olacak şekilde azaltarak) ile, azalan dozlarda iki aylık tedaviyi (prednizolon, ameliyat öncesi bir hafta boyunca 1 mg/kg/gün ve ameliyat sonrası dört hafta boyunca 0,5 mg/kg/gün) karşılaştırmıştır. Bu çalışma ile tedavi grubunda altı aylık rekürrens ve ileri cerrahi gereksiniminin daha az olduğu sonucu ortaya konmuştur (%10'a karşı %30).<sup>286</sup> Rekürrens önlenmesi için kombine olasılık oranı için Şekil 8.6.2'ye bakınız.

İkram ve ark.'nın retrospektif bir kohort çalışmasında, standart topikal kortikosteroid rejimiyle birlikte postoperatif kortikosteroid tedavisi alan ve almayan AFRS hastalarının iki yıllık takip sonuçlarında, rekürrens oranları %15,2'ye karşı %50 olarak belirlenmiştir.<sup>287</sup> Kinsella ve ark. tedavi edilen 25 ve rekürren hastalığı olan sekiz hastada benzer bir bulgu bildirmiş, hiçbir postoperatif kortikosteroid ile tedavi edilmemiştir.<sup>288</sup> Schubert ve ark. 67 AFRS hastasından oluşan bir vaka serisinde en az iki aylık postoperatif kortikosteroid rejimi kullanmış ve tedaviyi kullananlarda 12 aya kadar fayda görülmüştür. Oral kortikosteroid

kullanan hastalarda rekürrens oranları düşmüş ve revizyon cerrahi ihtiyacına kadar geçen süre uzamıştır.<sup>289</sup>

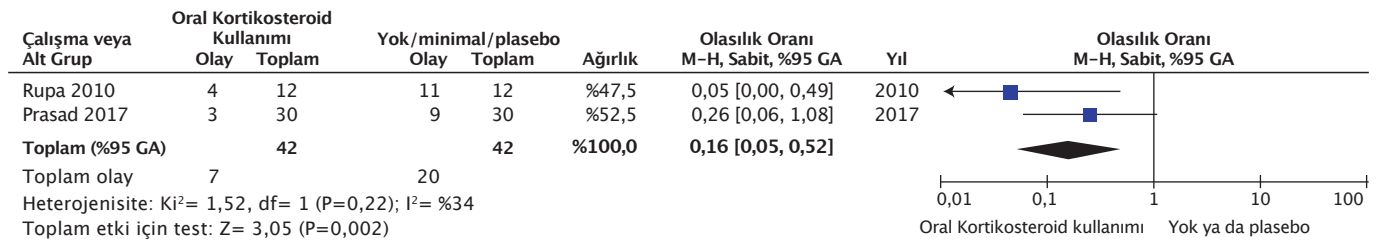
Landsberg ve ark. cerrahi öncesi 10 gün boyunca preoperatif 1 mg/kg'lık kortikosteroid tedavisinin AFRS'de, NP'Lİ KRS hastalarına kıyasla daha çarpıcı bir etkiye sahip olduğunu ve ameliyat sırasında AFRS grubunda mukozanın neredeyse normalleştiğini ve bilgisayarlı tomografi sonuçlarında da benzer bir düzelme olduğunu göstermiştir.<sup>290</sup> Benzer şekilde Woodworth ve ark. eKRS ve kontrol hastalarına kıyasla üç hafta boyunca postoperatif kortikosteroid verilen AFRS hastalarında anlamlı bir düzelme olduğunu göstermiştir.<sup>291</sup> Oldukça değişken doz ve süre içeren protokollerle bir dizi plasebo kontrollü olmayan vaka serisi rapor edilmiş, ancak genellikle hepsinde postoperatif oral kortikosteroid kullanımının olumlu etkisi bildirilmiştir.<sup>272,292</sup>

Sonuçlar	Düzye
Ameliyat öncesi sistemik kortikosteroidlerin AFRS mukoza inflamasyonunu ve radyolojik skorları azaltması muhtemeldir	2b
Ameliyat sonrası sistemik kortikosteroidler AFRS'de kısa dönem sonuçları iyileştirir	1b
Ameliyat sonrası sistemik kortikosteroidin AFRS'de uzun dönem rekürrensi azaltması muhtemeldir	2b

Tablo 8.6.2. AFRS'li hastaların tedavisinde sistemik kortikosteroidler.

Çalışma	Yöntemler	Katılımcılar	Girişimler	Bulgular	Sonuçlar
Prasad ve ark. 2017 <sup>286</sup>	RKÇ	60 AFRS, cerrahi sonrası	• 6 aylık ameliyat sonrası kortikosteroid kullanımı (preoperatif 1 hafta boyunca prednizolon, 1 mg/kg/gün, ve 4 hafta boyunca 0,5 mg/kg/gün, sonraki 4 hafta boyunca 0,4 mg/kg/gün prednizolon, sonraki 2 ayda 0,2 mg/kg/güne azaltılarak ve son 2 ayda 0,1 mg/kg/güne azaltılarak) • 2 ayda azaltma (prednizolon, ameliyat öncesi 1 hafta boyunca 1 mg/kg/gün ve ameliyat sonrası 4 hafta boyunca 0,5 mg/kg/gün)	• Rekürrens	• 6 aylık kortikosteroid kullanımı daha az rekürrens ile ilişkili
Rupa ve ark. 2010 <sup>285</sup>	RKÇ	24 AFRS, cerrahi sonrası	• Oral prednizolon (günde 50 mg x 6 hafta, daha sonra 6 hafta azalan dozlar) • Plasebo • Her iki grup da oral olarak itrakonazol ve İKS kullanmıştır	• 6. ve 12. haftada semptom skorları • Endoskopik skorlar • Yan etki	Kortikosteroid grubu plaseboya göre anlamlı ölçüde iyileşmiştir.
Ikram ve ark. 2007 <sup>287</sup>	Retrospektif kohort	63 AFRS, cerrahi sonrası	• Postoperatif kortikosteroid (n=30) • Postoperatif kortikosteroid kullanılmamış (n=33)	• Rekürrens (cerrahi sonrası 2. yılda)	• %15,2'ye karşı %50 oranlı düşük rekürrens ile postoperatif kortikosteroid kullanımını destekler

Şekil 8.6.2 Oral kortikosteroidlerin AFRS'de rekürrens önlenmesindeki etkisinin Forest plot grafiği.



#### 8.6.4.5.2 Topikal kortikosteroidler

AFRS hastaları, intranasal kortikosteroidlerle ilgili diğer çalışmaların "eKRS veya NP'li KRS" alt gruplarına, intranasal kortikosteroidlerin yararlı, güvenli ve iyi tolere edildiği konusunda genel bir fikir birliğiyle dahil edilmiştir.<sup>293</sup> Özel bir AFRS popülasyonunda İKS'yi değerlendiren birkaç çalışma mevcuttur. AFRS hastalarında, tek başına cerrahiyle cerrahi ile kombine postoperatif oral ve topikal steroid tedavisi alan hastaların incelendiği vaka-kontrol çalışmasında, iki yıllık takipte sadece cerrahi uygulanan hastalarda rekürrens oranı %50, kombine tedavi uygulananlarda ise %15 olarak gösterilmiştir.<sup>287</sup> Düşük kaliteli fakat randomize kontrollü bir çalışmada, 34 postoperatif AFRS hastası üç gruba ayrılarak karşılaştırılmıştır: (1) itrakonazol + nazal irrigasyon (n=11); (2) topikal nazal steroid + nazal irrigasyon (n=12) ve (3) tek başına nazal irrigasyon (n=11). İKS ve sadece tuzlu su uygulanan gruplarda benzer şekilde normal mukoza gözlenmiştir (%16'ya karşı %14, p=0,22). Çalışmada kullanılan topikal steroid tipi tanımlanmamıştır ve hem çalışma yeterli güce sahip değildir, hem de eksik rapor veya analiz edilmiştir.<sup>294</sup>

Dai ve ark. kör yöntemli olmayan randomize kontrollü bir çalışmada, 30 AFRS hastasında nebülize budesonid ve topikal burun sprelerini karşılaştırmıştır. Nebülize budesonid, intranasal kortikosteroid spreye kıyasla rekürrensi önlemede daha etkili bulunmuştur (%26,7'ye karşı %0, p=0,03).<sup>295</sup>

Birkaç çalışma İKS kullanımına uyumsuzluğun AFRS'deki rekürrens ile ilişkili olduğunu doğrulamaktadır (Tablo 8.6.3.).<sup>286,287</sup>

Sonuçlar	Düzye
Standart olmayan İKS (nebülizasyon) basit İKS sprelerinden daha iyidir	1b
Herhangi bir türdeki İKS, AFRS'nin kontrolünde yararlı olabilir	3b

#### 8.6.4.5.3. Alerjene spesifik immünoterapi (mantar veya diğer)

Alerjene spesifik immünoterapi (ASİ) plasebo kontrollü randomize çalışma yapmaya uygundur. Bununla birlikte, AFRS'de bu tür çalışmalar yapılmamaktadır. Birkaç inceleme yapılmıştır, subkütan immünoterapi (SKIT) kısa vadede (3-4 yıl) etkili olabilir, ancak uzun vadeli etkinliği belirsizdir.<sup>296,297</sup> Tüm fungal ve fungal olmayan antijenler için yapılan immünoterapiyi konu alan büyük bir retrospektif seride, 3-4 yıllık bir SKIT kürü, tedavi kesildikten 12-26 ay sonra daha az rekürrense ilişkili olarak fayda sağlamış<sup>298,299</sup> ve immünoterapi grubunda revizyon cerrahisi ihtiyacınız azaltmıştır<sup>298,300</sup> Bununla birlikte, aynı grubun 46-138 aylık daha uzun takip süreli daha küçük bir hasta alt grubunda yapılan

sonraki bir çalışmada SKIT'nin herhangi bir faydası gösterilememiş, SKIT hastalarının %60'ında normal mukoza veya endoskopide sadece hafif ödemi varken, SKIT uygulanmayan hastaların %100'ünde normal mukoza veya hafif ödem izlenmiştir.<sup>301</sup> Bu çalışma randomize değildir ve tedavi kollarının seçiminde açık bir yanlılık olasılığı vardır. Sublingual immünoterapiyle ilgili kontrolsüz çalışmalarda, objektif parametrelerle birlikte IgE düzeylerinde fayda gösterilmiştir.<sup>302</sup> Ne yazık ki AFRS'nin atopik doğası ve Tip 1 hipersensitivitenin işe karışması, AFRS hastalarında eş zamanlı AR ve astımın tedavisinde karışıklık oluşturur ve sonuçları gölgeler.<sup>303</sup>

Gan ve ark.'nın sistematik derlemesi, vaka kontrollü olarak yanlı sınıflandırılmasına rağmen, iki retrospektif kohort çalışması belirlemiştir. Bu çalışmalar, ameliyat sonrası AFRS hastalarının ortak popülasyonunda immünoterapi uygulanan ve uygulanmayan hastaları değerlendiriyordu<sup>293</sup> ve bu nedenle daha bir retrospektif kohort tasarımı vardı. Her iki çalışmada da faydalı olduğu sonucuna varılmıştır, ancak yukarıda bahsedilen karıştırıcı faktörler olası yanlılık olarak işlev görmüştür (Tablo 8.6.4.).

Sonuçlar	Düzye
AFRS'li atopik bireylerde hem fungal hem de fungal olmayan antijenlere karşı immünoterapinin semptomları düzeltmesi ve revizyon cerrahisini azaltması muhtemeldir.	2b

#### 8.6.4.5.4. Antifungaller - topikal veya sistemik

AFRS' de oral antifungal ajanların kullanımını desteklemek için sınırlı veri bulunmaktadır. Bazı vaka serilerinde AFRS'li hastalarda sistemik antifungal tedavilerin faydaları bildirilmiştir.<sup>292,304,305</sup> İtrakonazolün anti-inflamatuvar etkilere sahip olduğu ve bu nedenle kontrollü bir çalışma yapılması gerektiği düşünülmektedir.<sup>306</sup>

İki yeni RKÇ dikkate değerdir. Birincisi Verma ve ark.'nın 'Antifungal tedavi yok' kontrol grubu olan çalışmasıdır.<sup>307</sup> Her ne kadar yazarlar endoskopik ve radyolojik olarak inflamasyonun azaldığına dair bazı kanıtlar bulsa da, bu sadece ameliyat öncesi tedavi edilenler ve kontroller arasındaydı ve semptom sonuçları benzerdi. Rojita ve ark. tarafından yapılan diğer bir çalışmada oral kortikosteroid ve itrakonazol arasında bir fark bulunmamış ve sonuçların benzer olduğu bildirilmiştir; ancak çok düşük bir genel yanıt oranı görülmüş (<%25) ve nazal irrigasyon kullanılmamıştır.<sup>308</sup> Ameliyat sonrası semptomlar üzerindeki kombine etki, antifungal tedaviyi desteklememiştir (Şekil 8.6.3.) ve takip edilemeyenler için ayarlama yapılması da dahil olmak üzere rekürrensin önlenmesi de antifungal kullanımını desteklememiştir (Şekil 8.6.4.).

Tablo 8.6.4. AFRS hastalarının tedavisinde immünoterapi.

Çalışma	Yöntemler	Katılımcılar	Girişimler	Bulgular	Sonuçlar
Bassishis ve ark. 2001 <sup>298</sup>	Retrospektif kohort	60 AFRS, cerrahi sonrası	• Standart tedavi ile immünoterapi (n=36) • Tek başına standart tedavi (n=24) • Hem fungal hem de fungal olmayan antijenlere karşı immünoterapi (en az 12 ay)	• Revizyon cerrahisi • Klinik girişim	İT ile tedavi edilenlerde daha az revizyon cerrahisi (%11'e karşı %33) ve daha az klinik ziyaret (4,79'a karşı 3,17)
Folker ve ark. 1998 <sup>300</sup>	Retrospektif kohort	22 AFRS, cerrahi sonrası	• Standart tedavi ile immünoterapi (n=11) • Tek başına standart tedavi (n=11) • Hem fungal hem de fungal olmayan antijenlere karşı immünoterapi (ortalama 33 ay)	• Kronik Sinüzit Anketi • Kupferber dereceleri • Kortikosteroid kullanımı (oral ve topikal)	• Tüm sonuçlar İT ile tedavi edilen grupta daha iyi

Çok düşük kalitede üç RKÇ bildirilmiştir. İki aylık oral itraconazol tedavisi (günde 2 x 100 mg) verilen grup ile karşılaştırılan hiç antifungal verilmeyen grubun her ikisine de sistemik ve topikal kortikosteroid verilmiştir. Bu çalışmada antifungal tedavinin eklenmesinden çok az fayda görüldüğü gösterilmiştir. Ayrıca yazarlar 'bir fayda olabileceğini' öne sürmüş olsa da, eksik veri raporlaması ve istatistiksel analiz eksikliği

bunu desteklememektedir ve sonuçlar gruplar arasında benzer görünmektedir. Gupta ve ark.'nın benzer bir düşük kaliteli RKÇ'sinde, üç kola randomize edilen 34 postoperatif AFRS hastasıyla yapılan bir çalışmada herhangi bir fayda bulunamamıştır: 1) itraconazol + nazal duş (n=11); 2) topikal nazal steroid + nazal duş (n=12); 3) tek başına nazal duş (n=11). Yazarlar çalışmanın gücünün yeterli olmayabileceğini kabul etmektedir.<sup>294</sup>

Tablo 8.6.5. AFRS hastalarının tedavisinde oral antifungaller.

Çalışma	Yöntemler	Katılımcılar	Girişimler	Bulgular	Sonuçlar
Verma ve ark. 2017 <sup>307</sup>	RKÇ	Cerrahi sonrası değerlendirilen 100 AFRS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Preoperatif itraconazol (4 hafta) (n=25)</li> <li>• Postoperatif itraconazol (4 hafta) (n=25)</li> <li>• Antifungal tedavi ile cerrahi (n=50)</li> <li>• Tüm gruplara 1 mg/kg prednizon, 6 haftada azalan dozlarda, ve nazal duş</li> <li>• İtraconazol 200 mg (çocuklarda 5 mg/kg) günde iki kez, iki gün, ardından tedavinin geri kalan 4 haftasında günde iki kez 100 mg (çocuklarda 3 mg/kg)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Semptomlar</li> <li>• Kupferberg dereceleri</li> <li>• Radyoloji (LM skorları)</li> <li>• Hepsi 24 haftada değerlendirildi</li> </ul>	*Hem preoperatif hem postoperatif itraconazol takip döneminde SNOT, LM ve Kupferberg derecelerinde anlamlı düzelmeye neden olmakla birlikte, fark sadece antifungal almayan ve preoperatif antifungal alan grup arasında endoskopik ve radyolojik olarak görülmüş, ancak SNOT skorları benzer bulunmuştur
Rojita ve ark. 2017 <sup>308</sup>	RKÇ	60 AFRS, cerrahi sonrası	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oral kortikosteroid (1 ay boyunca prednizon 30 mg/gün) sonra 6 aya kadar İKS</li> <li>• 6 ay boyunca günde iki kez 100 mg itraconazol</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Semptomlar</li> <li>• Kupferberg dereceleri</li> <li>• Serum IgE</li> <li>• Rekürrens</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• İki grup arasında fark yok</li> <li>• Hastaların sadece %23 ve %26'sında 6. ayda mukoza normal</li> </ul>
Nikakhleng ve ark. 2015 <sup>500</sup>	RKÇ	50 AFRS, cerrahi sonrası	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Günde iki kez 100 mg itraconazol (n=25)</li> <li>• Antifungal tedavi almayan (n=25)</li> <li>• Her iki gruba da cerrahi sonrası kortikosteroid ve İKS spreyi (tanımlanmamış) verildi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rekürrens</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antifungal grupta daha yüksek rekürrens kanıtı yok (%44 ve %24), fakat istatistiksel analiz yapılmamış</li> </ul>
Khalil ve ark. 2011 <sup>309</sup>	RKÇ	50 AFRS, cerrahi sonrası	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oral itraconazol (n=10)</li> <li>• Flukonazol burun spreyi (n=10)</li> <li>• Oral itraconazol ve flukonazol burun spreyi (n=10)</li> <li>• Flukonazol nazal irigasyon (n=10)</li> <li>• Antifungal tedavi yok (n=10)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rekürrens</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oral itraconazol diğer gruplara göre daha fazla fayda göstermemiş ve kontrollerle benzer (%66,7'ye karşı %75)</li> </ul>
Gupta ve ark. 2007 <sup>294</sup>	RKÇ	34 AFRS, cerrahi sonrası	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oral itraconazol (günde iki kez 200 mg) ve nazal duş (n=11)</li> <li>• Topikal steroidler (günde iki kez budesonid 100 mg) ve nazal duş (n=12)</li> <li>• Sadece nazal duş (n=11)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kupferberg dereceleri</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gruplar arasında fark yok</li> </ul>
Kupferberg ve ark. 1997 <sup>292</sup>	Retrospektif kohort	26 AFRS, cerrahi sonrası	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tedavi yok (n=11);</li> <li>• Tek başına oral kortikosteroidler (n=10); (40 mg x 4 gün, sonra 30 mg x 4 gün, ardından ilk aya kadar günde 20 mg)</li> <li>• Oral kortikosteroidler ve oral antifungaller (tanımlanmamış) (n=2)</li> <li>• Tek başına oral antifungaller (n=3)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Semptomlar</li> <li>• Kupferberg dereceleri</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tek başına antifungal hastalarının %33'ünde fayda görülmüş, ancak kortikosteroid grupları en iyi sonucu vermiş</li> </ul>
Chan ve ark. 2008 <sup>501</sup>	Vaka serisi	32 AFRS, cerrahi sonrası ve refrakter	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 ay boyunca günde 300 mg itraconazol, azaltılan dozlarda</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Semptomlar</li> <li>• Kupferberg dereceleri</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Semptomlarda düzelme</li> <li>• Endoskopik skorlar benzer</li> </ul>
Seiberling ve ark. 2009 <sup>304</sup>	Vaka serisi	10 AFRS ve 13 AFRS (atopi yok), cerrahi sonrası	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 6 ay boyunca günde iki kez itraconazol 100 mg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Semptomlar</li> <li>• Endoskopik skorlar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Semptomlarda %83 iyileşme ve ilişkili endoskopik iyileşme</li> </ul>
Rains ve ark. 2003 <sup>305</sup>	Vaka serisi	139 AFRS, cerrahi sonrası	<ul style="list-style-type: none"> <li>• İtraconazol 1 ay 400 mg/gün, 1 ay 300 mg/gün, 1 ay 200 mg/gün veya endoskopide temiz görüne kadar</li> <li>• Tüm hastalara oral prednizon (3 gün 30 mg/gün, 3 gün 20 mg/gün, 7 gün 10 mg/gün)</li> <li>• Cerrahi sonrası ikinci haftadan itibaren İKS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rekürrens</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rekürrens açısından %50 ve daha ileri ameliyat açısından %20 düzelme</li> </ul>

Kahil ve ark. birden fazla tedavi kolundaki 50 hastada, bir 'antifungal tedavi almayan' grubu da içeren bir düşük kaliteli bir RKÇ bildirmiştir.<sup>309</sup> Bu çalışmada istatistiksel analiz yoktu ve kontrol grubu ile oral antifungal grup benzerdi ve tüm gruplar arasında en yüksek rekürrense sahipti. KRS'de antifungal tedaviyle ilgili önceki sistematik derlemelere oral antifungal (6 hafta boyunca 625 mg/gün terbinafin) değerlendiren bir çalışma dahil edilmiştir. Bu çalışmada AFRS hastaları daha geniş bir KRS popülasyonuna dahil edilmiştir.<sup>310</sup> Bu çalışmada hiçbir fayda bulunamamıştır, ve herhangi bir fayda görülmeyen düşük kalitede üç RKÇ'nin yanı sıra özet meta-analiz ve tüm KRS hastalarında topikal ve sistemik antifungal tedavilerin eski Cochrane derlemesinin ötesinde bir yargıya varmak zordur<sup>311</sup> (Tablo 8.6.5).

### Topikal antifungaller

Özel bir AFRS popülasyonunda topikal antifungal tedaviyi değerlendiren çok az çalışma vardır. Mistry ve Kumar'ın<sup>312</sup> sistematik derlemesi, daha geniş bir KRS popülasyonunda AFRS içeren iki RKÇ bulmuş, ancak ikisinde de faydaya ilişkin ikna edici kanıt bulunamamıştır.<sup>313,314</sup> AFRS'de yapılan iki çalışmadan biri vaka serisi,<sup>315</sup> diğeri eksik raporlama ve analizle güçsüz bir RKÇ'dir<sup>309</sup> (Tablo 8.6.6.).

Sonuçlar	Düzye
Oral antifungaller, AFRS'de inflamasyonu ve rekürrensi azaltabilir	1b
Oral antifungaller AFRS'de rekürrensi azaltabilir	4
Oral antifungaller AFRS'de semptomları düzeltmez	1b (-)
Topikal antifungal AFRS'de faydalı olabilir	4

### 8.6.4.5.5. Diğer tıbbi girişimler

AFRS'de lökotrien antagonist tedavisine ilişkin tek bir vaka çalışmasında fayda bildirilmiştir.<sup>316</sup>

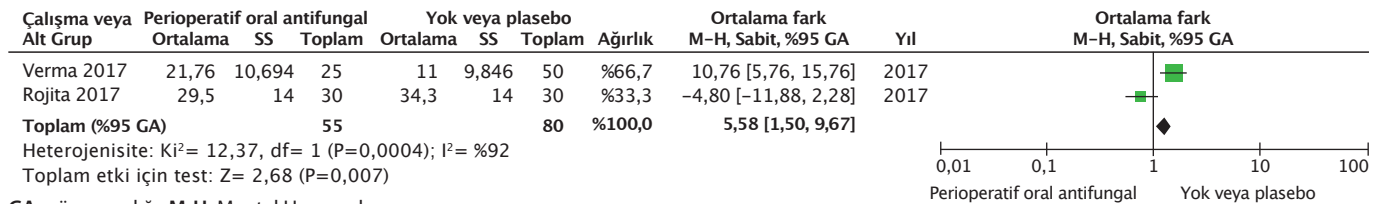
Cerrahi ve maksimum postoperatif medikal tedavinin başarısız olduğu AFRS hastalarının randomize, tek kör, prospektif bir çalışmasında, bir burun deliğinde Manuka balı kullanılmıştır. Genel olarak, grupta iyileşme görülmemiştir.<sup>317</sup>

Cerrahi girişime ve oral kortikosteroidlere refrakter AFRS tedavisinde başarılı omalizumab kullanımıyla ilgili küçük bir vaka bir vaka sunumundan 8 hasta vardır.<sup>318</sup> Ortalama yedi ay omalizumab kullanan, AFRS ve astımı olan yedi (n=7) hastada SNOT22'de anlamlı azalma ve endoskopik skorlarda inflamasyon yükünde %60 azalma vardı.<sup>319</sup> Her iki çalışma da kortikosteroid kullanımında ve diğer tedavilerde bir azalma olduğunu göstermektedir.

Tablo 8.6.6. AFRS hastalarının tedavisinde topikal antifungaller.

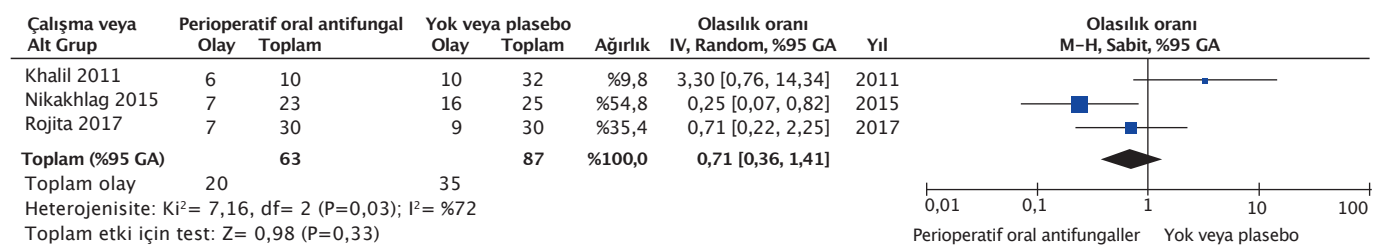
Çalışma	Yöntemler	Katılımcılar	Girişimler	Bulgular	Sonuçlar
Khalil ve ark. 2011 <sup>309</sup>	RKÇ	50 AFRS, cerrahi sonrası	<ul style="list-style-type: none"> <li>Oral itraconazol (n=10) her gün, 3 ay</li> <li>Günde iki kez flukonazol burun spreyi (n=10), 3 ay</li> <li>Oral itraconazol ve Flukonazol burun spreyi (n=10) her ikisi de her gün, 3 ay</li> <li>6 hafta boyunca haftada bir kez flukonazol burun irigasyonu (n=10)</li> <li>Antifungal tedavi yok (n=10)</li> </ul>	Rekürrens	<ul style="list-style-type: none"> <li>Flukonazol sprey (%10 rekürrens).</li> <li>Kombine (%14,3) oral ve kontrole kıyasla (%66,7'ye karşı %75).</li> <li>İstatistiksel olarak anlamlı değil</li> </ul>
Jen ve ark. 2004 <sup>315</sup>	Vaka serisi	16 AFRS, cerrahi sonrası	<ul style="list-style-type: none"> <li>Flukonazol burun spreyi (100 mg/500 ml, günde iki kez 5 sprey) (3 ay)</li> <li>Oral kortikosteroid</li> <li>Oral itraconazol</li> </ul>	Semptomlar	<ul style="list-style-type: none"> <li>%75'i stabil veya düzelmiş</li> <li>%75'inde ödemde azalma</li> </ul>

Şekil 8.6.3 AFRS'de ameliyat sonrası semptomların tedavisi için oral antifungallerin etkisinin Forest plot grafiği.



GA, güven aralığı; M-H, Mantel Haenszel.

Şekil 8.6.4 AFRS'de rekürrensin önlenmesi için oral antifungallerin etkisinin Forest plot grafiği.



GA, güven aralığı.

Sonuçlar	Düzy
Antilökotrienler AFRS'deki semptomları azaltabilir	5
Topikal manuka balı sonuçları iyileştirmez	1b (-)
Omalizumab (anti-IgE) AFRS'deki sonuçları iyileştirebilir	4

#### 8.6.4.5.6. Cerrahi

AFRS için ilk aşamada cerrahinin gerekli olduğu konusunda hemen hemen fikir birliği vardır.<sup>278,293,320,321</sup> Cerrahinin amacı, tutulan sinüslerin cerrahi debridmanı ve böylece antijenik stimülasyonu giderilmesidir. Retrospektif bir derlemede, fungal ve eozinofilik müninin kısmen çıkarılmasının hastalığın rekürrensine ve revizyon cerrahisi ihtiyacına neden olduğu bildirilmiştir.<sup>322</sup> İkram çalışmasının<sup>287</sup> cerrahi kolundaki rekürrens oranı iki yılda %50'dir. Cerrahi sonrası toplam rekürrens oranları %10 ila %100 aralığında bildirilmiştir.<sup>320</sup>

Kafa tabanı erozyonları kraniyal nöropatilerle ortaya çıktığında, tek başarılı girişim cerrahidir ve spontan iyileşme bildirilmemiştir.<sup>323-326</sup> Benzer şekilde, cerrahi olmadan propitozun uzun dönemde düzeldiği bildirilmemiştir. Tek başına sinüs cerrahisi, AFRS'yi için genellikle gerekli olan tek şeydir ve orbital rekonstrüksiyona gerek yoktur.<sup>327</sup>

Tutulmamış karşı tarafın tedavisi tartışmalıdır. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, 'normal' karşı tarafların %30 kadarının hastalık sürecinde tutulduğu bildirilmiştir. Yakın tarihli bir çalışma, "normal" karşı tarafların %30'unun etkilendiğini göstermiştir. Bununla birlikte, yazarlar ameliyat sonrası kortikosteroid kullanımının karşı tarafın rekürrensini çarpıcı şekilde azalttığını bildirmiştir (OR 0,11, %95 GA 0,01-0,87, p değeri 0,01). Karşı tarafta radyolojik olarak ameliyat öncesi erken dönemde semptomlar ve/veya inflamasyon belirtileri varsa, o zaman tutulma olasılığı daha yüksektir (OR 3,49, %95 GA 1,19-10,22, p değeri 0,02).<sup>328</sup>

Sonuçlar	Düzy
AFRS ve komplikasyonlarını düzeltmek ve tedavi etmek için cerrahi gereklidir	1c
Propitozun giderilmesinde orbita rekonstrüksiyonu gerekli değildir	4
İnflamasyonun radyolojik değişiklikleri varsa, karşı taraf sinüs tedavi edilmelidir	4

## 8.7. Vaskülit, granülomatöz hastalıklar ve KRS'deki rolleri

### 8.7.1. Vaskülit

#### 8.7.1.1. Sınıflandırma

Vaskülitlerin sınıflandırılması, hastalığın heterojen doğası nedeniyle zordur. 2012 yılında, vaskülit isimlendirmesine ilişkin Chapel Hill Konsensüsü revize edildi<sup>329</sup> (Tablo 8.7.1.), ancak hala patolojiye, spesifik olarak klinik uygulanabilirliği sınırlı olan kan damarı boyutuna (büyük, orta, küçük) dayanmaktadır.<sup>330-332</sup> Sınıflandırma, primer ve sekonder vaskülit ve tek organ hastalığını tanıır. Sekonder vaskülit; polianjiitli granülomatosis (GPA) ve polianjiitli eozinofilik granülomatosis (EGPA) gibi sistemik hale gelebilecek lokalize vaskülit formlarıyla karıştırılmamalıdır. GPA,

EGPA, Behçet ve Kawasaki hastalığında tutulan damar boyutunu belirlemek de zor olabilir. Benzer şekilde, bir sınıflandırma özelliği olarak antinötrofil sitoplazmik antikorların (ANCA) kullanımı, saptanabilir ANCA olmayan ANCA ile ilişkili vaskülitin bir alt kümesi için uygulanabilir değildir. Özellikle vaskülitler (DCVAS) için tanı ve sınıflandırma kriterleri geliştirmek üzere Amerikan Romatoloji Koleji, Avrupa İlaç Ajansı ve ACR/EULAR onaylı çalışmadan çok sayıda sınıflandırma sistemi vardır.<sup>333</sup> ANCA ile ilişkili vaskülitler GPA, EGPA ve mikroskobik polianjiiti (MPA) içerir ve sıklıkla üst solunum yollarını ve özellikle daha sık görülen kronik rinosinüzit formlarıyla karıştırılabilecek sinonazal bölgeyi etkiler.

### 8.7.2. Polianjiitli granülomatosis (GPA)

Polyanjiitli (GPA) granülomatosis (daha önce Wegener Granülomatosis), nekrotizan granülomatöz lezyonlar ve antinötrofil sitoplazmik antikorlar (C-ANCA) ile güçlü bir şekilde ilişkili sistemik vaskülit ile karakterize edilen, idiyopatik, kronik, inflamatuvar bir hastalık olarak tanımlanmaktadır.<sup>334</sup>

#### 8.7.2.1. Epidemiyoloji

GPA'nın gerçek insidansı geçmişte eksik değerlendirilmiştir. ANCA testinin ortaya çıkmasıyla bile hastalığın birçok lokalize formu tanımlanamayabilir. Avrupa'da milyonda 23,7 ve ABD'de milyonda 30 prevalans bildirilmiştir.<sup>335</sup> Coğrafi bölgeye bağlı olarak toplam insidans 2,9-12/10<sup>6</sup>/yıl arasında değişmektedir.

#### 8.7.2.2. Patofizyoloji

GPA'nın patofizyolojisi büyük olasılıkla otoimmündür. Bir dizi in vitro ve in vivo çalışma, ANCA'nın oksijen radikallerinin, litik enzimlerin ve inflamatuvar sitokinlerin salınmasına neden olan nötrofillere bağlanarak ve onları aktive ederek sistemik vaskülit<sup>334</sup> indüklediğini göstermiştir. ANCA ayrıca immün kompleks oluşumuna neden olabilir ve endotel hücrelere doğrudan yapışabilir ve onları öldürebilir, böylece vaskülit neden olabilir.<sup>336</sup> PR3-ANCA (proteinaz-3) GPA için oldukça spesifik olmakla birlikte, ilk tetikleyici enfeksiyon veya muhtemelen genetik bir duyarlılıkla birlikte diğer çevresel faktörler olabilir. Burnun, GPA'da, KRS ve kontrollere kıyasla (%72 vs. %28 vs. %25) *Staphylococcus aureus* kolonizasyonu daha sık bulunur<sup>337</sup> ve özellikle trimetoprim/sülfametoksazol<sup>340</sup> gibi bir anti stafilokok ajanı kullanılarak azaltılan relapslarda<sup>338,339</sup> etken bir ajan olarak güçlü bir şekilde rol oynar. 1.233 hasta üzerinde yapılan geniş bir genom çalışması, HLA-DP ve alfa1 antitripsin (SERPINA1) ve proteinaz 3 (PRTN3) kodlayan genlerle güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir.<sup>341</sup> Relle ve ark.'nın bir derlemesi de,<sup>342</sup> bazı duyarlılık genleri, -CTLA4, PTPN22, COL11A2, SERPINA1 ve MHCC sınıf II gen kümesi tanımlanmıştır.

#### 8.7.2.3. Tanı ve ayırıcı tanı

##### Klinik (Tablo 8.7.2.)

Pik insidansı dördüncü ila beşinci dekatlardadır ve ortalama yaş 50'dir, ancak GPA her yaşta (9-97 yaş aralığında) ortaya çıkabilir.<sup>343-345</sup> Başlangıçta 65 yaşın üzerindeki hastalarda farklı organ tutulumu, daha az üst solunum yolu tutulumu ve daha yüksek morbidite ve mortalite görülür.<sup>346,347</sup> Erkekler ve kadınlar eşit derecede etkilenmiş gibi görünmektedir ve büyük çoğunluğu

beyaz ırktandır (%93).<sup>348</sup> Bununla birlikte, erkeklerin "şiddetli" hastalığa ve kadınların "daha sınırlı" fenotipe sahip olma olasılığının daha yüksek olduğuna dair bazı kanıtlar vardır. Klasik olarak GPA, burun, akciğerler ve böbrekleri etkiler, ancak herhangi bir sistemde bulunabilir ve hastalığın sınırlı formları tanımlanmıştır.<sup>348</sup> Avrupa Vaskülit Çalışma Grubu (EUVAS), "lokalize" (solunum yoluyla sınırlı GPA) ve "erken sistemik" GPA'yı (renal organ tutulumu olmayan, non-imminent GPA,) "generalize" GPA'dan ayırır.<sup>349</sup>

Hastaların üçte ikisinde başlangıçta çoğu rinolojik (~%40), sonra otolojik (~%15) ve laringofaringeal (~%5) olmak üzere, KBB ile ilişkili semptomlar vardır.<sup>350-352</sup> Nazal semptomlar >60 yaş (%27) ile karşılaştırıldığında <40 yaşında (%55) tanı konulanlarda daha yaygındır. Hastalık seyirinde çoğu hastada kabuklanma (%75), akıntı (%70), burun tıkanıklığı (%65), kanama (%59), azalmış koku hissi (%52) ve yüz ağrısı (%33) gibi burun semptomları görülür.<sup>351</sup> Hipozmi, koku alma bölgesinin mekanik olarak tıkanmasına, spesifik kranial sinir tutulumuna,<sup>353</sup> immünsüpresif tedaviye ikincil<sup>354</sup> veya herhangi bir sistemik otoimmün süreçte<sup>355,356</sup> bağlı olabilir. Tat da azalır, ancak azalma kokudan daha azdır.<sup>353</sup> Derin oturmuş yüz ağrısı, sinüs tutulumuna veya hastalık aktivitesinin göstergesi olan orta yüz kemiği osteitine bağlı olabilir. Karakteristik bir supratip çökmesi %18-25 oranında gerçekleşir ve bu septal perforasyonla ilişkili olmayabilir veya hastaların yaklaşık %30'unda septal perforasyonla ilişkili olabilir. Endoskopik muayenede nazal mukoza genellikle çok fragil ve granüler görünümdedir, eski kan ve kabukla kaplıdır ve adezyonlar vardır. Kemik kalınlaşması ve/veya erozyonu olabilir; kafa tabanı tutulursa menenjit, nazolakrimal kanalın fibrozisi olursa epiforaya neden olabilir. Burnun tüm iç yapısı kaybolabilir, büyük bir özelliiksiz kavite ortaya çıkabilir.<sup>344,369</sup>

Üst solunum yolunun başka yerlerindeki tutulumdan dolayı, hastalar işitme kaybı (iletim, sensorinöral veya mikst), vertigo, kulak çınlaması ve fasiyal sinir felci yaşayabilir.

Ağızda gingivitis, ülserasyon ve oroantral fistüller olabilir; ancak kokain kötüye kullanımında görülenden daha az görülür. Ayrıca, semptomları yanlışlıkla alt solunum yoluna bağlanabilecek subglottik stenoz (%16) ve vokal kord paralizi gelişebilir. Dispne, ses kısıklığı veya inspiratuar stridoru olan tüm hastalarda subglottik stenoz düşünülmelidir, ve GPA hastalarının yaklaşık %16'sında ortaya çıkacağı tahmin edilmektedir.<sup>357</sup>

GPA birçok şekilde ortaya çıkabilse de sıklıkla görece minör üst solunum yolu semptomlarına, orantısız şekilde kendini iyi hissetmeme, yorgunluk, kilo kaybı ve gece terleme bulguları eşlik eder, bunlar jeneralize hastalığın belirtisidir. GPA'da yaşam kalitesi genel Kısa Form-36<sup>344,358</sup> ile gösterildiği gibi önemli ölçüde etkilenir ve remisyonla düzelir. Sinonazal Sonuç Testi SNOT-22, sinonazal tutulumun sağlıkla ilişkili genel YK üzerinde anlamlı bir etki yaptığını göstermiştir.<sup>344</sup>

Hastalık aktivitesi Birmingham Vaskülit Aktivite Skoru (BVAS),<sup>359</sup> Vaskülit Hasar İndeksi (VDI)<sup>360</sup> ve ELK organ tutulumu sınıflandırması (KBB, akciğer, böbrek)<sup>361</sup> kullanılarak ölçülebilir.

Tanı altı ay veya daha uzun bir süre gecikebilir,<sup>343,351</sup> bu durum potansiyel olarak hayati tehlike oluşturur. Gecikme en fazla hasta göz semptomlarıyla başvurduğunda (>14 ay) görülür, ancak KBB semptomları en uzun ikinci gecikmeyle (>8 ay) ilişkili bulunmuştur.

Bu özellikle hayal kırıklığı yaratmaktadır, çünkü hastaların yarısından fazlasını (%56) tanıdan önce bir KBB cerrahi görmüştür.

1996-2016 yıllarında tanı konulan 89 GA hastasının retrospektif kontrolsüz kohortunda, KBB tutulumu ile başvuranlarda, 5. yılda sağ kalım hızı diğer sistemik hastalıkları olanlardan daha yüksekti (%98 vs. %78) ve KBB tutulumu daha iyi bir sonuç açısından bağımsız bir tahmin faktörüdür (OR 0,37, %95 GA 0,2-0,8, 0,019).<sup>362</sup>

### İncelemeler (Tablo 8.7.3.)

ANCA testleri vaskülitte tanının temeli haline gelmiştir. İlk olarak genellikle nötrofil sitoplazmik antikorlar için indirekt immünofloresan (IIF) testi tercih edilirken, bunu proteinaz 3 (PR3) ve miyeloperoksidaza (MPO) karşı antikorlar için enzime bağlı immünosorbent analizleri (ELISA) takip eder. ANCA, IIF ile c-ANCA ve p-ANCA'ya (sitoplazmik ve perinükleer) ayrılır, ve ELISA bunları sırasıyla PR3 ve MPO'nun varlığıyla bağlantılandırır. c-ANCA, IIF ve ELISA teknikleri kombine şekilde kullanıldığında %99 spesifite ve %73 duyarlılığa sahiptir; ancak güvenilir antijene spesifik immünoassey (ELISA) kullanımındaki artış, indirekt immünofloresan teste olan ihtiyacın yerini almaktadır.<sup>363</sup> Aktif sistemik hastalığı olan hastaların yaklaşık %95'inde pozitif c-ANCA testi ve proteinaz-3 (PR3), GPA klinik tanısını doğrulayacaktır. Bununla birlikte, c-ANCA'nın duyarlılığı hastalığın sınırlı formlarında ve/veya kortikosteroidlerle tedaviyi takiben azdır ve %50'ye düşebilir; bu nedenle negatif ANCA, GPA'yı dışlamaz.

Pozitif bir c-ANCA genellikle GPA ile, ve pozitif bir p-ANCA MPO ve EGPA ile ilişkili iken, GPA hastalarının ~%5'inde pozitif bir p-ANCA/MPO olduğu kabul edilmektedir.

c-ANCA'nın ardışık ölçümü, relapsı tahmin etmede yararlı olabilir,<sup>364</sup> ancak tüm hastalar hastalık aktivitesiyle klasik dalgalanma paterni göstermez.

ANCA testi; artmış ESR (eritrosit sedimentasyon hızı) ve CRP (C reaktif protein), kan ve idrar testinde değişmiş böbrek fonksiyonu (proteinüri, mikroskobik hematüri ve eritrosit kümeleri) ve göğüs görüntüleme (granülasyonlar, infiltrasyon, nekrotik kavite, fibrozis gösteren) ile tamamlanır. Özellikle burun kabuklanması ve burun kanaması gibi şüpheli klinik belirtileri olan hastalar kendilerini orantısız olarak kötü hissettiğinde, bir ANCA testi düşünülmelidir.

### Kokain kötüye kullanımı

"Buruna çekme" şeklinde kokainin kötüye kullanımı, genellikle GPA'nın sinonazal semptomlarına çok benzer şekilde ilerleyici burun tıkanıklığı, burun kanaması ve kabuklanma ile ortaya çıkan, burun ve damakta orta hatta önemli destrüksiyona neden olabilir.<sup>365</sup> Destrüksiyon derecesi ve dağılımı, kokainin neden olduğu vaskülitte GPA'dan daha fazladır, ve bu destrüksiyonun apoptozun anormal olarak artması ve kokainin neden olduğu hücre hasara bağlı olduğu düşünülmektedir.<sup>366</sup> Günümüzde bunun daha çok levamisolün kokaine yasa dışı eklenmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir.<sup>367</sup> c-ANCA ve PR-3 de pozitif olabilir, bu da hastalıkların ayırt edilmesini zorlaştırır,<sup>365,368</sup> ancak kokain kullanıcılarında bulunan bol kaspaz-3 ve 9 ekspresyonu ve masif apoptoz GPA hastalarında görülmez, ve kokain grubunda

ANCA, insan nötrofil elastazı (HNE) ile reaksiyona girer, ancak otoimmün vaskülitte reaksiyona girmez, bu da doku kokain düzeyleriyle desteklenen ayırıcı tanıya yardımcı olabilir.

### Görüntüleme

Daha önce sinonazal cerrahi öyküsü olmayan bir hastada, BT'de kemik destrüksiyonu (%60-75), septum perforasyonu (%59) ve yeni kemik oluşumunun (%50-78) kombinasyonunun görülmesi GPA açısından (hem lokal hem de sistemik) şüphe uyandırıcıdır,<sup>352,369-374</sup> özellikle MRG'de sklerotik sinüs duvarından bir yağ sinyali ('tramlinler') alındığında ve T1 ağırlıklı dizilerde yüksek bir sinyal verdiğinde bu şüphe artar.<sup>369</sup> Bununla birlikte, hastalığın başlangıcında en sık rastlanan bulgu, burun veya paranazal sinüslerde bir vaskülit şüphesi uyandıramayabilen, spesifik olmayan mukozal kalınlaşmadır (%87).<sup>369,373</sup> Buna karşılık, orta yüz yapılarının ilerleyen kaybı bir NK/T hücre lenfomasını taklit edebilir.

Akciğerlerin görüntülenmesi yaygın infiltrasyon, mutipl pulmoner nodüller (2-4 cm çapında) veya büyük, nekrotik kaviteli granülatöz kitleleri (10 cm çapında veya daha büyük) ortaya çıkarmak için gerekir. Klinik semptomlara bağlı olarak orbita ve larinks görüntüleme düşünülmelidir.

### Histopatoloji

GPA üç anahtar bulgu ile karakterizedir: Granülatöz inflamasyon, küçük ve orta boy damarları etkileyen nekroz ve vaskülit (kılcal damarlar, venüller, arterioller ve arterler). Granülomlar merkezi nekroz alanını çevreleyen CD4 + ve CD8 + T hücreleri, CD28-T hücreleri, histiyositler, CD20 + B lenfosit, nötrofil granülositler, makrofajlar ve çok çekirdekli dev hücrelerden oluşur.<sup>334</sup> Bazen eozinofiller tanının EGPA ile karışmasına neden olabilir. Böbrek veya akciğere ait doku biyopsisi tanıyı doğrulayabilir, ancak nazal biyopsi, alınması daha kolay olsa da, daha az güvenilirdir; nekroz, granülatöz inflamasyon ve vaskülit olarak üç kriterin hepsini sunması gerektiği için, "kesin" GPA yerine "uyumlu" olarak bildirilebilir.<sup>375-376</sup> Burnu temizledikten ve dekonjeste ettikten sonra sinüslerden gelen anormal dokudan, dikkatli bir şekilde endoskop eşliğinde alınan biyopsinin<sup>378</sup> daha iyi bir sonuç<sup>377</sup> vermesi muhtemeldir. Mukozal biyopsi en çok c-ANCA negatif, lokalize GPA hastalarında faydalıdır. Borner ve ark.<sup>379</sup> tarafından yapılan bir çalışmada, biyopsi genel olarak ANCA testinden daha düşük duyarlılığı olmasına rağmen (%47), bu durumda c-ANCA'nın %96 spesifite ve %78 vs. %73 pozitif prediktif değeri olduğu gösterilmiştir.

### Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanı sarkoidoz, NK/T hücre lenfoma gibi diğer granülatöz hastalıklardan herhangi birini, ve tüberküloz, rinoskleroma veya fungal hastalıklar, özellikle de rinosporidyoz gibi bir dizi bulaşıcı hastalığı, ve SLE veya poliarteritis nodoza gibi diğer otoimmün hastalıkları içerir.

### 8.7.2.4. Tedavi

Tedavi olmadan sistemik GPA'nın ortalama sağkalımı beş aydır. Kombine remisyon indüksiyonu ve idame stratejisini izleyen modern immünosüpresif tedavi son kırk yılda daha yüksek

farkındalık ve tanı oranlarıyla<sup>381</sup> sağkalımı anlamlı bir iyileşmeyle ortalama 21,7 yıla uzatmıştır.<sup>380</sup> Bununla birlikte, bireylerin ~%10'u hiçbir zaman remisyonla ulaşmaz, %50'sinde relaps meydana gelir ve %5 veya daha yüksek mortalite oranları hala bildirilmektedir.<sup>382</sup>

### Sistemik

Generalize ve/veya şiddetli hastalık rejimlerinde yüksek doz sistemik steroidler ve puls siklofosamid, organ hasarını sınırlamak için remisyonu hızlı bir şekilde indüklemeyi, ve ilaçların yan etkilerini en aza indirmek için bunu en düşük dozla sağlamayı amaçlamaktadır.<sup>383</sup> Organları tehdit etmeyen hastalıkta bazen remisyon sağlamak ve organları korumak için metotreksat kullanılır.<sup>384</sup>

Monoklonal antikorlar, özellikle bir anti-CD20 antikor olan rituksimab, şimdi yaygın olarak kullanılmaktadır.<sup>385,386</sup> 197 hasta üzerinde yapılan RAVE (ANCA ile ilişkili vaskülit tedavisinde rituksimab) çalışması<sup>387</sup> remisyon indüksiyonu için aralıklı rituksimab infüzyonunun günlük siklofosamide eşdeğer olduğunu, ve relaps görülen hastalıkta daha üstün olduğunu göstermiştir, ancak kronik KBB problemlerini iyileştiremeyebilir.<sup>388</sup>

Daha uzun süreli idame için düşük doz prednizolon ve rituksimabın yanı sıra, azatiyoprin ve mikofenolat mofetil kullanılmaktadır. Bunlar 'steroidden kaçınma sağlayıcı' olarak işlev görür, böylece prednizolonun dozunu azaltır, veya daha az önemli yan etkilerle ilişkili oldukları için monoterapi olarak kullanılır.<sup>383</sup> İnfliksimab ve etanersept gibi TNF-alfa inhibitörleri daha az etkilidir, ve belimumab (B-Lys'e karşı IgG1 antikor) gibi diğer monoklonaller araştırılmaktadır.<sup>386</sup>

Relapslar bir grip döneminden gebeliğe kadar birçok olay tarafından tetiklenebildiğinden, tedavinin sürekli gözetim altında tutulması gerekir. Hastalığın aktivitesi ve ilaçların yan etkileri takip edilerek tedavinin titrasyonu, literatürdeki metodolojik yelpaze en iyi protokolü gösterememesine rağmen, genellikle düzenli ANCA, tam kan sayımı, ESR, CRP, böbrek ve solunum fonksiyon testleriyle, ideal olarak multidisipliner bir ortamda izlenir.<sup>389</sup> Relapsı tanımlamak için bir CD8 + -T hücresi imzası kullanılabilir.<sup>383</sup> Uzun süre steroid kullananlarda kemik dansitometrisi gerekir ve osteoporozu karşı profilaksi düşünülmelidir.

Bütün lokalize formların sistematik olarak yayılıp yayılmadığı veya sınırlı hastalığın tedavisinin yayılmayı önleyip önlemediği bilinmediği için, immünosüpresyona başlama kararı zor olabilir. Hastaların ne kadar süre tedavi edilmesi gerektiği belirsizdir, ancak idamenin ortalama 18 ay olması önerilir. Birçok kişide hastalık sonunda sönümlenir, ancak yine de düşük bir steroid replasman dozu gerekebilir.

### Nazal

Kabukların düzenli debridmanı ile birlikte genellikle nazal irrigasyon, triamsinolon gibi topikal intranazal kortikosteroid spreyleri veya kremler, ve/veya %25 glikoz ve gliserin damlaları gibi bir nazal nemlendirici, bal merhemi veya aköz jel önerilir<sup>377</sup> (Düzye IV kanıt).

Staphylococcus aureus'un olası etiyolojik rolü, uzun süreli oral ko-trimoksazol (trimetoprim-sülfametoksazol) ve burunda topikal anti

stafilokok kremlerinin kullanılmasına yol açmıştır<sup>390</sup> (Düzye I kanıt).

Endoskopik cerrahinin çok sınırlı bir rolü vardır ve kötü sonuçlar, artmış skarlaşma ve adezyonlarla ilişkilidir; bu nedenle son çare olmalıdır. Bazen opaklaşmanın enfeksiyondan daha çok granülasyon/fibrözis olduğunu doğrulamak için opak bir sinüsün endoskopik ekplorasyonu, yapılabilir, nadiren dakrosistorinostomi uygulanabilir, veya menenjit vakalarında kemik erozyonuna nedeniyle ortaya çıkan kafa tabanı defekti onarılabilir.<sup>345,377</sup>

Septal perforasyonu onarımının uzun vadede başarılı olması olası değildir, bu nedenle bazen kabuklanmayı artırabilmesine karşın, septal buton kullanılabilir. hastalık makul bir süre boyunca (örneğin bir yıl) sessiz kaldığında, eksternal nazal deformite ele alınabilir ve kozmetik olarak başarılı bir şekilde düzeltilebilir.<sup>391</sup>

### 8.7.3. Polianjiitli eozinofilik granülopatözis

Polianjiitli eozinofilik granülopatözis (EGPA) (daha önce Churg Strauss Sendromu),<sup>329,392</sup> erişkin başlangıçlı astım, şiddetli rinit, burun polipleri ve diğer sistemik belirtilerle karakterize, dokuların yaygın eozinofilik granülopatöz infiltrasyonunun bir sonucu olarak ortaya çıkan, nadir görülen bir vaskülit şeklidir.

Chapel Hill konsensüsü bunu "solunum yollarının eozinofil bakımından zengin granülopatöz inflamasyonu ve eozinofili ile ilişkili küçük ila orta boy damarların nekrotizan vaskülit" olarak tanımlamıştır. Bununla birlikte, bu tanıyı alan hastaların sadece %59'unda polianjiit bulgusu olduğu için, isimlendirmeye itiraz edilmiştir.<sup>393</sup>

#### 8.7.3.1. Epidemiyoloji

Hastalığın genel prevalansı 10,7-13 vaka/milyon kişi aralığında olup, yıllık insidansı 0,5-6,8 yeni vaka/milyon kişidir.<sup>394</sup> Ancak astım hastalarında insidans milyonda 67'ye kadar yükselir.<sup>395</sup>

#### 8.7.3.2. Patofizyoloji

Etiyoloji bilinmemektedir, ancak muhtemelen eozinofiller, endotel hücreleri ve lenfositleri etkileyen idiyopatik, otoimmün, Th2 aracılı bir hastalıktır. Bazı alerjenler, ilaçlar, aşılarda, kortikosteroid yoksunluğu ve pulmoner enfeksiyona maruz kalmanın, inflamatuvar kaskadı başlatabileceği öne sürülmüştür.<sup>396-398</sup> Bazı hastalarda astım için kullanıldığında zafirlukast ve montelukast<sup>396</sup> gibi antilökotrien antagonistlerinin<sup>396</sup> EGPA'yı açığa çıkarabileceği öne sürülmüştür. Bununla birlikte, bu ilaçların EGPA'da gerektiğinde kullanılabilmesi konusunda fikir birliği vardır, çünkü başlangıç rastlantısal veya oral glukokortikosteroidler azaldıktan ve/veya bırakıldıktan sonra EGPA semptomlarının ortaya çıkması sonucudur.<sup>399,400</sup> EGPA'yı tetikleyen diğer ilaçlar arasında antibiyotikler (makrolidler), östrojen replasman tedavisi ve aşırı duyarlılık reaksiyonunu düşündüren karbamazepin bulunur. Ayrıca HLA-DRB1\*04 ve \*07 alelleri ve ilgili HLADRB4 ile ilgili genetik yatkınlığa ilişkin bazı kanıtlar vardır.<sup>401,402</sup> EGPA'da anti miyeloperoksidaz ANCA, HLA-DQ ile ilişkili olabilir.<sup>341</sup>

Eozinofilik infiltrasyon ve endotel hasarı muhtemelen en önemli patofizyolojik mekanizmalardır. EGPA hastalarının periferik T hücreleri dizileri, IL4 ve IL13 ve IL5 gibi Th2 ile ilişkili sitokinleri üretebilir ve aktif hastalıkta upregüle edilir, bu da terapötik

olasılıklar sunar.<sup>403</sup> Bununla birlikte abartılı bir Th2 yanıtı, EGPA'nın tüm belirtilerini açıklayamaz ve hastalığın geç evrelerinde büyük miktarlarda IL-17a salgılayan Th1 ve Th17 hücrelerinin dahil olduğuna dair kanıtlar vardır. Endotelial ve epitelial hücreler tarafından üretilen eotaksin-3, eozinofilik doku infiltrasyonuna katkıda bulunabilir ve daha ileri doku hasarı, aktive eozinofillerden salınan eozinofilik katyonik protein nedeniyle olabilir. Bunlar bir kısır döngüyü koruyarak, Th2 tepkilerini ortaya çıkaran çok miktarda IL25 de salgılar.<sup>403</sup>

EGPA'da artan IgG4 ve IgG4/IgG düzeyleri, EGPA'nın IgG4 hastalık spektrumunun bir parçası olabileceğini düşündürmüştür.<sup>404</sup>

EGPA'da olduğu gibi, özellikle üst solunum yollarında lokalize erken EGPA formlarının mevcut olabileceği düşünülmektedir.<sup>403</sup>

#### 8.7.3.3. Tanı ve ayırıcı tanı

Amerikan Romatoloji Koleji kriterlerine<sup>405</sup> göre, altı kriterden en az dördü olmalıdır:

- 1) Astıma ilişkin tıbbi öykü
- 2) >%10 eozinofili
- 3) Mono veya polinöropati
- 4) Sabitlenmemiş pulmoner infiltratlar
- 5) Paranasal sinüs anormallikleri
- 6) Ekstravasküler dokuda birikmiş eozinofilleri gösteren, bir arter, arteriyol veya venül içeren biyopsi

#### Klinik (Tablo 8.7.2.)

Literatürde erkek/kadın oranı 58:43 ile 39:54 arasında değişmekte olup, Goldfarb'ın sistematik derlemesine dahil edilen 28 çalışmada ortalama yaş 49-52'dir.<sup>406</sup> Ortalama 38-54 başlangıç yaşıyla, 7-74 yaşlarında ortaya çıkabilir.<sup>403</sup> Etnik yatkınlık tespit edilmemiştir.<sup>407</sup>

Bu hastalık genellikle üç klinik evreyi takip eder. Prodromal evre; alerjik rinit, polipli veya polipsiz KRS ve astım ile karakterizedir.<sup>408,409</sup> Bu evre, açık vaskülitte aylarca veya yıllarca (ortalama sekiz yıl) önce olabilir.<sup>396</sup> İkinci "eozinofilik" evre; doku ve periferik eozinofili ile karakterizedir.

Son 'vaskülitik' faz ise; polinöropatiler, miyokardit, serebral hemoraji, iskemik inme ve bağırsak perforasyonları gibi ciddi ve ölümcül belirtilerle ilişkili vaskülitli ekstrapulmoner hastalığı içerir.

EGPA'lı 1.175 hastanın dahil olduğu sistematik derlemede,<sup>406</sup> hastaların %48-96'sı çoğu sinonazal olan baş ve boyun bulgularıyla başvurmuştur.<sup>410</sup> Bunlar alerjik rinit (%43) ve polipli (%54) veya polipsiz (%70) kronik rinosinüzit ile ilişkili burun tıkanıklığı (%95), kabuklanma (%75), kanama (%60), burun akıntısı (%95), yüz ağrısı, koku kaybı (%90) hapşırması (%80). Endoskopide nazal kabuklanmaya ek olarak, alt konkaların hipertrofisi, mukozal ödem, sineşi ve nazal polipler de görülebilir.<sup>411,412</sup> 62 kişide Sniffin' sticks kullanılarak yapılan koku alma testi, hastaların %79'unda normosmi, %11'inde hipozmi, %29'unda anozmi ve %40'ında disozmi göstermiştir.<sup>412</sup> 86 vakanın ön rinomanometrisi, vakaların üçte birinde şiddetli burun tıkanıklığı göstermiştir. Vaskülitiz KRS'li hastalarla karşılaştırılabilir şekilde SNOT-22, ortalama 41,5 bulunmuştur.<sup>410</sup>



Sonuç olarak, hastalar daha ciddi bir sistemik hastalık potansiyelini anlayamayabilecek, ancak erken tanı koymak ve geç komplikasyonları önlemek için benzersiz bir konumda olan KBB camiası tarafından sıklıkla görülür.<sup>413</sup> Konvansiyonel tedaviye yanıt vermeyen şiddetli burun polipozisi olan her hastada EGPA düşünülmelidir. KBB ve sistemik belirtiler Tablo 8.7.2'de gösterilmiştir. Bir seride, tanı ve kötüleşen semptomlarla hekime başvurma arasındaki ortalama gecikme 18,5 aydır (1-71 ay, SS 21,6),<sup>410</sup> oysa astım tanısı ile EGPA tanısı arasında ortalama 11,8 +/- 18,2 yıllık bir gecikme bildirilmiştir.<sup>414</sup>

### İncelemeler (Tablo 8.7.3.)

Aktif EGPA belirgin periferik eozinofili (genellikle >1500 hücre/ul veya >%10) ile karakterizedir.<sup>403</sup> Hastalar astım için sistemik steroid almıyorsa, IgE'de genellikle spesifik olmayan bir artış vardır.

EGPA, antinötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) ile ilişkili vaskülitlerden biridir. Miyeloperoksida (MPO) karşı ELISA'da saptanan antikorların immüno Floresan paternleri en yaygın EGPA ANCA pozitiflik bulgusudur, ancak p-ANCA pozitifliği için rakamlar farklıdır. Pozitif p-ANCA için %26-48 bildirilmiştir, ancak bu oran böbrek tutulumuyla %75'e yükselmekte<sup>415</sup> ve diğer çalışmalar %35-77 bildirmektedir, bu nedenle negatif bir ANCA EGPA'yı dışlamaz ve pozitif bir ANCA, baş ve boyun fenotipindeki tanı için gerekli olmayabilir.<sup>329,395,416-419</sup> Genel olarak pANCA pozitif hastalarda periferik nöropati, glomerülo nefrit ve purpura (küçük damar vaskülit nedeniyle) olması daha olasıdır, pANCA negatif olanlarda ise miyokardiyal, respiratuar ve gastrointestinal tutulum daha sıktır.<sup>416,420</sup>

Serum TARC/CCL17, eotaksin-3, IgG4 ve IgG4/IgG oranı dahil olmak üzere diğer biyobelirteçler araştırılmıştır, ancak hiçbirisi aktif hastalıkla remisyon arasında ayırım yapılmasında yararlı bulunmamıştır.<sup>421</sup>

### Görüntüleme

Sinüs BT, panopasifikasyon gibi, diffüz polipoid rinosinüzitte beklenenden farklı bir şey göstermez.<sup>422</sup> Büyük EGPA gruplarında ortalama Lund-Mackay skorları 9-17 olarak bildirilmiştir.<sup>412, 422</sup> Etmoid kompleksinde, interkantalar mesafenin genişlemesiyle birlikte ekspansiyon ve kemik erozyonu görülebilir. Ek olarak, özellikle fronto-etmoid bölgede mukosel oluşumu olabilir. Atipik "fluffy" (kabarık) ya da nodüler göçmen pulmoner infiltratları göstermek için Yüksek çözünürlüklü göğüs BT'si önerilir, bunlar düz göğüs röntgenlerinin sadece %64'ünde görülebilir.<sup>423</sup> BT'de periferik nodüller (%25), buzlu cam opasiteleri (%86) ve bronş duvarı kalınlaşması ve bronşektazi (%66) de olabilir.

### Histopatoloji

Histopatolojik olarak bu durum, astım varlığında eozinofilik inflamasyon ve infiltrasyon, ekstravasküler granülomlar ve nekrotizan vaskülit ile karakterizedir. Ancak sinonazal dokunun incelendiği çalışmalarda, eozinofilik infiltrasyon %35-100 oranında görülürken, nekrotizan vaskülit ve eozinofilik granülomlar görülmemiştir.<sup>408,424</sup>

Histoloji önemli olmasına rağmen, tanı koymak için klinik kriterlerle birliktelik gereklidir ve erişkin başlangıçlı astım,

tekrarlayan NP'li KRS ve alerjik rinit gibi eozinofilik hastalıkları olan hastalarda düşük bir şüphe eşliğine ihtiyaç vardır. EGPA tanısı konulduktan sonra, kötü prognozla ilişkili olması nedeniyle akciğer, böbrek, kalp, gastrointestinal ve periferik sinir tutulumu açısından araştırma önerilmektedir.<sup>394</sup> Bu araştırma görüntüleme, biyopsi, bronkoalveoler lavaj, böbrek ve kardiyak fonksiyon testlerini içerebilir.

### Ayırıcı tanı

Ayırıcı tanıda diğer eozinofilik pnömoniler, idiyopatik hipereozinofilik sendrom, c-ANCA pozitif granülomatöz ve mikroskopik polianjiit, sarkoid, alerjik bronkopulmoner aspergilloz ve paraziter enfeksiyonlar yer alır. Bu nedenle, EGPA Konsensus Çalışma Grubu asgari bir başlangıç ayırıcı tanı çalışması olarak ANCA'ya ek olarak şunları önermiştir: Toksokariaz ve HIV için serolojik test, Aspergillus spp için spesifik IgE ve IgG, balgam ve/veya bronkoalveoler lavaj sıvısında Aspergillus spp için araştırma, triptaz ve B12 vitamini, tam kan sayımı ve göğüs BT'si.<sup>394</sup> Bununla birlikte EGPA, diğer primer sistemik vaskülitlerden astım ve kanda belirgin bir eozinofili varlığıyla genellikle ayırt edilebilir.

### 8.7.3.4. Tedavi

2009 yılında Avrupa Romatizmaya Karşı Lig (EULAR) küçük-orta boy damar vaskülitleri için tedavi önerileri yayınlamıştır. Tedavi olmadan vaskülit fazına ulaşıldığında, mortalite oranı yüksektir.<sup>425,426</sup> Literatürde multidisipliner bir yönetim önerilmektedir<sup>394</sup> ve uygun tedaviyle sağkalım oranları GPA ile karşılaştırılabilir düzeydedir.<sup>426</sup>

Uzun dönemli çalışmalarda, genel remisyon oranlarının %81-92 aralığında olduğu, ancak hastaların dörtte birinden fazlasında tedavinin ilk yılında veya daha sonra relaps görüldüğü gösterilmiştir.<sup>427</sup> Bu, MPO/pANCA pozitif hastalarda daha yüksektir. Relaps görülen tedavi edilen hastalarda genel mortalite sadece %3,1 olarak bulunmuştur.

Kötü prognostik faktörler şunlardır: Kardiyomiyopati (bağımsız bir risk faktörü) veya 'beş faktörlü' skorun (FFS) iki özelliği (kreatininemi > 140 umol/litre; proteinüri > 1 g/gün; merkezi sinir sistemi, gastrointestinal veya kalp tutulumu).<sup>426,428</sup> Başlangıçta bu faktörlerden biri mevcutsa, beş yıllık mortalite %25,9 iken, iki veya daha fazlası mevcut olduğunda bu oran beş yılda %46'ya yükselir.<sup>428</sup> Skor 0 ise bir ve beş yılda sağkalım %100 olarak bulunmuştur. FFS, 2011 yılında Fransız Vaskülit Çalışma Grubu tarafından aşağıdaki şekilde revize edilmiştir: 1) yaş >65; 2) kardiyak semptomlar; 3) gastrointestinal tutulum; 4) serum kreatinin >150 umol/l ile karakterize böbrek yetmezliği; 5) KBB belirtilerinin olmaması. Her faktöre bir puan verildiğinde, revize FFS 0, 1 ve 2 sırasıyla, %9, %21 ve %40'lık beş yıllık mortalite oranıyla ilişkilidir.<sup>429</sup> Daha sonraki bir çalışmada, takip sırasında daha yüksek ölüm riskiyle ilişkili tek faktörün >65 yaş olduğu gösterilmiştir.<sup>427</sup>

### Sistemik

Hastaların çoğunda hastalık kontrolü genellikle immünosüpresan tedaviyle, başvuru sırasında hastalığın şiddetine bağlı olarak, oral prednizolon +/- pulsatil siklofosamid, azatiyoprin, mikofenolat

mofetil ve metotreksat gibi sitotoksik ilaçlarla sağlanır. Kötü prognostik faktörleri olmayan hastalar sıklıkla tek başına glukokortikoidlerle tedavi edilebilir. Ek sistemik tedaviler arasında intravenöz immünoglobülin, anti-TNFa, leflunomid, interferon-a ve plazma değişimi bulunur.<sup>430</sup>

Kanıtlar GPA'dan daha az sağlam olmasına rağmen<sup>394,431-434</sup> rituksimab, böbrek tutulumu veya refrakter hastalığı olan seçilmiş ANCA pozitif hastalarda sıklıkla kullanılmaktadır, ve diğer yeni biyolojik tedaviler de yardımcı olabilir, ör. anti-IL 5 (mepolizumab)<sup>435,437</sup> veya anti-IgE (omalizumab) monoklonal antikorları.<sup>438,439</sup>

### Nazal

Alkalin/tuzlu su nazal irrigasyonları, topikal intranasal kortikosteroidler ve nazal nemlendiriciler tedavinin temelini oluşturur (Düzyey IV). Sistemik ve lokal steroidlere yanıt vermeyen nazal polipli KRS hastalarında endoskopik cerrahi başarıyla yapılabilir. Literatürde bildirilen EGPA cerrahi vakalarının sayısı azdır<sup>440</sup> ve hastalar fayda sağlayabilmesine rağmen cerrahi sıklıkla yüksek rekürrens oranıyla ilişkilidir.<sup>422</sup> Birçok hastada endoskopik olarak tedavi edilebilecek paranasal sinüs mukoselleri gelişir. 25 hastadan oluşan bir seride, hastaların %48'ine, çoğunlukla birden fazla kez endoskopik sinüs cerrahisi uygulanmıştır.<sup>410</sup>

## 8.7.4. Sarkoidoz

### 8.7.4.1. Tanım

Sarkoidoz, nonkazeifiye granülom ile karakterize, etiolojisi bilinmeyen, kronik, multisistemik, inflamatuvar hastalıktır. İlk tarif bazen 1889'da deri lezyonları için "lupus pernio" terimini ortaya koyan Besnier'e atfedilir.<sup>441</sup> Genellikle bilateral hilar lenfadenopati, pulmoner, oküler ve deri lezyonları ile ilişkilidir.<sup>411,442</sup>

### 8.7.4.2. Epidemiyoloji

Yaşa göre düzeltilmiş insidans, beyaz ırkta 11 vaka/100.000 nüfustur, kuzey Avrupa'da (İsveç, İzlanda) 20/100.000 nüfusu etkileyerek daha sıktır, ve Japonya'da bu oran 1,3/100.000'dir. Amerika Birleşik Devletleri'nde Afrika kökenli Amerikalılarda beyazlardan daha sıktır (sırasıyla 35,5/100.000'e karşı 10,9/100.000). Kadınlarda erkeklerden iki kat daha sık görülür, kadınlarda morbidite, mortalite ve akciğer dışı tutulumu da daha yüksektir. İnsidans üçüncü- dördüncü dekatlarda zirveye ulaşır, her yaştaki bireyler etkilenebilmesine rağmen, 45-65 yaşlarındaki kadınlarda ikinci bir tepe noktası vardır.<sup>443, 444</sup>

### 8.7.4.3. Patofizyoloji

Bu hastalığın etiolojisi bilinmemektedir. Bilinmeyen bir antijene abartılı bir bağışıklık yanıtı gibi görünmektedir ve geniş bir ajan yelpazesi vardır. Buna mikobakteri veya propionibakteri gibi enfektif ajanlar, kimyasallar (berilyum ve zirkonyum), çam poleni ve yer fıstığı tozu dahildir.<sup>445</sup>

Sigara içmeyenlerde sık görülen birkaç akciğer hastalığından biridir. 11. 9.2001 sonrasında Dünya Ticaret Merkezi enkazları üzerinde çalışmak, sarkoidoz gelişimiyle ilişkilendirilmiştir.<sup>446</sup> Hücre aracılı ve humoral immünite anormallikleriyle ilişkilidir.

T hücreleri, CD4+ T hücrelerinin birikmesiyle merkezi bir rol oynar, buna IL2 salımı ve ardından bir nonkazeifiye granülom eşlik eder. Ters dönmüş bir CD4+/CD8+ oranı olabilir. İnterferon gibi TH1 sitokinlerinin yanı sıra, tümör nekroz faktörü (TNF) de artar. B hücresi hiperreaktivitesi ve immünoglobülin üretimi vardır. Pulmoner sarkoidde glikoprotein KL-6 ve sürfaktan proteini D artmaktadır<sup>447</sup> ve Th17 hücrelerinin de rol oynadığı düşünülmektedir.<sup>448</sup>

### 8.7.4.4. Tanı ve ayırıcı tanı

#### Klinik (Tablo 8.7.2.)

Sarkoidoz klasik olarak multisistemik bir hastalıktır ve bu nedenle farklı şekillerde prezente olabilir, bunun dağılımı münferit serilerin kökenini yansıtır. Olası organ tutulumu şansı, WASOG sarkoidoz organ değerlendirme aracı<sup>449</sup> veya daha yakın zamanda Sarkoidozda Genotip-Fenotip ilişkisi çalışmasıyla değerlendirilebilir.<sup>450</sup> Bununla birlikte, bu hastalık asemptomatik olabilir; göğüs görüntüleme tesadüfen bulunabilir (%5).

Bazı çalışmalarda hastaların yaklaşık %95'inde alt solunum yollarının etkilenme eğilimi vardır.<sup>451</sup> Üst solunum yolu seyrek olarak, generalize hastalığı olan hastaların yaklaşık %3-4'ünde tutulur.<sup>452</sup> Tıkanıklık, kabuklanma ve kanamayla, özellikle burun etkilenir.<sup>445,453-455</sup> Semer burun deformitesine yol açan burun polipleri ve septal perforasyonlar da bildirilmiştir.<sup>411,456-458</sup> Dış burun, yüz ve kulaklardaki lupus pernioya sıklıkla sinonazal sarkoidoz eşlik eder.<sup>451</sup> Kulaklar, ağız ve larenks de etkilenebilir.<sup>459-461</sup>

Uzman rinolog muayenesine yönlendirilen ve kanıtlanmış sarkoidozu olan 148 hastanın yaklaşık %90'ı burun tıkanıklığı veya nazal konjesyon, üçte ikisi kabuklanmadan yakınmıştır. Burun kanaması veya kan lekelenmeleri %40'ını etkilemiş, ve yaklaşık dörtte biri yüz ağrısı bildirmiştir. Anozmi, koku alma bölgesinde mekanik tıkanıklıktan ve/veya sensörinöral sebeplerden kaynaklanabilir.<sup>453</sup> Kronik rinosinüzit ve şu belirtilerin ikisinin birlikte varlığı: Nazal kabuklanma, anozmi ve burun kanaması, sarkoidoz rinosinüziti için oldukça spesifiktir.<sup>454</sup> Bu, hastaların çoğunun KBB uzmanına başvurabileceği, ancak diğer granümatöz hastalıklarda olduğu gibi tanınamayabileceğini göstermektedir. Bu bağlamda, yukarıda belirtilen rinoloji kliniğine başvuran 5.000 hastadan oluşan bir kohortta 'kronik rinosinüzit' ile başvuran 23 hastaya nazal sarkoidoz tanısı konulmuş, ve bu başkaları için deneyim olmuştur.<sup>459,460,462,463</sup> Endoskopik muayenede mukoza, eritematöz ve granüler mukoza üzerinde küçük soluk granülomlar ile, 'çilek cildi' olarak tanımlanmıştır.<sup>411,460</sup> Bu görünüm geniş kabuklanma ile gizlenebilir ve sonunda atrofik hale gelebilir. Nazal kavite içinde, alt konka ve komşu nazal septumu özellikle bir nodüler hipertrofidan etkilenir. Bununla birlikte, paranasal sinüsler, nazofarenks, yumuşak damak, hipofarenks ve supraglottisin herhangi biri tutulabilir.

### İncelemeler (Tablo 8.7.3.)

Sarkoidoz için genellikle endobronşiyal<sup>444</sup> veya deri, küçük tükürük bezlerin veya lenf düğümlerinin pozitif biyopsisi dışında kesin bir test yoktur.<sup>411</sup> Klasik görünüm, santralde sıkıca paketlenmiş epitelioid, dev hücreler, CD4+ T hücreleri ve periferde CD8+ T ve B lenfositleri ile fibroblastların yer aldığı, nonkazeifiye

bir granülomdur. Mikobakteri ve mantarlar için yapılan özel boyamalar negatif olmalıdır. Burun mukozasının makroskopik olarak anormal görünmesi halinde biyopsi yapıldığında, çoğunlukla pozitif olacaktır (%91), oysa burun mukozası normal görüldüğünde biyopsi genellikle negatiftir (%92).<sup>453</sup> Kan testleri artmış serum ve idrar kalsiyum düzeyleri, artmış alkalın fosfataz ve artmış serum anjiyotensin dönüştürücü enzimi (SACE) içerebilir, ancak hiçbirisi tanısaldır (duyarlılık %60; özgüllük %70).

Diğer testler; pulmoner ve kardiyopulmoner fonksiyon, perfüzyon çalışmaları, bronkoalveoler lavaj ve EKG'yi içerebilir.

### Görüntüleme

Burun ve sinüslerin BT'si genellikle kronik rinosinüzitte görülene benzer, spesifik olmayan yaygın bir opaklaşma gösterir. Bunun nedeni aktif granülatöz süreç, veya hastalığın gerilemesinden sonra fibrozis ve/veya spesifik olmayan inflamasyon veya enfeksiyon olabilir.<sup>461</sup> Ek olarak konka veya septumda nodülerite (%21), osteoneogenez (%15) ve kemik erozyonu (%8) görülebilir.<sup>464</sup>

Sinüslerdeki kemik erozyonu maligniteyi düşündürülebilir.

Nazal kemikler, metakarpalarda veya metatarslarda görülenlere benzer şekilde seyrek veya noktalama şeklinde osteolizis gösterebilir. Biyopsi ile kanıtlanmış 39 sarkoidozis hastasının sinüslerinin BT'sinde ortalama Lund-Mackay skoru 6,2 olarak bulunmuştur, ancak mukozal kalınlaşmanın nodülerliği tanıyı düşündürmelidir.<sup>464</sup> Sinüslerin MRG'si, BT değişiklikleriyle tutarlı anormallikler gösterebilir, galyum taraması<sup>159</sup> ve pozitron emisyon tomografisi de<sup>465</sup> aynı şekildedir. Lakrimal bezler iki taraflı olarak genişleyebilir.

Akciğer radyografisi ve BT'sinde birden fazla nodül veya nodüler infiltrasyon görülebilir, ancak nadiren bunlar soliter 1-5 cm çapında veya tek taraflı olabilir.<sup>466</sup>

Galyum<sup>159</sup> perfüzyon taramaları sarkoid granülomda artmış alım gösterebilir, ancak duyarlılık ve özgüllüğü düşüktür. Beyin MRG'si bazal meninklerin granülatöz tutulumunu gösterebilir.

FDG-PET ağır vakalarda yanıtı izlemek için kullanılmaktadır.

Tablo 8.7.1. 2012 Vaskülit Terminolojisiyle İlgili Uluslararası Chapel Hill Konsensüs Konferansı tarafından adapte edilen vaskülit sınıflaması.<sup>329</sup>

<b>Büyük damar vaskülit (LVV)</b>
• Takayasu arteriti (TAK) • Dev hücreli arterit (GCA)
<b>Orta damar vaskülit (MVV)</b>
• Poliarteritis Nodosa (PAN) • Kawasaki Hastalığı (KD)
<b>Küçük damar vaskülit (SVV)</b>
• Antinötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) ile ilişkili vaskülit (AAV) Mikroskobik polianjiit (MPA) Polianjiitli granülatöz (Wegener) (GPA) Polianjiitli eozinofilik granülatöz (Churg-Strauss) (EGPA) • Bağışıklık kompleksi SVV Antiglomerüler bazal membran (anti-GBM) hastalığı Kriyoglobülinemik vaskülit (CV) IgA vaskülit (Henoch-Schonlein) (IgAV) Hipokomplementemik ürtikeryal vaskülit (HUV) (anti-C1q vaskülit)
<b>Değişken damar vaskülit (VVV)</b>
• Behçet hastalığı (BD) • Cogan sendromu (CS)
<b>Tek organ vaskülitleri (SOV)</b>
• Kutanöz lökositoklastik angitis • Kutanöz arterit Primer merkezi sinir sistemi vaskülit • İzole aortit • Diğerleri
<b>Sistemik hastalıkla ilişkili vaskülit</b>
• Lupus vaskülit • Romatoid vaskülit • Sarkoid vaskülit • Diğerleri
<b>Olası etiyolojiyle ilişkili vaskülit</b>
• Hepatit C virüsü ile ilişkili kriyoglobülinemik vaskülit • Hepatit B virüsü ile ilişkili vaskülit • Sifiliz ile ilişkili aortit • İlaça bağlı immün kompleks vaskülit • İlaça bağlı ANCA ile ilişkili vaskülit • Kansere bağlı vaskülit • Diğerleri

Tablo 8.7.2. Polianjiitli granülopatözis (GPA), polianjiitli eozinofilik granülopatözis (EGPA) ve sarkoidozda farklı sistem tutulumuyla ilişkili semptomlar.

	GPA	EGPA	Sarkoid
<b>Kulak</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Otalji, otere, iletim tipi ve sensörinöral işitme kaybı</li> <li>Dizines</li> <li>Tinnitus</li> <li>Kronik otitis media</li> <li>Otitis eksterna</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Otalji, otere, iletim tipi ve sensörinöral işitme kaybı</li> <li>Seröz otitis media, mastoidit, fasiyal sinir paralizisi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sensörinöral ve iletim tipi işitme kaybı</li> <li>Vestibüler disfonksiyon</li> <li>Fasiyal sinir paralizisi</li> </ul>
<b>Burun Boğaz</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Burun tıkanıklığı</li> <li>Kabuklanma</li> <li>Kanama</li> <li>Rinore</li> <li>Yüz ağrısı, koku kaybı</li> <li>Rinosinüzit</li> <li>Septum perforasyonu</li> <li>Eksternal "semer" deformitesi</li> <li>Adezyonlar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Burun tıkanıklığı (%95)</li> <li>Kabuklanma (%75)</li> <li>Kanama (%60)</li> <li>Rinore (%95)</li> <li>Yüz ağrısı, koku kaybı (%90)</li> <li>Hapşırık (%80)</li> <li>Septum perforasyonu (nadir)</li> <li>NP'siz KRS (%70), NP'li KRS (%54)</li> <li>Alerjik rinit (%43)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Burun tıkanıklığı (%90)</li> <li>Kabuklanma (%66)</li> <li>Kanlı akıntı (%40)</li> <li>Yüz ağrısı (%25)</li> <li>Anozmi (%70)</li> <li>Septum perforasyonu</li> <li>"Çilek deri" nazal mukozal nodüller</li> <li>Burun kemikleri - inceleme ve yumuşak doku infiltrasyonu, adezyonlar</li> </ul>
<b>Ağız</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Oral ülserasyon</li> <li>Gingivitis</li> <li>Fistül</li> <li>Kraniyal sinir paralizileri</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Kraniyal sinir paralizileri</li> </ul>
<b>Larinks</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ses kısıklığı</li> <li>Vokal kord paralizisi</li> <li>Subglottik ve trakeal stenoz</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Ses kısıklığı, stridor</li> <li>Supraglottik granülomlar ve stenoz</li> <li>Vokal kord paralizisi</li> </ul>
<b>Alt solunum yolları</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dispnea, plöritik ağrı, hemoptizi</li> <li>Pulmoner infiltrasyon, nodüller, apseler veya hemoraji</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Astım (~ %100)</li> <li>Pulmoner infiltratlar, nodüller, bronşektazi, bronşiyal duvar kalınlaşması</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dispne, öksürük, göğüs ağrısı, hırıltı (%50-95)</li> <li>Hemoptizi (nadir)</li> <li>Pulmoner infiltratlar</li> <li>Hilar lenfadenopati (+ ateş, poliartralji=Lofgren sendromu, özellikle İskandinavlar)</li> </ul>
<b>Oftalmik</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Propitozis, ağrı, görme kaybı, epifora</li> <li>Sklerit, episklerit, retinit, Retroorbital granüloma</li> </ul>	Nadir	<ul style="list-style-type: none"> <li>Epifora, kırmızı, ağrılı göz, fotofobi, kuru göz, görme kaybı</li> <li>Anterior ve posterior üveit, iridosiklit, keratokonjunktivit, skleral plaklar</li> <li>Lakrimal genişleme</li> </ul>
<b>Kardiyak</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aritmiler</li> <li>Perikardial efüzyon</li> <li>Enfarktüs, miyokardit</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vasküler miyokardit (%23-45)</li> <li>Perikardit</li> <li>Miyokard enfarktüsü</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kalp yetmezliği ve ventriküler aritmi-kalp bloğu, ani ölüm</li> </ul>
<b>Renal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Glomerülo nefrit</li> <li>Böbrek fonksiyon bozukluğu</li> <li>Böbrek yetmezliği</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Glomerülo nefrit</li> <li>Böbrek fonksiyon bozukluğu</li> <li>Böbrek yetmezliği</li> </ul>	
<b>Gastrointestinal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diyare</li> <li>Kanama</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Karın ağrısı, bulantı, kusma, diyare, hematemez, melena</li> <li>İnce bağırsak perforasyonu</li> </ul>	
<b>Periferik sinir sistemi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Duyu veya motor polinöropati</li> <li>Mononörit (%10-50)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Duyu veya motor periferik polinöropati (%50-70)</li> <li>Mononöritis, özellikle peroneal sinir</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Polinörit</li> <li>Periferik mononörit</li> <li>Miyelopati</li> </ul>
<b>Santral sinir sistemi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>SSS lezyonları</li> <li>Menenjit</li> <li>Meningeal vaskülit</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>İntrakraniyal apseler</li> <li>Kraniyal nöropatiler</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lenfositik menenjit</li> <li>Kraniyal nöropatiler</li> <li>Hipotalamik/pituiter disfonksiyon (nadir)</li> </ul>
<b>Deri</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Purpura</li> <li>Subkutan nodüller</li> <li>İyileşmeyen ülserasyon (%40-50)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Purpura</li> <li>Subkutanöz nodül</li> <li>İyileşmeyen ülserasyon (%40-50)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Morumsu döküntü</li> <li>Eritema nodozum</li> <li>Lupus pernio</li> <li>Makülopapüler plaklar (nadir)</li> </ul>
<b>Kas- iskelet</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Artralji</li> <li>Miyalji</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Artralji</li> <li>Miyalji</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Artralji</li> <li>Miyalji</li> <li>Daktilit</li> </ul>
<b>Genel/diğerleri</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ateş</li> <li>Kilo kaybı</li> <li>Halsizlik</li> <li>Gece terlemeleri</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ateş</li> <li>Kilo kaybı</li> <li>Halsizlik</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ateş</li> <li>Kilo kaybı</li> <li>Halsizlik (%45)</li> <li>Periferik lenfadenopati</li> <li>Parotitis (Heerfordt's sendromu)</li> <li>Hepatosplenomegali</li> </ul>

Tablo 8.7.3 Polianjiitli granülatözis (GPA), polianjiitli eozinofilik granülatözis (EGPA) ve sarkoidozda incelemeler.

	GPA	EGPA	Sarkoid
<b>Kan</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>c-ANCA / PR3 (sistemik hastalığı olan %95'i pozitif; sınırlı hastalığı olanların 50'si pozitif)</li> <li>P-ANCA (%5 pozitif)</li> <li>Artmış eritrosit sedimentasyon hızı (ESR)</li> <li>Yüksek C-reaktif protein</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kan eozinofilisi (&gt;%10)</li> <li>IgE – non-spesifik artış</li> <li>p-ANCA / MPO pozitif (%26-48'inde artış, Böbrek tutulumu ile %75'e yükselir)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hiperkalsemi (%10-13'ünde)</li> <li>Hiperkalsiüri (~%30'unda)</li> <li>Yükselmiş alkalın fosfataz</li> <li>Yükselmiş anjiyotensin dönüştürücü enzim (%60-83'ünde)</li> </ul>
<b>Görüntüleme</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Yüksek çözünürlüklü toraks BT</li> <li>Sinüs BT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Yüksek çözünürlüklü toraks BT</li> <li>Sinüs BT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Toraks grafisi/BT</li> <li>Sinüs BT</li> </ul>
<b>Alt solunum yolları</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pulmoner fonksiyon</li> <li>Subglottik stenozu dışlamak için flow volüm loop spirometri</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pulmoner fonksiyon</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pulmoner fonksiyon testi</li> <li>Gallium 67 perfüzyon testi</li> <li>Bronkoalveolar lavaj</li> <li>Bronkoskopi-biyopsi</li> </ul>
<b>Kardiyak</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Miyokardiyal değerlendirme</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kardiyopulmoner egzersiz testi</li> <li>EKG</li> </ul>
<b>Renal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>İdrar tahlili</li> <li>Renal fonksiyon testi</li> <li>Doku biyopsisi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>İdrar tahlili</li> <li>Renal fonksiyon testi</li> </ul>	
<b>Periferik sinir sistemi</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Nöropati varsa biyopsi</li> </ul>	
<b>Santral sinir sistemi</b>			<ul style="list-style-type: none"> <li>Beyin MRG</li> </ul>
<b>Deri</b>			<ul style="list-style-type: none"> <li>BCG ile aşılınmış bir hastada negatif tüberkülin deri testi</li> <li>Lupus pernio biyopsisi</li> </ul>
<b>Genel/diğer</b>			<ul style="list-style-type: none"> <li>FDG-PET BT</li> </ul>

Sarkoidozis pulmoner tutulumuna göre evrelendirilir:<sup>466</sup>

- 0: Normal göğüs görüntüleme
- I: Bilateral hilar lenfadenopati, normal akciğer alanları
- II: Bilateral hilar lenfadenopati ve infiltratlar
- III: Tek başına infiltratlar
- IV: Fibrozis

#### Ayırıcı tanı

Ayırıcı tanıda, sifiliz, tüberküloz, rinoskleroma, GPA ve EGPA gibi diğer granülatöz hastalıklar ile berillozis, cüzzam, fungal hastalık, kedi tırmığı ateşi, bir dizi lenfoma ve yaygın granülatöz hastalık gibi yaygın değişken immün yetmezlik hastalıkları sayılabilir.<sup>369,371,462,467</sup>

Artmış serum anjiyotensin dönüştürücü enzim sarkoid düşündürür, ancak TB, lenfoma, cüzzam ve Gaucher hastalığı gibi diğer durumlarda da yüksek olabilir.

#### 8.7.4.5. Tedavi

Sarkoidoz hastaları, diğer vaskülitik/granülatöz hastalıklarda olduğu gibi KBB de dahil olmak üzere çok çeşitli disiplinlere başvurabilir, tanı için düşük bir şüphe eşliğine ihtiyaç vardır, ve en iyi şekilde çok disiplinli bir ortamda tedavi edilir.<sup>451</sup> Birçok durumda, özellikle Evre 1 hastalıkta, hastalık spesifik tedavi olmaksızın iki yıl içinde spontan remisyona girer. Yaklaşık %75'i NSAİİ'lerle semptomatik olarak tedavi edilebilir. Evre 2 hastaların %65'i kendiliğinden gerilerken, sadece akciğer hastalığı olan Evre 3 hastalarında %30 remiyon şansı ve %18 mortalite görülür, eritema

nodozum ve akut artritli hastaların %85'i kendiliğinden iyileşir. SACE artışı veya ekstrapulmoner tutulumu olan daha ileri evre hastalığı olanlarda, genellikle tedavi gerekir, yaklaşık %50'sinde relaps görülebilir, her 10 kişiden 1'inde ciddi özürülük gelişir.<sup>468</sup> Şiddetli kardiyak veya pulmoner tutulum bazı vakalarda ölüme neden olabilir, ve allogreftte yaklaşık üçte ikisinde rekürrens gelişmesine rağmen, akciğer transplantasyonu yapılmıştır.<sup>469,470</sup> Akciğer fonksiyonu 6-12 ayda bir izlenmelidir.

#### Sistemik

Tedavinin temel dayanağı, gerektiğinde oral kortikosteroidlerdir. Evre II ve III akciğer hastalığı ve akciğer dışı kritik organ tutulumu için kullanılır.<sup>468,471</sup>

Hidroksiklorokin/klorokin deri ve kemik lezyonları ve nörolojik sarkoidin yanı sıra, göğsün akut ve idame tedavisinde kullanılır. Bununla birlikte, retina toksitesine neden olabilirler.

Metotreksat (haftalık), siklofosamid ve azatiyoprin gibi steroidden koruyucu sitotoksik ajanlar alternatif tedavi olarak veya sistemik steroidlere ek olarak kullanılabilir.<sup>468</sup> İnfliksımab<sup>468,472-474</sup> gibi TNF-alfa antagonistleri ve talidomid<sup>475</sup> refrakter hastalıkta, özellikle kutanöz, oftalmik, hepatik ve nörosarkoidozda kullanılmıştır.

#### Nazal

Nazal semptomlar sistemik tedaviyle iyileşebilir.<sup>461,476</sup> Ayrıca tuzlu su veya alkali irrigasyonlarıyla standart topikal tedaviler, kortikosteroid spreyler veya damlalar ve %25 glikoz ve gliserin damlaları gibi nazal nemlendiriciler, bal merhemi veya aköz jel de kabukların düzenli debridmanı ile birlikte önerilebilir<sup>451</sup> (Düzyev IV).

BT değişikliklerini aydınlatmak ve muhtemelen sistemik steroid ihtiyacını azaltmak için cerrahinin, biyopsiyle sınırlı, nadiren granüloamatöz kitlelerin debulkingi ve ilişkili alt konka hipertrofinin<sup>477</sup> ve endoskopik sinüs cerrahisinin çok sınırlı bir rolü vardır.<sup>442,457,461,462,478</sup> Özellikle hastalık aktif ise septum cerrahisi

önerilmez; çünkü bu cerrahi prosedür sebebiyle perforasyon gelişebilir.<sup>461</sup> Nazal rekonstrüksiyon ve yeniden yüzeylendirme, kalıcı lupus pernio için anekdotal olarak tanımlanmıştır.<sup>479-481</sup>

### Anahtar noktalar | EPOS 2012'den bu yana ne yenilikler var?

- ANCA ile ilişkili vaskülitler (polianjiitli granüloamatözis (GPA), polianjiitli eozinofilik granüloamatözis (EGPA)) ve sarkoidoz için düşük bir şüphe eşiği olmalıdır, bunların hepsi üst solunum yollarını etkileyebilir ve belirgin kronik rinosinüzit ile kendini gösterebilir.
- ANCA testi vaskülitte tanının temel dayanağı haline gelmiştir, ancak GPA (c-ANCA) ve EGPA'nın (p-ANCA) sınırlı formlarında duyarlılığı düşüktür.
- Kokainin kötüye kullanımı, septum orta hatta GPA'yı taklit eden destrüktif bir süreç oluşturabilir.
- GPA ve EGPA'da immünosupresyon ile sistemik tedavi birçok durumda rituksimab ve diğer monoklonal antikorlar ile yer değiştirmektedir.
- Sarkoidoz, nonkazeifiye granüloma ile karakterize, etiyojisi bilinmeyen, kronik multisistemik inflamatuvar bir hastalıktır.
- Sarkoidozis için pozitif biyopsi dışında kesin bir test yoktur.
- Sarkoidozda sistemik steroidler hala tedavinin temelini oluşturmaktadır, ancak hidroklorokin, metotreksat gibi steroidden koruyucu sitotoksik ajanlar ve infliksimab gibi TNF-alfa antagonistleri de kullanılmaktadır.
- Tüm bu hastalıklarda, lokal tedavi nazal yıkama, topikal steroidler ve nemlendiricileri çerir.

### Kaynaklar

- Gutman M, Torres A, Keen KJ, Houser SM. Prevalence of allergy in patients with chronic rhinosinusitis. *Otolaryngology-head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surg.* 2004;130:545-52.
- Shen K-C, Lin Y-T, Lin C-F, Chang C-H, Yeh T-H. Allergy accelerates the disease progression of chronic rhinosinusitis. *Acta oto-laryngologica* 2019;139:75-9.
- Huang S-WW. The risk of sinusitis in children with allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 2000;21:85-8.
- Wilson KF, McMains KC, Orlandi RR. The association between allergy and chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps: an evidence-based review with recommendations. *International forum of allergy & rhinology* 2014;4:93-103.
- Hamizan AW, Loftus PA, Alvarado R, et al. Allergic phenotype of chronic rhinosinusitis based on radiologic pattern of disease. *Laryngoscope.* 2018;128:2015-21.
- Marcus S, Schertzer J, Roland LT, Wise SK, Levy JM, DelGaudio JM. Central compartment atopic disease: prevalence of allergy and asthma compared with other subtypes of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2019, 10.1002/alr.22454.
- Philpott CM, Erskine S, Hopkins C, et al. Prevalence of asthma, aspirin sensitivity and allergy in chronic rhinosinusitis: data from the UK National Chronic Rhinosinusitis Epidemiology Study. *Respiratory research* 2018;19:129.
- Green BJ, Beezhold DH, Gallinger Z, et al. Allergic sensitization in Canadian chronic rhinosinusitis patients. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 2014;10:15.
- Houser SM, Keen KJ. The role of allergy and smoking in chronic rhinosinusitis and polyposis. *Laryngoscope.* 2008;118:1521-7.
- Asero R, Bottazzi G. Nasal polyposis: a study of its association with airborne allergen hypersensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;86:283-5.
- Benjamin MR, Stevens WW, Li N, et al. Clinical Characteristics of Patients with Chronic Rhinosinusitis without Nasal Polyps in an Academic Setting. *The journal of allergy and clinical immunology In practice* 2019;7:1010-6.
- Li QC, Cheng KJ, Wang F, Zhou SH. Role of atopy in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: does an atopic condition affect the severity and recurrence of disease? *The J of laryngology and otology* 2016;130:640-4.
- Robinson S, Douglas R, Wormald P-JJ. The relationship between atopy and chronic rhinosinusitis. *American J of Rhinology.* 2006;20:625-8.
- Bonfils P, Avan P, Malinvaud D. Influence of allergy on the symptoms and treatment of nasal polyposis. *Acta Otolaryngol.* 2006;126:839-44.
- Erbek SS, Erbek S, Topal O, Cakmak O. The Role of Allergy in the Severity of Nasal Polyposis. *American J of Rhinology.* 2007;21:686-90.
- Ho J, Alvarado R, Rimmer J, Sewell WA, Harvey RJ. Atopy in chronic rhinosinusitis: impact on quality of life outcomes. *International Forum of Allergy & Rhinology.* 2019;9:501-7.
- Stamberger H. Functional endoscopic sinus surgery. 1991.
- DelGaudio JM, Loftus PA, Hamizan AW, Harvey RJ, Wise SK. Central Compartment Atopic Disease. *American J of Rhinology. & Allergy* 2017;31:228-34.
- Zhang Y, Gevaert E, Lou H, et al. Chronic rhinosinusitis in Asia. *J of Allergy and Clinical Immunology* 2017;140:1230-9.
- Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH, et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2016;6 Suppl 1:S22-S209.
- Hirose K, Iwata A, Tamachi T, Nakajima H. Allergic airway inflammation: key players beyond the Th2 cell pathway. *Immunological Reviews* 2017;278:145-61.
- Lou H, Meng Y, Piao Y, Wang C, Zhang L, Bachert C. Predictive significance of tissue eosinophilia for nasal polyp recurrence in the Chinese population. *Am J Rhinol Allergy* 2015;29:350-6.
- Kato A. Group 2 Innate Lymphoid Cells in Airway Diseases. *Chest* 2019, 10.1016/j.chest.2019.04.101.
- Wang B-F, Cao P-P, Long X-B, et al. Distinct mucosal immunopathologic profiles in atopic and nonatopic chronic rhinosinusitis without nasal polyps in Central China. *International forum of allergy & rhinology* 2016;6:1013-9.
- Zhang J, Chen J, Robinson C. Cellular and Molecular Events in the Airway Epithelium Defining the Interaction Between House Dust Mite Group 1 Allergens and Innate Defences. *International journal of molecular sciences* 2018;19:3549.

26. De Greve G, Hellings PW, Fokkens WJ, Pugin B, Steelant B, Seys SF. Endotype-driven treatment in chronic upper airway diseases. *Clin Transl Allergy* 2017;7:22.
27. Smurthwaite L, Durham SR. Local IgE synthesis in allergic rhinitis and asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2002;2:231-8.
28. Wise SK, Ahn CN, Schlosser RJ. Localized immunoglobulin E expression in allergic rhinitis and nasal polyposis. *Curr Opin Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2009;17:216-22.
29. Gevaert P, Holtappels G, Johansson SGO, Cuvelier C, Cauwenberge P, Bachert C. Organization of secondary lymphoid tissue and local IgE formation to *Staphylococcus aureus* enterotoxins in nasal polyp tissue. *Allergy* 2005;60:71-9.
30. Schryver ED, Devuyst L, Derycke L, et al. Local immunoglobulin e in the nasal mucosa: clinical implications. *Allergy, asthma & immunology research* 2015;7:321-31.
31. Kortekaas Krohn I, Shikhagaie MM, Golebski K, et al. Emerging roles of innate lymphoid cells in inflammatory diseases: Clinical implications. *Allergy* 2018;73:837-50.
32. White LJ, Rotella MR, DelGaudio JM. Polypoid changes of the middle turbinate as an indicator of atopic disease. *International forum of allergy & rhinology* 2014;4:376-80.
33. Brunner JP, Jawad BA, McCoul ED. Polypoid Change of the Middle Turbinate and Paranasal Sinus Polyposis Are Distinct Entities. *Otolaryngology– Head and Neck Surg.* 2017;157:519-23.
34. Kirtsreesakul V. Role of allergy in the therapeutic response of nasal polyps. *Asian Pacific journal of allergy and immunology* 2002;20:141-6.
35. DeYoung K, Wentzel JL, Schlosser RJ, Nguyen SA, Soler ZM. Systematic review of immunotherapy for chronic rhinosinusitis. *American J of Rhinology. & Allergy* 2014;28:145-50.
36. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J of Allergy and Clinical Immunology* 2015;136:1186-205.e78.
37. Nayan S, Alizadehfar R, Desrosiers M. Humoral Primary Immunodeficiencies in Chronic Rhinosinusitis. *Current Allergy and Asthma Reports* 2015;15:46.
38. Schwitzguébel AJ-P, Jandus P, Lacroix J-SS, et al. Immunoglobulin deficiency in patients with chronic rhinosinusitis: Systematic review of the literature and meta-analysis. *J of Allergy & Clinical Immunology* 2015;136:1523-31.
39. Resnick ES, Moshier EL, Godbold JH, Cunningham-Rundles C. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. *Blood* 2012;119:1650-7.
40. Picard C, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *J of clinical immunology* 2018;38:96-128.
41. Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, et al. International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders. *The journal of allergy and clinical immunology In practice* 2016;4:38-59.
42. Singh K, Chang C, Gershwin ME. IgA deficiency and autoimmunity. *Autoimmunity Reviews* 2014;13:163-77.
43. Frieri M. Good's syndrome, CVID, and selective antibody deficiency in patients with chronic rhinosinusitis. *Current allergy and asthma reports* 2014;14:438.
44. McCusker C, Upton J, Warrington R. Primary immunodeficiency. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 2018;14:61.
45. Gill PK, Betschel SD. Timing of infections in patients with primary immunodeficiencies treated with intravenous immunoglobulin (IVIg). *Allergy Asthma Clin Immunol* 2018;14:35.
46. Walsh JE, Gurrola JG, Graham SM, Mott SL, Ballas ZK. Immunoglobulin replacement therapy reduces chronic rhinosinusitis in patients with antibody deficiency. *International forum of allergy & rhinology* 2017;7:30-6.
47. Quinti I, Soaresina A, Spadaro G, et al. Long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol* 2007;27:308-16.
48. Kuruvilla M, de la Morena MT. Antibiotic Prophylaxis in Primary Immune Deficiency Disorders. *J Allergy and Clin Immunol. : In Practice* 2013;1:573-82.
49. Bayrakci B, Ersoy F, Sanal O, Kiliç S, Metin A, Tezcan I. The efficacy of immunoglobulin replacement therapy in the long-term follow-up of the B-cell deficiencies (XLA, HIM, CVID). *The Turkish journal of pediatrics* 47:239-46.
50. Kashani S, Carr TF, Grammer LC, et al. Clinical Characteristics of Adults With Chronic Rhinosinusitis and Specific Antibody Deficiency. *J Allergy and Clin Immunol. : In Practice* 2015;3:236-42.
51. Khalid AN, Mace JC, Smith TL. Outcomes of sinus surgery in ambulatory patients with immune dysfunction. *Am J Rhinol Allergy* 2010;24:230-3.
52. Duraisingham SS, Buckland M, Dempster J, Lorenzo L, Grigoriadou S, Longhurst HJ. Primary vs. secondary antibody deficiency: clinical features and infection outcomes of immunoglobulin replacement. *PloS one* 2014;9:e100324.
53. Roberts DM, Jones RB, Smith RM, et al. Rituximab-associated hypogammaglobulinemia: incidence, predictors and outcomes in patients with multi-system autoimmune disease. *J of autoimmunity* 2015;57:60-5.
54. Iacovou E, Vlastarakos PV, Papacharalampous G, Kampessis G, Nikolopoulos TP. Diagnosis and treatment of HIV-associated manifestations in otolaryngology. *Infectious disease reports* 2012;4:e9.
55. Hajjij A, Mace JC, Soler ZM, Smith TL, Hwang PH. The impact of diabetes mellitus on outcomes of endoscopic sinus surgery: a nested case-control study. *International forum of allergy & rhinology* 2015;5:533-40.
56. Khan A, Vandeplas G, Huynh TMT, et al. The Global Allergy and Asthma European Network (GALEN rhinosinusitis cohort: a large European cross-sectional study of chronic rhinosinusitis patients with and without nasal polyps. *Rhinology.* 2019;57:32-42.
57. Hellings PW, Fokkens WJ, Bachert C, et al. Positioning the principles of precision medicine in care pathways for allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis - A EUFOREA-ARIA-EPOS-AIRWAYS ICP statement. *Allergy* 2017;72:1297-305.
58. Valiulis A, Bousquet J, Veryga A, et al. Vilnius Declaration on chronic respiratory diseases: multisectoral care pathways embedding guided self-management, mHealth and air pollution in chronic respiratory diseases. *Clin Transl Allergy* 2019;9:7.
59. Ostovar A, Fokkens WJ, Vahdat K, Raeisi A, Mallahzadeh A, Farrokhi S. Epidemiology of chronic rhinosinusitis in Bushehr, southwestern region of Iran: a GA2LEN study. *Rhinology.* 2019;57:43-8.
60. Massoth L, Anderson C, McKinney KA. Asthma and Chronic Rhinosinusitis: Diagnosis and Medical Management. *Med Sci (Basel)* 2019;7.
61. Yang M, Chen H, Zhang Y, et al. Long-term use of inhaled corticosteroids and risk of upper respiratory tract infection in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Inhalation Toxicology* 2017;29:219-26.
62. Hakansson K, Konge L, Thomsen SF, Backer V, von Buchwald C. Sinonasal inflammation in COPD: a systematic review. *Eur Respir J* 2013;42:1402-11.
63. Kariya S, Okano M, Oto T, et al. Pulmonary function in patients with chronic rhinosinusitis and allergic rhinitis. *J Laryngol. Otol.* 2014;128:255-62.
64. Tomisa G, Horvath A, Szalai Z, Muller V, Tamasi L. Prevalence and impact of risk factors for poor asthma outcomes in a large, specialist-managed patient cohort: a real-life study. *J Asthma Allergy* 2019;12:297-307.
65. Maspero JF, Katelaris CH, Busse WW, et al. Dupilumab Efficacy in Uncontrolled, Moderate-to-Severe Asthma with Self-Reported Chronic Rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019, 10.1016/j.jaip.2019.07.016.

66. Somani SN, Kwah JH, Yeh C, et al. Prevalence and characterization of chronic rhinosinusitis in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis at a tertiary care center in the United States. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2019;9:1424-9.
67. Handley E, Nicolson CH, Hew M, Lee AL. Prevalence and Clinical Implications of Chronic Rhinosinusitis in People with Bronchiectasis: A Systematic Review. *J Allergy and Clin Immunol. : In Practice* 2019;7:2004-12.e1.
68. Aarab R, Vijverberg SJH, Prins M, et al. Prevalence of and factors associated with adult-onset asthma in different ethnic groups: The HELIUS study. *Respir Med* 2019;150:113-9.
69. Grossman NL, Ortega VE, King TS, et al. Exacerbation-prone asthma in the context of race and ancestry in Asthma Clinical Research Network trials. *J Allergy Clin Immunol* 2019;144:1524-33.
70. Banoub RG, Phillips KM, Hoehle LP, Caradonna DS, Gray ST, Sedaghat AR. Relationship between chronic rhinosinusitis exacerbation frequency and asthma control. *Laryngoscope.* 2018;128:1033-8.
71. Reddel HK, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. GINA 2019: a fundamental change in asthma management: Treatment of asthma with short-acting bronchodilators alone is no longer recommended for adults and adolescents. *Eur Respir J* 2019;53.
72. Singh U, Wangia-Anderson V, Bernstein JA. Chronic Rhinitis Is a High-Risk Comorbidity for 30-Day Hospital Readmission of Patients with Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Allergy and Clin Immunol. : In Practice* 2019;7:279-85.e6.
73. Yang X, Xu Y, Jin J, Li R, Liu X, Sun Y. Chronic rhinosinusitis is associated with higher prevalence and severity of bronchiectasis in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017;12:655-62.
74. Hens G, Vanaudenaerde BM, Bullens DM, et al. Sinonasal pathology in nonallergic asthma and COPD: 'united airway disease' beyond the scope of allergy. *Allergy* 2008;63:261-7.
75. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, 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. *Lancet* 2019;394:1638-50.
76. Weinstein SF, Katial RK, Bardin P, et al. Effects of Reslizumab on Asthma Outcomes in a Subgroup of Eosinophilic Asthma Patients with Self-Reported Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:589-96.e3.
77. Tiotiu A, Oster JP, Roux P, et al. Omalizumab's effectiveness in severe allergic asthma and nasal polyps: a real-life study. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2019, 10.18176/jiaci.0391.0.
78. Braunstahl GJ, Overbeek SE, Fokkens WJ, et al. Segmental bronchoprovocation in allergic rhinitis patients affects mast cell and basophil numbers in nasal and bronchial mucosa. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:858-65.
79. Braunstahl GJ, Kleinjan A, Overbeek SE, Prins JB, Hoogsteden HC, Fokkens WJ. Segmental bronchial provocation induces nasal inflammation in allergic rhinitis patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:2051-7.
80. Hens G, Bobic S, Reekmans K, Ceuppens JL, Hellings PW. Rapid systemic uptake of allergens through the respiratory mucosa. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:472-4.
81. Steelant B, Seys SF, Boeckxstaens G, Akdis CA, Ceuppens JL, Hellings PW. Restoring airway epithelial barrier dysfunction: a new therapeutic challenge in allergic airway disease. *Rhinology.* 2016;54:195-205.
82. Hens G, Raap U, Vanoirbeek J, et al. Selective nasal allergen provocation induces substance P-mediated bronchial hyperresponsiveness. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2011;44:517-23.
83. Kim Y-C, Won H-K, Lee JW, et al. Staphylococcus aureus Nasal Colonization and Asthma in Adults: Systematic Review and Meta-Analysis. *The journal of allergy and clinical immunology in practice* 2019;7:606-15.e9.
84. Hellings PW, Hens G, Meyts I, et al. Aggravation of bronchial eosinophilia in mice by nasal and bronchial exposure to Staphylococcus aureus enterotoxin B. *Clin Exp Allergy* 2006;36:1063-71.
85. De Boeck I, Wittouck S, Martens K, et al. Anterior Nares Diversity and Pathobionts Represent Sinus Microbiome in Chronic Rhinosinusitis. *mSphere* 2019;4:e00532-19.
86. Yoo KH, Ahn HR, Park JK, et al. Burden of Respiratory Disease in Korea: An Observational Study on Allergic Rhinitis, Asthma, COPD, and Rhinosinusitis. *Allergy Asthma Immunol Res* 2016;8:527-34.
87. Hellings PW, Prokopakis EP. Global airway disease beyond allergy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2010;10:143-9.
88. Doulaptis M, Prokopakis E, Seys S, Pugin B, Steelant B, Hellings P. Visual analogue scale for sino-nasal symptoms severity correlates with sino-nasal outcome test 22: paving the way for a simple outcome tool of CRS burden. *Clin Transl Allergy* 2018;8:32.
89. Vashishta R, Soler ZM, Nguyen SA, Schlosser RJ. A systematic review and meta-analysis of asthma outcomes following endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *International Forum of Allergy & Rhinology.* 2013;3:788-94.
90. Schlosser RJ, Smith TL, Mace J, Soler ZM. Asthma quality of life and control after sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis. *Allergy* 2017;72:483-91.
91. van der Veen J, Seys SF, Timmermans M, et al. Real-life study showing uncontrolled rhinosinusitis after sinus surgery in a tertiary referral centre. *Allergy* 2017;72:282-90.
92. Morrissey DK, Bassiouni A, Psaltis AJ, Naidoo Y, Wormald PJ. Outcomes of revision endoscopic modified Lothrop procedure. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2016;6:518-22.
93. Cashman SM, Patino A, Delgado MG, Byrne L, Denham B, De Arce M. The Irish cystic fibrosis database. *J of medical genetics* 1995;32:972-5.
94. Schwartz M, Sørensen N, Brandt NJ, Høgdall E, Holm T. High incidence of cystic fibrosis on The Faroe Islands: a molecular and genealogical study. *Human Genetics* 1995;95:703-6.
95. Lyczak JB, Cannon CL, Pier GB. Lung infections associated with cystic fibrosis. *Clinical microbiology reviews* 2002;15:194-222.
96. Aanaes K, Johansen HK, Skov M, et al. Clinical effects of sinus surgery and adjuvant therapy in cystic fibrosis patients - can chronic lung infections be postponed? *Rhinology.* 2013;51:222-30.
97. Markussen T, Marvig RL, Gómez-Lozano M, et al. Environmental Heterogeneity Drives Within-Host Diversification and Evolution of *Pseudomonas aeruginosa*. *mBio* 2014;5:e01592-14.
98. Mainz JG, Naehrlich L, Schien M, et al. Concordant genotype of upper and lower airways *P aeruginosa* and *S aureus* isolates in cystic fibrosis. *Thorax* 2009;64:535-40.
99. Pletcher SD, Goldberg AN, Cope EK. Loss of Microbial Niche Specificity Between the Upper and Lower Airways in Patients With Cystic Fibrosis. *Laryngoscope.* 2019;129:544-50.
100. Johansen HK, Aanaes K, Pressler T, et al. Colonisation and infection of the paranasal sinuses in cystic fibrosis patients is accompanied by a reduced PMN response. *J Cyst Fibros* 2012;11:525-31.
101. Aanaes K, Rickelt LF, Johansen HK, et al. Decreased mucosal oxygen tension in the maxillary sinuses in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2011;10:114-20.
102. Aanaes K, Eickhardt S, Johansen HK, et al. Sinus biofilms in patients with cystic fibrosis: is adjusted eradication therapy needed? *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2015;272:2291-7.
103. Doht F, Hentschel J, Fischer N, et al. Reduced effect of intravenous antibiotic treatment on sinonasal markers in pulmonary inflammation. *Rhinology.* 2015;53:249-59.
104. Kim RJT, Park L, Wood AJ, Yin T, Jain R, Douglas RG. Chronic rhinosinusitis and cystic fibrosis: the interaction between sinus bacteria and mucosal immunity. *International Forum of Allergy & Rhinology.* 2015;5:380-5.



105. Orlandi RR, Wiggins RH. Radiological Sinonasal Findings in Adults with Cystic Fibrosis. *American J of Rhinology. & Allergy* 2009;23:307-11.
106. Berkhout MC, Klerx-Melis F, Fokkens WJ, Nuijsink M, van Aalderen WM, Heijerman HG. CT-abnormalities, bacteriology and symptoms of sinonasal disease in children with Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros* 2016;15:816-24.
107. Eggesbo HB, Sovik S, Dolvik S, Eiklid K, Kolmannskog F. Proposal of a CT scoring system of the paranasal sinuses in diagnosing cystic fibrosis. *Eur Radiol* 2003;13:1451-60.
108. Sheikh SI, Handly B, Ryan-Wenger NA, et al. Novel Computed Tomography Scoring System for Sinus Disease in Adults With Cystic Fibrosis. *Ann Otol. Rhinol Laryngol.* 2016;125:838-43.
109. Rasmussen J, Aanaes K, Norling R, Nielsen KG, Johansen HK, von Buchwald C. CT of the paranasal sinuses is not a valid indicator for sinus surgery in CF patients. *J Cyst Fibros* 2012;11:93-9.
110. Babinski D, Trawinska-Bartnicka M. Rhinosinusitis in cystic fibrosis: not a simple story. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2008;72:619-24.
111. Marshak T, Rivlin Y, Bentur L, Ronen O, Uri N. Prevalence of rhinosinusitis among atypical cystic fibrosis patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011;268:519-24.
112. Schraven SP, Wehrmann M, Wagner W, Blumenstock G, Koitschev A. Prevalence and histopathology of chronic polypoid sinusitis in pediatric patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2011;10:181-6.
113. Steinke JW, Payne SC, Chen PG, Negri J, Stelow EB, Borish L. Etiology of nasal polyps in cystic fibrosis: not a unimodal disease. *Ann Otol. Rhinol Laryngol.* 2012;121:579-86.
114. Taylor RJ, Miller JD, Rose AS, et al. Comprehensive quality of life outcomes for pediatric patients undergoing endoscopic sinus surgery. *Rhinology.* 2014;52:327-33.
115. King VvB. Upper Respiratory Disease, Sinusitis, and Polyposis. *Clinical reviews in allergy* 1991;9:143-57.
116. Berkhout MC, van Rooden CJ, Rijntjes E, Fokkens WJ, el Bouazzaoui LH, Heijerman HG. Sinonasal manifestations of cystic fibrosis: a correlation between genotype and phenotype? *J Cyst Fibros* 2014;13:442-8.
117. Morlacchi LC, Greer M, Tudorache I, et al. The burden of sinus disease in cystic fibrosis lung transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2018;20:e12924.
118. Bock JM, Schien M, Fischer C, et al. Importance to question sinonasal symptoms and to perform rhinoscopy and rhinomanometry in cystic fibrosis patients. *Pediatr Pulmonol* 2017;52:167-74.
119. Kreicher KL, Bauschard MJ, Clemmens CS, Riva CM, Meyer TA. Audiometric assessment of pediatric patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2018;17:383-90.
120. Kovell LC, Wang J, Ishman SL, Zeitlin PL, Boss EF. Cystic Fibrosis and Sinusitis in Children: Outcomes and Socioeconomic Status. *Otolaryngology-Head and Neck Surg.* 2011;145:146-53.
121. Calton JB, Koripella PC, Willis AL, Le CH, Chiu AG, Chang EH. Paranasal sinus size is decreased in CFTR heterozygotes with chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2017;7:256-60.
122. Farrell PM, White TB, Ren CL, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr* 2017;181s:S4-S15.e1.
123. Mastella G, Zanolla L, Castellani C, et al. Neonatal Screening for Cystic Fibrosis: Long-Term Clinical Balance. *Pancreatology* 2001;1:531-7.
124. Lai HJ, Cheng Y, Farrell PM. The survival advantage of patients with cystic fibrosis diagnosed through neonatal screening: evidence from the United States Cystic Fibrosis Foundation registry data. *J Pediatr* 2005;147:S57-63.
125. Manji J, Thamboo A, Tacey M, Garnis C, Chadha NK. The presence of Interleukin-13 in nasal lavage may be a predictor of nasal polyposis in pediatric patients with cystic fibrosis. *Rhinology.* 2018;56:261-7.
126. Boyle MP, De Boeck K. A new era in the treatment of cystic fibrosis: correction of the underlying CFTR defect. *Lancet Respir Med* 2013;1:158-63.
127. McKone EF, Goss CH, Aitken ML. CFTR genotype as a predictor of prognosis in cystic fibrosis. *Chest* 2006;130:1441-7.
128. Ferril GR, Nick JA, Getz AE, et al. Comparison of radiographic and clinical characteristics of low-risk and high-risk cystic fibrosis genotypes. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2014;4:915-20.
129. Abuzeid WM, Song C, Fastenberg JH, et al. Correlations between cystic fibrosis genotype and sinus disease severity in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2018;128:1752-8.
130. Lee RJ, Xiong G, Kofonow JM, et al. T2R38 taste receptor polymorphisms underlie susceptibility to upper respiratory infection. *J Clin Invest* 2012;122:4145-59.
131. Adappa ND, Workman AD, Hadjililadis D, et al. T2R38 genotype is correlated with sinonasal quality of life in homozygous DeltaF508 cystic fibrosis patients. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2016;6:356-61.
132. Potash AE, Wallen TJ, Karp PH, et al. Adenoviral gene transfer corrects the ion transport defect in the sinus epithelia of a porcine CF model. *Mol Ther* 2013;21:947-53.
133. Wagner JA, Nepomuceno IB, Messner AH, et al. A phase II, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial of tgAAVCF using maxillary sinus delivery in patients with cystic fibrosis with antrostomies. *Human gene therapy* 2002;13:1349-59.
134. Van Goor F, Hadida S, Grootenhuys PD, et al. Rescue of CF airway epithelial cell function in vitro by a CFTR potentiator, VX-770. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:18825-30.
135. US Food and Drug Administration. FDA expands approved use of Kalydeco to treat additional mutations of cystic fibrosis. 2017. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-expands-approved-use-kalydeco-treat-additional-mutations-cystic-fibrosis>. 29 August 2019.
136. European Medicines Agency. Kalydeco. 2012. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kalydeco>. 29 August 2019.
137. Stevens EM, Vladar EK, C AM, T CS, C vB, C M. Ciliary Localization of the Intraflagellar Transport Protein IFT88 is Disrupted in Cystic Fibrosis. *American J of Respiratory Cell and Molecular Biology* 2019; In Press.
138. Accurso FJ, Rowe SM, Clancy JP, et al. Effect of VX-770 in persons with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation. *N Engl J Med* 2010;363:1991-2003.
139. Sawicki GS, McKone EF, Pasta DJ, et al. Sustained Benefit from ivacaftor demonstrated by combining clinical trial and cystic fibrosis patient registry data. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:836-42.
140. McCormick J, Cho DY, Lampkin B, et al. Ivacaftor improves rhinologic, psychologic, and sleep-related quality of life in G551D cystic fibrosis patients. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2019;9:292-7.
141. Chang EH, Tang XX, Shah VS, et al. Medical reversal of chronic sinusitis in a cystic fibrosis patient with ivacaftor. *International forum of allergy & rhinology* 2015;5:178-81.
142. Vreede CL, Berkhout MC, Sprij AJ, Fokkens WJ, Heijerman HGM. Ivacaftor and sinonasal pathology in a cystic fibrosis patient with genotype deltaF508/S1215N. *J Cyst Fibros* 2014;14:412-3.
143. Cho DY, Lim DJ, Mackey C, et al. Ivacaftor, a Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Potentiator, Enhances Ciprofloxacin Activity Against *Pseudomonas aeruginosa*. *Am J Rhinol Allergy* 2019;33:129-36.
144. Reznikov LR, Abou Alaiwa MH, Dohrn CL, et al. Antibacterial properties of the CFTR potentiator ivacaftor. *J Cyst Fibros* 2014;13:515-9.
145. Philpott CM, Smith R, Davies-Husband CR, et al. Exploring the association between ingestion of foods with higher potential salicylate content and symptom exacerbation in chronic rhinosinusitis. Data from the National Chronic Rhinosinusitis Epidemiology Study. *Rhinology.* 2019, 10.4193/Rhin19.027.
146. Ayoub N, Thamboo A, Habib A-R, Nayak JV, Hwang PH. Determinants and outcomes of upfront surgery versus medical therapy for chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis. *International Forum of Allergy & Rhinology.* 2017;7:450-8.

147. Cimmino M, Nardone M, Cavaliere M, et al. Dornase alfa as postoperative therapy in cystic fibrosis sinonasal disease. *Archives of otolaryngology-- head & neck surgery* 2005;131:1097- 101.
148. Mainz JG, Schumacher U, Schadlich K, et al. Sino nasal inhalation of isotonic versus hypertonic saline (6.0%) in CF patients with chronic rhinosinusitis - Results of a multicenter, prospective, randomized, double-blind, controlled trial. *J Cyst Fibros* 2016;15:e57-e66.
149. Lee VS, Davis GE. Culture-directed topical antibiotic treatment for chronic rhinosinusitis. *American journal of rhinology & allergy* 2016;30:414-7.
150. Berkhout MC, van Velzen AJ, Touw DJ, de Kok BM, Fokkens WJ, Heijerman HGM. Systemic absorption of nasally administered tobramycin and colistin in patients with cystic fibrosis. *The J of antimicrobial chemotherapy* 2014;69:3112-5.
151. Cho DY, Lim DJ, Mackey C, et al. In-vitro evaluation of a ciprofloxacin- and ivacaftor-coated sinus stent against *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2019;9:486- 92.
152. Fong SA, Drilling A, Morales S, et al. Activity of Bacteriophages in Removing Biofilms of *Pseudomonas aeruginosa* Isolates from Chronic Rhinosinusitis Patients. *Front Cell Infect Microbiol* 2017;7:418.
153. Hashemi MM, Holden BS, Taylor MF, et al. Antibacterial and Antifungal Activities of Poloxamer Micelles Containing Ceragenin CSA-131 on Ciliated Tissues. *Molecules (Basel, Switzerland)* 2018;23:596.
154. Beer H, Southern KW, Swift AC. Topical nasal steroids for treating nasal polyposis in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015, 10.1002/14651858.CD008253. pub4:Cd008253.
155. Liang J, Higgins T, Ishman SL, Boss EF, Benke JR, Lin SY. Medical management of chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis: a systematic review. *Laryngoscope.* 2014;124:1308-13.
156. Tumin D, Hayes D, Kirkby SE, Tobias JD, McKee C. Safety of endoscopic sinus surgery in children with cystic fibrosis. *International J of Pediatric Otorhinolaryngology* 2017;98:25-8.
157. Alanin MC, Aanaes K, Hoiby N, et al. Sinus surgery postpones chronic Gram-negative lung infection: cohort study of 106 patients with cystic fibrosis. *Rhinology.* 2016;54:206-13.
158. Virgin FW, Rowe SM, Wade MB, et al. Extensive surgical and comprehensive postoperative medical management for cystic fibrosis chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2012;26:70-5.
159. Vital D, Hofer M, Benden C, Holzmann D, Boehler A. Impact of Sinus Surgery on Pseudomonas Airway Colonization, Bronchiolitis Obliterans Syndrome and Survival in Cystic Fibrosis Lung Transplant Recipients. *Respiration* 2013;86:25-31.
160. Aanaes K, Alanin MC, Nielsen KG, et al. The accessibility of topical treatment in the paranasal sinuses on operated cystic fibrosis patients assessed by scintigraphy. *Rhinology.* 2018;56:268-73.
161. Rudkjoberg VB, Aanaes K, Wolff TY, von Buchwald C, Johansen HK, Thomsen TR. An exploratory study of microbial diversity in sinus infections of cystic fibrosis patients by molecular methods. *J Cyst Fibros* 2014;13:645-52.
162. Hoggard M, Biswas K, Zoing M, Wagner Mackenzie B, Taylor MW, Douglas RG. Evidence of microbiota dysbiosis in chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2017;7:230-9.
163. Afzelius BA. A human syndrome caused by immotile cilia. *Science* 1976;193:317-9.
164. Sleigh MA. Primary ciliary dyskinesia. *Lancet* 1981;2:476.
165. Goutaki M, Meier AB, Halbeisen FS, et al. Clinical manifestations in primary ciliary dyskinesia: systematic review and meta-analysis. *The European respiratory journal* 2016;48:1081-95.
166. Armengot Carceller M, Mata Roig M, Milara Payá X, Cortijo Gimeno J. Discinesia ciliar primaria. *Ciliopatías. Acta Otorrinolaringológica Española* 2010;61:149-59.
167. Rubbo B, Lucas JS. Clinical care for primary ciliary dyskinesia: current challenges and future directions. *European Respiratory Review* 2017;26:170023.
168. Shapiro AJ, Zariwala MA, Ferkol T, et al. Diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation consensus recommendations based on state of the art review. *Pediatric Pulmonology* 2016;51:115-32.
169. Honoré I, Burgel P-R. Primary ciliary dyskinesia in adults. *Revue des Maladies Respiratoires* 2016;33:165-89.
170. Bush A, Chodhari R, Collins N, et al. Primary ciliary dyskinesia: current state of the art. *Arch Dis Child* 2007;92:1136-40.
171. Kuehni CE, Frischer T, Strippoli M-PF, et al. Factors influencing age at diagnosis of primary ciliary dyskinesia in European children. *The European respiratory journal* 2010;36:1248-58.
172. O'Callaghan C, Chetcuti P, Moya E. High prevalence of primary ciliary dyskinesia in a British Asian population. *Archives of Disease in Childhood* 2010;95:51-2.
173. Ferkol TW, Puffenberger EG, Lie H, et al. Primary Ciliary Dyskinesia-Causing Mutations in Amish and Mennonite Communities. *The J of Pediatrics* 2013;163:383-7.
174. Mirra V, Werner C, Santamaria F. Primary Ciliary Dyskinesia: An Update on Clinical Aspects, Genetics, Diagnosis, and Future Treatment Strategies. *Frontiers in Pediatrics* 2017;5:135.
175. Bush A, Hogg C. Primary ciliary dyskinesia: recent advances in epidemiology, diagnosis, management and relationship with the expanding spectrum of ciliopathy. *Expert Review of Respiratory Medicine* 2012;6:663-82.
176. Frija-Masson J, Bassinet L, Honoré I, et al. Clinical characteristics, functional respiratory decline and follow-up in adult patients with primary ciliary dyskinesia. *Thorax* 2017;72:154-60.
177. Praveen K, Davis EE, Katsanis N. Unique among ciliopathies: primary ciliary dyskinesia, a motile cilia disorder. *F1000Prime Reports* 2015;7:36.
178. Knowles MR, Zariwala M, Leigh M. Primary Ciliary Dyskinesia. *Clinics in Chest Medicine* 2016;37:449-61.
179. Bequignon E, Dupuy L, Zerah-Lancner F, et al. Critical Evaluation of Sinonasal Disease in 64 Adults with Primary Ciliary Dyskinesia. *J of Clinical Medicine* 2019;8:619.
180. Campbell R. Managing upper respiratory tract complications of primary ciliary dyskinesia in children. *Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology* 2012;12:32-8.
181. Wijers CD, Chmiel JF, Gaston BM. Bacterial infections in patients with primary ciliary dyskinesia: Comparison with cystic fibrosis. *Chronic respiratory disease* 2017;14:392-406.
182. Rogers GB, Carroll MP, Zain NMM, et al. Complexity, Temporal Stability, and Clinical Correlates of Airway Bacterial Community Composition in Primary Ciliary Dyskinesia. *J of Clinical Microbiology* 2013;51:4029-35.
183. Mall MA, Danahay H, Boucher RC. Emerging Concepts and Therapies for Mucoobstructive Lung Disease. *Annals of the American Thoracic Society* 2018;15:S216-S26.
184. Ellerman A, Bisgaard H. Longitudinal study of lung function in a cohort of primary ciliary dyskinesia. *The European respiratory journal* 1997;10:2376-9.
185. Moller ME, Alanin MC, Gronhoj C, Aanaes K, Hoiby N, von Buchwald C. Sinus bacteriology in patients with cystic fibrosis or primary ciliary dyskinesia: A systematic review. *American J of Rhinology. & Allergy* 2017;31:293-8.
186. Alanin MC, Johansen HK, Aanaes K, et al. Simultaneous sinus and lung infections in patients with primary ciliary dyskinesia. *Acta Otolaryngol.* 2015;135:58-63.
187. Arndal E, Johansen HK, Haagensen JAJ, et al. Primary ciliary dyskinesia patients have the same *P. aeruginosa* clone in sinuses and lungs. *European Respiratory J* 2019, 10.1183/13993003.01472-2019:1901472.
188. Barbato A, Frischer T, Kuehni CE, et al. Primary ciliary dyskinesia: a consensus statement on diagnostic and treatment approaches in children. *Eur Respir J* 2009;34:1264-76.
189. Lucas JS, Burgess A, Mitchison HM, et al. Diagnosis and management of primary ciliary dyskinesia. *Archives of Disease in Childhood* 2014;99:850-6.

190. Noone PG, Leigh MW, Sannuti A, et al. Primary Ciliary Dyskinesia. *American J of Respiratory and Critical Care Medicine* 2004;169:459-67.
191. O'Callaghan C, Rutman A, Williams GM, Hirst RA. Inner dynein arm defects causing primary ciliary dyskinesia: repeat testing required. *European Respiratory J* 2011;38:603-7.
192. Knowles MR, Daniels LA, Davis SD, Zariwala MA, Leigh MW. Primary ciliary dyskinesia. Recent advances in diagnostics, genetics, and characterization of clinical disease. *American J of Respiratory & Critical Care Medicine* 2013;188:913-22.
193. Hirst RA, Jackson CL, Coles JL, et al. Culture of primary ciliary dyskinesia epithelial cells at air-liquid interface can alter ciliary phenotype but remains a robust and informative diagnostic aid. *PLoS One* 2014;9:e89675.
194. Karadag B, James AJ, Gültekin E, Wilson NM, Bush A. Nasal and lower airway level of nitric oxide in children with primary ciliary dyskinesia. *The European respiratory journal* 1999;13:1402-5.
195. Meng Q-H, Springall DR, Bishop AE, et al. Lack of inducible nitric oxide synthase in bronchial epithelium: a possible mechanism of susceptibility to infection in cystic fibrosis. *The J of Pathology* 1998;184:323-31.
196. Leigh MW, Hazucha MJ, Chawla KK, et al. Standardizing nasal nitric oxide measurement as a test for primary ciliary dyskinesia. *Annals of the American Thoracic Society* 2013;10:574-81.
197. Pifferi M, Bush A, Caramella D, et al. Agenesis of paranasal sinuses and nasal nitric oxide in primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J* 2011;37:566-71.
198. Parsons DS, Greene BA. A treatment for primary ciliary dyskinesia: efficacy of functional endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope*. 1993;103:1269-72.
199. Mygind N, Pedersen M. Nose-, sinus- and ear-symptoms in 27 patients with primary ciliary dyskinesia. *Eur J Respir Dis Suppl* 1983;127:96-101.
200. Alanin MC, Aanaes K, Høiby N, et al. Sinus surgery can improve quality of life, lung infections, and lung function in patients with primary ciliary dyskinesia. *International Forum of Allergy & Rhinology*. 2017;7:240-7.
201. Buzina W, Braun H, Freudenschuss K, Lackner A, Habermann W, Stammberger H. Fungal biodiversity-- as found in nasal mucus. *Med Mycol* 2003;41:149-61.
202. Chakrabarti A, Denning DW, Ferguson BJ, et al. Fungal rhinosinusitis: a categorization and definitional schema addressing current controversies. *Laryngoscope*. 2009;119:1809-18.
203. Toussain G, Botterel F, Alsamad IA, et al. Sinus fungal balls: characteristics and management in patients with host factors for invasive infection. *Rhinology*. 2012;50:269-76.
204. Orlandi RR, Marple BF. Fungus and chronic rhinosinusitis: weighing the evidence. *Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2010;143:611-3.
205. Grosjean P, Weber R. Fungus balls of the paranasal sinuses: a review. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2007;264:461-70.
206. Yoon YH, Xu J, Park SK, Heo JH, Kim YM, Rha KS. A retrospective analysis of 538 sinonasal fungus ball cases treated at a single tertiary medical center in Korea (1996-2015). *Int Forum Allergy Rhinol*. 2017;7:1070-5.
207. Nomura K, Asaka D, Nakayama T, et al. Sinus fungus ball in the Japanese population: clinical and imaging characteristics of 104 cases. *Int J Otolaryngol*. 2013;2013:731640.
208. Jung JH, Cho GS, Chung YS, Lee BJ. Clinical characteristics and outcome in patients with isolated sphenoid sinus aspergilloma. *Auris Nasus Larynx* 2013;40:189-93.
209. Shin JM, Baek BJ, Byun JY, Jun YJ, Lee JY. Analysis of sinonasal anatomical variations associated with maxillary sinus fungal balls. *Auris Nasus Larynx* 2016;43:524-8.
210. Knisely A, Holmes T, Barham H, Sacks R, Harvey R. Isolated sphenoid sinus opacification: A systematic review. *Am J Otolaryngol*. 2017;38:237-43.
211. Seo MY, Lee SH, Ryu G, et al. Clinical pattern of fungal balls in the paranasal sinuses: our experience with 70 patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2019;276:1035-8.
212. Mensi M, Piccioni M, Marsili F, Nicolai P, Sapelli PL, Latronico N. Risk of maxillary fungus ball in patients with endodontic treatment on maxillary teeth: a case-control study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007;103:433-6.
213. Park GY, Kim HY, Min JY, Dhong HJ, Chung SK. Endodontic treatment: a significant risk factor for the development of maxillary fungal ball. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2010;3:136-40.
214. Oshima H, Nomura K, Sugawara M, Arakawa K, Oshima T, Katori Y. Septal deviation is associated with maxillary sinus fungus ball in male patients. *The Tohoku journal of experimental medicine* 2014;232:201-6.
215. Nicolai P, Mensi M, Marsili F, et al. Maxillary fungus ball: zinc-oxide endodontic materials as a risk factor. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2015;35:93-6.
216. Tsai TL, Guo YC, Ho CY, Lin CZ. The role of ostiomeatal complex obstruction in maxillary fungus ball. *Otolaryngology - Head & Neck Surg*. 2006;134:494-8.
217. Cavada M WE, Orgain CA, et al. Fungal ball of the maxillary sinus and persistent sinus dysfunction after antrostomy. *Jama-Otolaryngology* 2019;in press.
218. Jun YJ, Shin JM, Lee JY, Baek BJ. Bony Changes in a Unilateral Maxillary Sinus Fungal Ball. *J Craniofac Surg*. 2018;29:e44-e7.
219. Michel J, Radulesco T, Mancini J, et al. Maxillary sinus volume: new physiopathological data in fungal ball genesis? A retrospective study. *Clin Otolaryngol*. 2017;42:831-6.
220. deShazo RD, O'Brien M, Chapin K, Soto-Aguilar M, Gardner L, Swain R. A new classification and diagnostic criteria for invasive fungal sinusitis. *Archives of Otolaryngology -- Head & Neck Surg*. 1997;123:1181-8.
221. Chen JC, Ho CY. The significance of computed tomographic findings in the diagnosis of fungus ball in the paranasal sinuses. *Am J Rhinol Allergy* 2012;26:117-9.
222. Lee JS, Shin SY, Lee KH, Kim SW, Cho JS. Change of prevalence and clinical aspects of fungal ball according to temporal difference. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013;270:1673-7.
223. Seo YJ, Kim J, Kim K, Lee JG, Kim CH, Yoon JH. Radiologic characteristics of sinonasal fungus ball: an analysis of 119 cases. *Acta Radiol* 2011;52:790-5.
224. Yamauchi T, Tani A, Yokoyama S, Ogawa H. Assessment of non-invasive chronic fungal rhinosinusitis by cone beam CT: comparison with multidetector CT findings. *Fukushima J Med Sci* 2017;63:100-5.
225. Palacios E, Jones W, Alvernia J. Sinonasal mycetoma. *Ear Nose Throat J* 2008;87:606-8.
226. Bowman J, Panizza B, Gandhi M. Sphenoid sinus fungal balls. *Ann Otol. Rhinol Laryngol*. 2007;116:514-9.
227. Botturi A, Salmaggi A, Pollo B, Lamperti E, Erbetta A, Boiardi A. Meningitis following relapsing painful ophthalmoplegia in aspergillus sphenoidal sinusitis: a case report. *Neurol Sci* 2006;27:284-7.
228. Hendriks T, Leedman S, Quick M, Acharya A. Non-invasive fungal sinusitis resulting in multiple cranial nerve neuropathies. *BMJ Case Rep* 2019;12.
229. Eloy P, Grenier J, Pirlat A, Poirrier AL, Stephens JS, Rombaux P. Sphenoid sinus fungall ball: a retrospective study over a 10- year period. *Rhinology*. 2013;51:181-8.
230. Klossek JM, Peloquin L, Friedman WH, Ferrier JC, Fontanel JP. Diffuse nasal polyposis: postoperative long-term results after endoscopic sinus surgery and frontal irrigation. *Otolaryngol. Head Neck Surg*. 1997;117:355-61.
231. Sawatsubashi M, Murakami D, Umezaki T, Komune S. Endonasal endoscopic surgery with combined middle and inferior meatal antrostomies for fungal maxillary sinusitis. *J Laryngol. Otol*. 2015;129 Suppl 2:S52-5.
232. Nomura K, Ikushima H, Ozawa D, et al. Endoscopic Modified Medial Maxillectomy for Fungal Ball of the Hypoplastic Maxillary Sinus With Bony Hypertrophy. *J Craniofac Surg*. 2018;29:e304-e7.

233. Xu R, Ma L, Shi J, et al. Endoscopic sinus surgery for fungal ball rhinosinusitis in South China: long-term results and analysis of prognostic factors. *Acta Otolaryngol.* 2012;132:519-24.
234. Trief D, Gray ST, Jakobiec FA, et al. Invasive fungal disease of the sinus and orbit: a comparison between mucormycosis and Aspergillus. *Br J Ophthalmol* 2016;100:184-8.
235. Deutsch PG, Whittaker J, Prasad S. Invasive and Non-Invasive Fungal Rhinosinusitis-A Review and Update of the Evidence. *Medicina (Kaunas)* 2019;55.
236. Turner JH, Soudry E, Nayak JV, Hwang PH. Survival outcomes in acute invasive fungal sinusitis: a systematic review and quantitative synthesis of published evidence. *Laryngoscope.* 2013;123:1112-8.
237. Marty FM, Cosimi LA, Baden LR. Breakthrough zygomycosis after voriconazole treatment in recipients of hematopoietic stem-cell transplants. *N Engl J Med* 2004;350:950-2.
238. Thurtell MJ, Chiu AL, Goold LA, et al. Neuro-ophthalmology of invasive fungal sinusitis: 14 consecutive patients and a review of the literature. *Clin Exp Ophthalmol* 2013;41:567-76.
239. Washburn RG, Kennedy DW, Begley MG, Henderson DK, Bennett JE. Chronic fungal sinusitis in apparently normal hosts. *Medicine (Baltimore)* 1988;67:231-47.
240. Scharf JL, Soliman AMS. Chronic rhizopus invasive fungal rhinosinusitis in an immunocompetent host. *Laryngoscope.* 2004;114:1533-5.
241. Halderman AA, Stokken J, Sindwani R. The effect of middle turbinate resection on topical drug distribution into the paranasal sinuses. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2016;6:1056-61.
242. Baeesa SS, Bakhaidar M, Ahamed NAB, Madani TA. Invasive Orbital Apex Aspergillosis with Mycotic Aneurysm Formation and Subarachnoid Hemorrhage in Immunocompetent Patients. *World Neurosurg* 2017;102:42-8.
243. Aggarwal E, Mulay K, Menon V, Sundar G, Honavar SG, Sharma M. Isolated Orbital Aspergillosis in Immunocompetent Patients: A Multicenter Study. *Am J Ophthalmol* 2016;165:125-32.
244. Mody KH, Ali MJ, Vemuganti GK, Nalamada S, Naik MN, Honavar SG. Orbital aspergillosis in immunocompetent patients. *Br J Ophthalmol* 2014;98:1379-84.
245. Slonimsky G, Slonimsky E, Yakirevitch A, et al. The significance of Computed Tomography in invasive paranasal mucormycosis. *Rhinology.* 2018;56:54-8.
246. Lund VJ, Lloyd G, Savy L, Howard D. Fungal rhinosinusitis. *J Laryngol. Otol.* 2000;114:76-80.
247. Wandell GM, Miller C, Rathor A, et al. A multi-institutional review of outcomes in biopsy-proven acute invasive fungal sinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2018;8:1459-68.
248. Payne SJ, Mitzner R, Kunchala S, Roland L, McGinn JD. Acute Invasive Fungal Rhinosinusitis: A 15-Year Experience with 41 Patients. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2016;154:759-64.
249. Groppo ER, El-Sayed IH, Aiken AH, Glastonbury CM. Computed tomography and magnetic resonance imaging characteristics of acute invasive fungal sinusitis. *Arch Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2011;137:1005-10.
250. Hennessy M, McGinn J, White B, Payne S, Warrick JJ, Crist H. Frozen Section as a Rapid and Accurate Method for Diagnosing Acute Invasive Fungal Rhinosinusitis. *Otolaryngology - Head and Neck Surg. (United States)* 2018;159:576-80.
251. Melancon CC, Clinger JD. The Use of Frozen Section in the Early Diagnosis of Acute Invasive Fungal Sinusitis. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2017;157:314-9.
252. Montone KT, LiVolsi VA, Lanza DC, et al. In situ hybridization for specific fungal organisms in acute invasive fungal rhinosinusitis. *Am J Clin Pathol* 2011;135:190-9.
253. Arvanitis M, Anagnostou T, Mylonakis E. Galactomannan and Polymerase Chain Reaction-Based Screening for Invasive Aspergillosis Among High-Risk Hematology Patients: A Diagnostic Meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2015;61:1263-72.
254. Vaughan C, Bartolo A, Vallabh N, Leong SC. A meta-analysis of survival factors in rhino-orbital- cerebral mucormycosis-has anything changed in the past 20 years? *Clin Otolaryngol.* 2018;43:1454-64.
255. Zappasodi P, Rossi M, Castagnola C, et al. Resolution of invasive fungal sinusitis in immunocompromised patients: neutrophil count is crucial beside a combined medical and surgical approach. *Ann Hematol* 2010;89:737-9.
256. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002;347:408-15.
257. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008;46:327-60.
258. Maertens JA, Raad II, Marr KA, et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by Aspergillus and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2016;387:760-9.
259. Kalin-Hajdu E, Hirabayashi KE, Vagefi MR, Kersten RC. Invasive fungal sinusitis: treatment of the orbit. *Curr Opin Ophthalmol* 2017;28:522-33.
260. Tragiannidis A, Groll AH. Hyperbaric oxygen therapy and other adjunctive treatments for zygomycosis. *Clin Microbiol Infect* 2009;15 Suppl 5:82-6.
261. John BV, Chamilos G, Kontoyiannis DP. Hyperbaric oxygen as an adjunctive treatment for zygomycosis. *Clin Microbiol Infect* 2005;11:515-7.
262. Spellberg B, Ibrahim AS, Chin-Hong PV, et al. The Deferasirox-AmBisome Therapy for Mucormycosis (DEFEAT Mucor) study: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:715-22.
263. Roxbury CR, Smith DF, Higgins TS, et al. Complete surgical resection and short-term survival in acute invasive fungal rhinosinusitis. *Am J Rhinol. Allergy* 2017;31:109-16.
264. Papagiannopoulos P, Lin DM, Al-Khudari S, et al. Utility of intraoperative frozen sections in surgical decision making for acute invasive fungal rhinosinusitis. *International Forum of Allergy & Rhinology.* 2017;7:502-7.
265. Yohai RA, Bullock JD, Aziz AA, Markert RJ. Survival factors in rhino-orbital-cerebral mucormycosis. *Surv Ophthalmol* 1994;39:3-22.
266. Hargrove RN, Wesley RE, Klippenstein KA, Fleming JC, Haik BG. Indications for orbital exenteration in mucormycosis. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2006;22:286-91.
267. Safirstein BH. Allergic bronchopulmonary aspergillosis with obstruction of the upper respiratory tract. *Chest* 1976;70:788-90.
268. Katzenstein AL, Sale SR, Greenberger PA. Allergic Aspergillus sinusitis: a newly recognized form of sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1983;72:89-93.
269. Dykewicz MS, Rodrigues JM, Slaviv RG. Allergic fungal rhinosinusitis. *The J of allergy and clinical immunology* 2018;142:341-51.
270. Peters AT, Spector S, Hsu J, et al. Diagnosis and management of rhinosinusitis: a practice parameter update. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;113:347-85.
271. Bent 3rd JP, Kuhn FA, Bent JP, Kuhn FA. Diagnosis of allergic fungal sinusitis. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1994;111:580-8.
272. Kuhn FA, Javer AR. Allergic fungal rhinosinusitis: perioperative management, prevention of recurrence, and role of steroids and antifungal agents. *Otolaryngol. Clin North Am* 2000;33:419-33.
273. Bakhshae M, Fereidouni M, Mohajer MN, Majidi MR, Azad FJ, Moghiman T. The prevalence of allergic fungal rhinosinusitis in sinonasal polyposis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013;270:3095-8.
274. Bakhshae M, Fereidouni M, Nourollahian M, Movahed R. The presence of fungal-specific IgE in serum and sinonasal tissue among patients with sinonasal polyposis. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surg.* 2014;271:2871-5.

275. Lu-Myers Y, Deal AM, Miller JD, et al. Comparison of Socioeconomic and Demographic Factors in Patients with Chronic Rhinosinusitis and Allergic Fungal Rhinosinusitis. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2015;153:137-43.
276. Wise SK, Ghegan MD, Gorham E, Schlosser RJ. Socioeconomic factors in the diagnosis of allergic fungal rhinosinusitis. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2008;138:38-42.
277. Miller JD, Deal AM, McKinney KA, et al. Markers of disease severity and socioeconomic factors in allergic fungal rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2014;4:272-9.
278. Hoyt AEW, Borish L, Gurrola J, Payne S. Allergic Fungal Rhinosinusitis. *The journal of allergy and clinical immunology In practice* 2016;4:599-604.
279. deShazo RD, Swain RE. Diagnostic criteria for allergic fungal sinusitis. *J of Allergy & Clinical Immunology* 1995;96:24-35.
280. Thaitrakool W, Sukswai N, Keelawat S, et al. Histopathology of ethmoid mucosa versus polyp tissue in diagnosing eosinophilic mucin rhinosinusitis. *Rhinology.* 2019;57:67-72.
281. Luong A, Marple BF. Allergic fungal rhinosinusitis. *Current Allergy & Asthma Reports* 2004;4:465-70.
282. Marple BF. Allergic fungal rhinosinusitis: current theories and management strategies. *Laryngoscope.* 2001;111:1006-19.
283. Aribandi M, McCoy VA, Bazan C, 3rd. Imaging features of invasive and noninvasive fungal sinusitis: a review. *Radiographics* 2007;27:1283-96.
284. Manning SC, Merkel M, Kriesel K, Vuitch F, Marple B. Computed tomography and magnetic resonance diagnosis of allergic fungal sinusitis. *Laryngoscope.* 1997;107:170-6.
285. Rupa V, Jacob M, Mathews MS, Seshadri MS. A prospective, randomised, placebo-controlled trial of postoperative oral steroid in allergic fungal sinusitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010;267:233-8.
286. Prasad BK. Study of factors responsible for recidivism in allergic fungal rhinosinusitis. *Ear, nose, & throat journal* 2017;96:E18-E21.
287. Ikram M, Abbas A, Suhail A, Onali MA, Akhtar S, Iqbal M. Management of allergic fungal sinusitis with postoperative oral and nasal steroids: a controlled study. *Ear Nose Throat J* 2009;88:E8-11.
288. Kinsella JB, Bradfield JJ, Gourley WK, Calhoun KH, Rassekh CH. Allergic fungal sinusitis. *Clin Otolaryngol. Allied Sci* 1996;21:389-92.
289. Schubert MS, Goetz DW. Evaluation and treatment of allergic fungal sinusitis. I. Demographics and diagnosis. *The J of allergy and clinical immunology* 1998;102:387-94.
290. Landsberg R, Segev Y, DeRowe A, Landau T, Khaff A, Fliss DM. Systemic corticosteroids for allergic fungal rhinosinusitis and chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: a comparative study. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2007;136:252-7.
291. Woodworth BA, Joseph K, Kaplan AP, Schlosser RJ. Alterations in eotaxin, monocyte chemoattractant protein-4, interleukin-5, and interleukin-13 after systemic steroid treatment for nasal polyps. *Otolaryngology - Head & Neck Surg.* 2004;131:585-9.
292. Kupferberg SB, Bent JP, 3rd, Kuhn FA. Prognosis for allergic fungal sinusitis. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1997;117:35-41.
293. Gan EC, Thamboo A, Rudmik L, Hwang PH, Ferguson BJ, Javer AR. Medical management of allergic fungal rhinosinusitis following endoscopic sinus surgery: an evidence-based review and recommendations. *International Forum of Allergy & Rhinology.* 2014;4:702-15.
294. Gupta RP, Bahadur S, Thakar A, Handa KK, Sarkaar C. Management protocols of Allergic Fungal Sinusitis. *Indian J Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2007;59:35-40.
295. Dai Q, Duan C, Liu Q, Yu H. Effect of nebulized budesonide on decreasing the recurrence of allergic fungal rhinosinusitis. *American journal of otolaryngology* 2017;38:321-4.
296. Patadia MO, Welch KC. Role of immunotherapy in allergic fungal rhinosinusitis. *Curr Opin Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2015;23:21-8.
297. Hall AG, deShazo RD. Immunotherapy for allergic fungal sinusitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12:629-34.
298. Bassichis BA, Marple BF, Mabry RL, Newcomer MT, Schwade ND. Use of immunotherapy in previously treated patients with allergic fungal sinusitis. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2001;125:487-90.
299. Mabry RL, Marple BF, Folker RJ, Mabry CS. Immunotherapy for allergic fungal sinusitis: three years' experience. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1998;119:648-51.
300. Folker RJ, Marple BF, Mabry RL, Mabry CS. Treatment of allergic fungal sinusitis: a comparison trial of postoperative immunotherapy with specific fungal antigens. *Laryngoscope.* 1998;108:1623-7.
301. Marple B, Newcomer M, Schwade N, Mabry R. Natural history of allergic fungal rhinosinusitis: a 4- to 10-year follow-up. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2002;127:361-6.
302. Melzer JM, Driskill BR, Clenney TL, Gessler EM. Sublingual Immunotherapy for Allergic Fungal Sinusitis. *Ann Otol. Rhinol Laryngol.* 2015;124:782-7.
303. Greenhaw B, deShazo RD, Arnold J, Wright L. Fungal immunotherapy in patients with allergic fungal sinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;107:432-6.
304. Seiberling K, Wormald PJ. The role of itraconazole in recalcitrant fungal sinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2009;23:303-6.
305. Rains BM, Mineck CW. Treatment of allergic fungal sinusitis with high-dose itraconazole. *Am J Rhinol* 2003;17:1-8.
306. Kanda N, Enomoto U, Watanabe S. Anti-mycotics suppress interleukin-4 and interleukin-5 production in anti-CD3 plus anti-CD28-stimulated T cells from patients with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2001;117:1635-46.
307. Verma RK, Patro SK, Francis AA, Panda NK, Chakrabarti A, Singh P. Role of preoperative versus postoperative itraconazole in allergic fungal rhinosinusitis. *Medical mycology* 2017;55:614-23.
308. Rojita M, Samal S, Pradhan P, Venkatachalam VP. Comparison of steroid and itraconazole for prevention of recurrence in allergic fungal rhinosinusitis: a randomized controlled trial. *J of clinical and diagnostic research* 2017;11:MC01-MC3.
309. Khalil Y, Tharwat A, Abdou AG, et al. The role of antifungal therapy in the prevention of recurrent allergic fungal rhinosinusitis after functional endoscopic sinus surgery: a randomized, controlled study. *Ear, nose, & throat journal* 2011;90:E1-7.
310. Kennedy DW, Kuhn FA, Hamilos DL, et al. Treatment of chronic rhinosinusitis with high-dose oral terbinafine: a double blind, placebo-controlled study. *Laryngoscope.* 2005;115:1793-9.
311. Sacks PL, Harvey RJ, Rimmer J, Gallagher RM, Sacks R. Antifungal therapy in the treatment of chronic rhinosinusitis: a meta-analysis. *American J of Rhinology. & Allergy* 2012;26:141-7.
312. Mistry SG, Kumar BN. The value of antifungal therapy in allergic fungal rhinosinusitis. *Rhinology.* 2014;52:9-18.
313. Liang KL, Su MC, Shiao JY, et al. Amphotericin B irrigation for the treatment of chronic rhinosinusitis without nasal polyps: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Am J Rhinol* 2008;22:52-8.
314. Ponikau JU, Sherris DA, Weaver A, Kita H. Treatment of chronic rhinosinusitis with intranasal amphotericin B: a randomized, placebo-controlled, double-blind pilot trial. *J of allergy and clinical immunology* 2005;115:125-31.
315. Jen A, Kacker A, Huang C, Anand V. Fluconazole nasal spray in the treatment of allergic fungal sinusitis: A pilot study. *Ear, Nose, & Throat J* 2004;83:692-5.
316. Schubert MS. Antileukotriene therapy for allergic fungal sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:466-7.

317. Thamboo A, Thamboo A, Philpott C, Javer A, Clark A. Single-blind study of manuka honey in allergic fungal rhinosinusitis. *Le J d'oto-rhinolaryngologie et de chirurgie cervico-faciale [J of otolaryngology - head & neck surgery]* 2011;40:238-43.
318. Evans MO, 2nd, Coop CA. Novel treatment of allergic fungal sinusitis using omalizumab. *Allergy Rhinol (Providence)* 2014;5:172-4.
319. Gan EC, Habib AR, Rajwani A, Javer AR. Omalizumab therapy for refractory allergic fungal rhinosinusitis patients with moderate or severe asthma. *Am J Otolaryngol.* 2015;36:672-7.
320. Marple BF, Brunton S, Ferguson BJ. Acute bacterial rhinosinusitis: A review of U.S. treatment guidelines. *Otolaryngology - Head & Neck Surg.* 2006;135:341-8.
321. Loftus PA, Wise SK. Allergic Fungal Rhinosinusitis: The Latest in Diagnosis and Management. *Adv Otorhinolaryngol* 2016;79:13-20.
322. Marple BF, Mabry RL. Allergic fungal sinusitis: learning from our failures. *Am J Rhinol* 2000;14:223-6.
323. Tong J, Jefferson N, Chaganti J, et al. Compressive Optic Neuropathy from Allergic Fungal Sinusitis Compressive Optic Neuropathy from Allergic Fungal Sinusitis. 2017;8107.
324. Thakar A, Lal P, Dhiwakar M, Bahadur S. Optic nerve compression in allergic fungal sinusitis. *The J of Laryngology & Otology* 2011;125:381-5.
325. Herrmann BW, White FV, Forsen Jr JW. Visual loss in a child due to allergic fungal sinusitis of the sphenoid. *Otolaryngology - Head & Neck Surg.* 2006;135:328-9.
326. Illing EA, Dunlap Q, Woodworth BA. Outcomes of pressure-induced cranial neuropathies from allergic fungal rhinosinusitis. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2015;152:541-5.
327. Stonebraker AC, Schlosser RJ. Orbital volumetric analysis of allergic fungal sinusitis patients with proptosis before and after endoscopic sinus surgery. *American J of Rhinology.* 2005;19:302-6.
328. AlQahtani A, Alshaiikh N, Alzaree A, et al. Contralateral sinus involvement of surgically treated unilateral allergic fungal rhinosinusitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017;274:3097-101.
329. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis & Rheumatism* 2013;65:1-11.
330. Waller R, Ahmed A, Patel I, Luqmani R. Update on the classification of vasculitis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2013;27:3-17.
331. Mahr A, de Menthon M. Classification and classification criteria for vasculitis: achievements, limitations and prospects. *Current opinion in rheumatology* 2015;27:1-9.
332. Watts RA. Evolving concepts in classification of systemic vasculitis: where are we and what is the way forward? *International journal of rheumatic diseases* 2019;22 Suppl 1:21-7.
333. Craven A, Robson J, Ponte C, et al. ACR/EULAR-endorsed study to develop Diagnostic and Classification Criteria for Vasculitis (DCVAS). *Clinical and experimental nephrology* 2013;17:619- 21.
334. Gross WE, Aries P, Lamprecht P. Granulomatosis: Wegener's Disease. *Encyclopedia of Respiratory Medicine: Elsevier,* 2006; 255-61.
335. Cotch MF, Hoffman GS, Yerg DE, Kaufman GI, Targonski P, Kaslow RA. The epidemiology of Wegener's granulomatosis. Estimates of the five-year period prevalence, annual mortality, and geographic disease distribution from population-based data sources. *Arthritis and rheumatism* 1996;39:87-92.
336. Jennette JC, Falk RJ. Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-mediated disease. *Nature Reviews Rheumatology* 2014;10:463-73.
337. Laudien M, Gadola SD, Podschun R, et al. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and endonasal activity in Wegener's granulomatosis as compared to rheumatoid arthritis and chronic Rhinosinusitis with nasal polyps. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28:51-5.
338. Stegeman CA, Tervaert JW, Sluiter WJ, Manson WL, de Jong PE, Kallenberg CG. Association of chronic nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and higher relapse rates in Wegener granulomatosis. *Annals of internal medicine* 1994;120:12-7.
339. Popa ER, Tervaert JW. The relation between *Staphylococcus aureus* and Wegener's granulomatosis: current knowledge and future directions. *Intern Med* 2003;42:771-80.
340. Stegeman CA, Cohen Tervaert JW, de Jong PE, Kallenberg CGM. Trimethoprim-Sulfamethoxazole (Co-Trimoxazole) for the Prevention of Relapses of Wegener's Granulomatosis. *New England J of Medicine* 1996;335:16-20.
341. Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S, et al. Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. 2012;367.
342. Relle M, Föhr B, Fasola F, Schwarting A. Genetics and pathophysiology of granulomatosis with polyangiitis (GPA) and its main autoantigen proteinase 3. *Molecular and cellular probes* 2016;30:366-73.
343. Abdou NI, Kullman GJ, Hoffman GS, et al. Wegener's granulomatosis: survey of 701 patients in North America. Changes in outcome in the 1990s. *The J of rheumatology* 2002;29:309-16.
344. Srouji IA, Andrews P, Edwards C, Lund VJ. General and rhinosinusitis-related quality of life in patients with Wegener's granulomatosis. *Laryngoscope.* 2006;116:1621-5.
345. Cannady SB, Batra PS, Koenig C, et al. Sinonasal Wegener granulomatosis: A single-institution experience with 120 cases. *Laryngoscope.* 2009;119:757-61.
346. Krafcik SS, Covin RB, Lynch JP, Sitrin RG. Wegener's granulomatosis in the elderly. *Chest* 1996;109:430-7.
347. Monti S, Craven A, Klersy C, et al. OP0238 Association between age at diagnosis and clinical presentation and outcomes of anca-associated vasculitis. analysis from the dcvas study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2018;77:168.
348. Stone JH, Group WsGETR. Limited versus severe Wegener's granulomatosis: Baseline data on patients in the Wegener's granulomatosis etanercept trial. *Arthritis & Rheumatism* 2003;48:2299- 309.
349. de Groot K, Harper L, Jayne DRW, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Annals of internal medicine* 2009;150:670-80.
350. Gottschlich S, Ambrosch P, Kramkowski D, et al. Head and neck manifestations of Wegener's granulomatosis. *Rhinology.* 2006;44:227-33.
351. Srouji IA, Andrews P, Edwards C, Lund VJ. Patterns of presentation and diagnosis of patients with Wegener's granulomatosis: ENT aspects. *The J of laryngology and otology* 2007;121:653- 8.
352. Kühn D, Hospowsky C, Both M, Hey M, Laudien M. Manifestation of granulomatosis with polyangiitis in head and neck. *Clinical and experimental rheumatology* 2018;36 Suppl 1:78-84.
353. Fasnula JA, Hundt W, Lutz J, Förger F, Thürmel K, Steinbach S. Evaluation of smell and taste in patients with Wegener's granulomatosis. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2012;269:179-86.
354. Laudien M, Lamprecht P, Hedderich J, Holle J, Ambrosch P. Olfactory dysfunction in Wegener's granulomatosis. *Rhinology. journal* 2009;47:254-9.
355. Proft F, Steinbach S, Dechant C, et al. Gustatory and olfactory function in patients with granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Scandinavian J of Rheumatology* 2014;43:512-8.
356. Zycinska K, Straburzynski M, Nitsch-Osuch A, et al. Prevalence of Olfactory Impairment in Granulomatosis with Polyangiitis. *Adv Exp Med Biol* 2016;878:1-7.
357. Hoare TJ, Jayne D, Rhys Evans P, Croft CB, Howard DJ. Wegener's granulomatosis, subglottic stenosis and antineutrophil cytoplasm antibodies. *The J of laryngology and otology* 1989;103:1187-91.
358. Tomasson G, Boers M, Walsh M, et al. Assessment of health-related quality of life as an outcome measure in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Arthritis Care & Research* 2012;64:273-9.

359. Suppiah R, Mukhtyar C, Flossmann O, et al. A cross-sectional study of the Birmingham Vasculitis Activity Score version 3 in systemic vasculitis. *Rheumatology* 2011;50:899-905.
360. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis and rheumatism* 1990;33:1101-7.
361. Luqmani RA. Assessing disease activity in the systemic vasculitides. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:23-8.
362. Felicetti M, Cazzador D, Padoan R, et al. Ear, nose and throat involvement in granulomatosis with polyangiitis: how it presents and how it determines disease severity and long-term outcomes. *Clinical rheumatology* 2018;37:1075-83.
363. Bossuyt X, Cohen Tervaert J-W, Arimura Y, et al. Position paper: Revised 2017 international consensus on testing of ANCA in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *Nature reviews Rheumatology* 2017;13:683-92.
364. Tervaert JW, van der Woude FJ, Fauci AS, et al. Association between active Wegener's granulomatosis and anticytoplasmic antibodies. *Arch Intern Med* 1989;149:2461-5.
365. Trimarchi M, Bertazzoni G, Bussi M. Cocaine induced midline destructive lesions. *Rhinology*. 2014;52:104-11.
366. Trimarchi M, Miluzio A, Nicolai P, Morassi ML, Bussi M, Marchisio PC. Massive apoptosis erodes nasal mucosa of cocaine abusers. *American J of Rhinology*. 2006;20:160-4.
367. Larocque A, Hoffman RS. Levamisole in cocaine: unexpected news from an old acquaintance. *Clinical toxicology (Philadelphia, Pa)* 2012;50:231-41.
368. Peikert T, Finkelman JD, Hummel AM, et al. Functional characterization of antineutrophil cytoplasmic antibodies in patients with cocaine-induced midline destructive lesions. *Arthritis and rheumatism* 2008;58:1546-51.
369. Lloyd G, Lund VJ, Beale T, Howard D. Rhinologic changes in Wegener's granulomatosis. *The J of Laryngology & Otology* 2002;116:565-9.
370. Allen SD, Harvey CJ. Imaging of Wegener's granulomatosis. *Br J Radiol* 2007;80:757-65.
371. Grindler D, Cannady S, Batra PS. Computed tomography findings in sinonasal Wegener's granulomatosis. *American journal of rhinology & allergy* 2009;23:497-501.
372. Zycinska K, Straburzynski M, Nitsch-Osuch A, et al. Lund-Mackay System for Computed Tomography Evaluation of Paranasal Sinuses in Patients with Granulomatosis and Polyangiitis. *Adv Exp Med Biol* 2016;884:13-9.
373. D'Anza B, Langford CA, Sindwani R. Sinonasal imaging findings in granulomatosis with polyangiitis (Wegener granulomatosis): A systematic review. *American journal of rhinology & allergy* 2017;31:16-21.
374. Holme SS, Moen JM, Kilian K, Haukeland H, Molberg O, Eggesbo HB. Development of CT-based methods for longitudinal analyses of paranasal sinus osteitis in granulomatosis with polyangiitis. *BMC Med Imaging* 2019;19:13.
375. Devaney KO, Travis WD, Hoffman G, Leavitt R, Lebovics R, Fauci AS. Interpretation of head and neck biopsies in Wegener's granulomatosis. A pathologic study of 126 biopsies in 70 patients. *Am J Surg. Pathol* 1990;14:555-64.
376. Raynaud P, Garrel R, Rigau V, et al. [How can the diagnostic value of head and neck biopsies be increased in Wegener's granulomatosis: a clinicopathologic study of 49 biopsies in 21 patients]. *Ann Pathol* 2005;25:87-93.
377. Erickson VR, Hwang PH. Wegener's granulomatosis: current trends in diagnosis and management. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surg*. 2007;15:170-6.
378. Beltrán Rodríguez-Cabo O, Reyes E, Rojas-Serrano J, Flores-Suárez LF. Increased histopathological yield for granulomatosis with polyangiitis based on nasal endoscopy of suspected active lesions. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2018;275:425-9.
379. Borner U, Landis BN, Banz Y, et al. Diagnostic value of biopsies in identifying cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibody-negative localized Wegener's granulomatosis presenting primarily with sinonasal disease. *American journal of rhinology & allergy* 2012;26:475-80.
380. Reinhold-Keller E, Beuge N, Latza U, et al. An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: Long-term outcome in 155 patients. *Arthritis & Rheumatism* 2000;43:1021.
381. Holle JU, Gross WL, Latza U, et al. Improved outcome in 445 patients with Wegener's granulomatosis in a German vasculitis center over four decades. *Arthritis and rheumatism* 2011;63:257-66.
382. Sproson EL, Jones NS, Al-Deiri M, Lanyon P. Lessons learnt in the management of Wegener's Granulomatosis: long-term follow-up of 60 patients. *Rhinology*. 2007;45:63-7.
383. Holle JU, Gross WL. Treatment of ANCA-associated vasculitides (AAV). *Autoimmunity Reviews* 2013;12:483-6.
384. Maritati F, Alberici F, Oliva E, et al. Methotrexate versus cyclophosphamide for remission maintenance in ANCA-associated vasculitis: A randomised trial. *PLOS ONE* 2017;12:e0185880.
385. Guerry M-JC, Brogan P, Bruce IN, et al. Recommendations for the use of rituximab in anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Rheumatology* 2012;51:634-43.
386. Lutalo PMK, D'Cruz DP. Biological drugs in ANCA-associated vasculitis. *International immunopharmacology* 2015;27:209-12.
387. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus Cyclophosphamide for ANCA-Associated Vasculitis. *New England J of Medicine* 2010;363:221-32.
388. Malm I-J, Mener DJ, Kim J, Seo P, Kim YJ. Otolaryngological progression of granulomatosis with polyangiitis after systemic treatment with rituximab. *Otolaryngology-head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology- Head and Neck Surg*. 2014;150:68-72.
389. Birck R, Schmitt WH, Kaelsch IA, van der Woude FJ. Serial ANCA determinations for monitoring disease activity in patients with ANCA-associated vasculitis: systematic review. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2006;47:15-23.
390. Doebbeling BN, Breneman DL, Neu HC, et al. Elimination of *Staphylococcus aureus* nasal carriage in health care workers: analysis of six clinical trials with calcium mupirocin ointment. The Mupirocin Collaborative Study Group. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 1993;17:466-74.
391. Congdon D, Sherris DA, Specks U, McDonald T. Long-term follow-up of repair of external nasal deformities in patients with Wegener's granulomatosis. *Laryngoscope*. 2002;112:731-7.
392. Churg J, Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa. *The American J of Pathology* 1951;27:277-301.
393. Cottin V, Bel E, Bottero P, et al. Revisiting the systemic vasculitis in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Autoimmunity Reviews* 2017;16:1-9.
394. Groh M, Pagnoux C, Baldini C, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA) Consensus Task Force recommendations for evaluation and management. *European journal of internal medicine* 2015;26:545-53.
395. Keogh KA, Specks U. Churg-Strauss syndrome: clinical presentation, antineutrophil cytoplasmic antibodies, and leukotriene receptor antagonists. *The American journal of medicine* 2003;115:284-90.
396. Wechsler ME, Garpestad E, Flier SR, et al. Pulmonary infiltrates, eosinophilia, and cardiomyopathy following corticosteroid withdrawal in patients with asthma receiving zafirlucast. *JAMA* 1998;279:455-7.
397. Lane SE, Watts R, Scott DGI. Epidemiology of systemic vasculitis. *Current rheumatology reports* 2005;7:270-5.
398. Ramentol-Sintas M, Martínez-Valle F, Solans-Laqué R. Churg-Strauss Syndrome: an evolving paradigm. *Autoimmunity reviews* 2012;12:235-40.

399. Nathani N, Little MA, Kunst H, Wilson D, Thickett DR. Churg-Strauss syndrome and leukotriene antagonist use: a respiratory perspective. *Thorax* 2008;63:883-8.
400. Hauser T, Mahr A, Metzler C, et al. The leukotriene receptor antagonist montelukast and the risk of Churg-Strauss syndrome: A case-crossover study. *Thorax* 2008;63:677-82.
401. Vaglio A, Martorana D, Maggiore U, et al. HLA-DRB4 as a genetic risk factor for Churg-Strauss syndrome. *Arthritis and rheumatism* 2007;56:3159-66.
402. Wieczorek S, Hellmich B, Gross WL, Epplen JT. Associations of Churg-Strauss syndrome with the HLA-DRB1 locus, and relationship to the genetics of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: Comment on the article by Vaglio et al. *Arthritis & Rheumatism* 2008;58:329-30.
403. Greco A, Rizzo MI, De Virgilio A, et al. Churg-Strauss syndrome. *Autoimmunity Reviews* 2015;14:341-8.
404. Vaglio A, Strehl JD, Manger B, et al. IgG4 immune response in Churg-Strauss syndrome. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2012;71:390-3.
405. Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD, Hughes GR. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine (Baltimore)* 1984;63:65-81.
406. Goldfarb JM, Rabinowitz MR, Basnyat S, Nyquist GG, Rosen MR. Head and Neck Manifestations of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis: A Systematic Review. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surg.* 2016;155:771-8.
407. Piram M, Maldini C, Mahr A. Effect of race/ethnicity on risk, presentation and course of connective tissue diseases and primary systemic vasculitides. *Current opinion in rheumatology* 2012;24:193-200.
408. Bacciu A, Bacciu S, Mercante G, et al. Ear, nose and throat manifestations of Churg-Strauss syndrome. *Acta Otolaryngol.* 2006;126:503-9.
409. Szczeklik W, Jakiela B, Adamek D, Musiał J. Cutting edge issues in the Churg-Strauss syndrome. *Clinical reviews in allergy & immunology* 2013;44:39-50.
410. Srouji I, Lund V, Andrews P, Edwards C. Rhinologic symptoms and quality-of-life in patients with Churg-Strauss syndrome vasculitis. *American journal of rhinology* 2008;22:406-9.
411. Alobid I, Guilemany JM, Mullol J. Nasal manifestations of systemic illnesses. *Current allergy and asthma reports* 2004;4:208-16.
412. Petersen H, Gotz P, Both M, et al. Manifestation of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis in head and neck. *Rhinology.* 2015;53:277-85.
413. Moosig F, Bremer JP, Hellmich B, et al. A vasculitis centre based management strategy leads to improved outcome in eosinophilic granulomatosis and polyangiitis (Churg-Strauss, EGPA): monocentric experiences in 150 patients. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2013;72:1011-7.
414. Cottin V, Bel E, Bottero P, et al. Respiratory manifestations of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *European Respiratory J* 2016;48:1429-41.
415. Gaffo AL. Diagnostic approach to ANCA-associated vasculitides. *Rheumatic diseases clinics of North America* 2010;36:491-506.
416. Sinico RA, DiToma L, Maggiore U, et al. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum* 2005;52:2926-35.
417. Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and longterm followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. *Arthritis and rheumatism* 2013;65:270-81.
418. Healy B, Bibby S, Steele R, Weatherall M, Nelson H, Beasley R. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies and myeloperoxidase autoantibodies in clinical expression of Churg-Strauss syndrome. *J of Allergy and Clinical Immunology* 2013;131:571-6.e6.
419. Mouthon L, Dunogue B, Guillevin L. Diagnosis and classification of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (formerly named Churg-Strauss syndrome). *J of autoimmunity* 2014;48:49:99-103.
420. Pagnoux C, Guillevin L. Churg-Strauss syndrome: evidence for disease subtypes? *Current Opinion in Rheumatology* 2010;22:21-8.
421. Dejaco C, Oppl B, Monach P, et al. Serum biomarkers in patients with relapsing eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *PLoS one* 2015;10:e0121737.
422. Bacciu A, Buzio C, Giordano D, et al. Nasal polyposis in Churg-Strauss syndrome. *Laryngoscope.* 2008;118:325-9.
423. Szczeklik W, Sokolowska B, Mastalerz L, et al. Pulmonary findings in Churg-Strauss syndrome in chest X-rays and high resolution computed tomography at the time of initial diagnosis. *Clinical Rheumatology* 2010;29:1127-34.
424. Seccia V, Baldini C, Latorre M, et al. Focus on the Involvement of the Nose and Paranasal Sinuses in Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (Churg-Strauss Syndrome): Nasal Cytology Reveals Infiltration of Eosinophils as a Very Common Feature. *International Archives of Allergy and Immunology* 2018;175:61-9.
425. Lane SE, Watts RA, Shepstone L, Scott DGI. Primary systemic vasculitis: clinical features and mortality. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians* 2005;98:97-111.
426. Mukhtyar C, Flossmann O, Hellmich B, et al. Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systematic review by the European League Against Rheumatism systemic vasculitis task force. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2008;67:1004-10.
427. Samson M, Puéchal X, Devilliers H, et al. Longterm outcomes of 118 patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome) enrolled in two prospective trials. *J of autoimmunity* 2013;43:60-9.
428. Guillevin L, Lhote F, Amouroux J, Gherardi R, Callard P, Casassus P. Antineutrophil cytoplasmic antibodies, abnormal angiograms and pathological findings in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome: indications for the classification of vasculitides of the polyarteritis Nodosa Group. *British journal of rheumatology* 1996;35:958-64.
429. Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, Mahr A, Mouthon L, Le Toumelin P. The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine (Baltimore)* 2011;90:19-27.
430. Metzler C, Csernok E, Gross WL, Hellmich B. Interferon-alpha for maintenance of remission in Churg-Strauss syndrome: a long-term observational study. *Clinical and experimental rheumatology* 2010;28:24-30.
431. Koukoulaki M, Smith KGC, Jayne DRW. Rituximab in Churg-Strauss syndrome. *Annals of the rheumatic diseases* 2006;65:557-9.
432. Pepper RJ, Fabre MA, Pavesio C, et al. Rituximab is effective in the treatment of refractory Churg-Strauss syndrome and is associated with diminished T-cell interleukin-5 production. *Rheumatology (Oxford, England)* 2008;47:1104-5.
433. Jones RB, Ferraro AJ, Chaudhry AN, et al. A multicenter survey of rituximab therapy for refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis & Rheumatism* 2009;60:2156-68.
434. Cartin-Ceba R, Keogh KA, Specks U, Sethi S, Fervenza FC. Rituximab for the treatment of Churg-Strauss syndrome with renal involvement. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2011;26:2865-71.
435. Kim S, Marigowda G, Oren E, Israel E, Wechsler ME. Mepolizumab as a steroid-sparing treatment option in patients with Churg-Strauss syndrome. *The J of allergy and clinical immunology* 2010;125:1336-43.
436. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, et al. Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *New England journal of medicine* 2017;376:1921-32.



437. Steinfeld J, Bradford ES, Brown J, et al. Evaluation of clinical benefit from treatment with mepolizumab for patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *The J of allergy and clinical immunology* 2019;143:2170-7.
438. Giavina-Bianchi P, Giavina-Bianchi M, Agondi R, Kalil J. Administration of Anti-IgE to a Churg-Strauss Syndrome Patient. *International Archives of Allergy and Immunology* 2007;144:155-8.
439. Wechsler ME, Wong DA, Miller MK, Lawrence-Miyasaki L. Churg-strauss syndrome in patients treated with omalizumab. *Chest* 2009;136:507-18.
440. Miglani A, Divekar RD, Azar A, Rank MA, Lal D. Revision endoscopic sinus surgery rates by chronic rhinosinusitis subtype. *Int Forum Allergy Rhinol* 2018;8:1047-51.
441. Besnier E. Lupus pernio de la face. *Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie 2e serie* 1889;10:333-6.
442. Long CM, Smith TL, Loehrl TA, Komorowski RA, Toohill RJ. Sinonasal disease in patients with sarcoidosis. *American journal of rhinology* 2001;15:211-5.
443. Rybicki BA, Major M, Popovich J, Maliank MJ, Lannuzzi MC. Racial Differences in Sarcoidosis Incidence: A 5-Year Study in a Health Maintenance Organization. *American J of Epidemiology* 1997;145:234-41.
444. Valeyre D, Prasse A, Nunes H, Uzunhan Y, Brillet PY, Muller-Quernheim J. Sarcoidosis. *Lancet* 2014;383:1155-67.
445. Newman LS, Rose CS, Bresnitz EA, et al. A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis. *American J of Respiratory and Critical Care Medicine* 2004;170:1324-30.
446. Jordan HT, Stellman SD, Prezant D, Teirstein A, Osahan SS, Cone JE. Sarcoidosis diagnosed after September 11, 2001, among adults exposed to the World Trade Center disaster. *J of occupational and environmental medicine* 2011;53:966-74.
447. Miyoshi S, Hamada H, Kadowaki T, et al. Comparative Evaluation of Serum Markers in Pulmonary Sarcoidosis. *Chest* 2010;137:1391-7.
448. Facco M, Cabrelle A, Teramo A, et al. Sarcoidosis is a Th1/Th17 multisystem disorder. *Thorax* 2011;66:144-50.
449. Judson MA, Costabel U, Drent M, et al. The WASOG Sarcoidosis Organ Assessment Instrument: An update of a previous clinical tool. *Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases : official journal of WASOG* 2014;31:19-27.
450. Schupp JC, Freitag-Wolf S, Bargagli E, et al. Phenotypes of organ involvement in sarcoidosis. *The European respiratory journal* 2018;51:1700991.
451. Edriss H, Kelley JS, Demke J, Nugent K. Sinonasal and Laryngeal Sarcoidosis-An Uncommon Presentation and Management Challenge. *The American journal of the medical sciences* 2019;357:93-102.
452. Alobid I, Mullol J, Cid MC. Rhinitis of granulomatous and vasculitic diseases. *Clin Allergy Immunol* 2007;19:221-39.
453. Wilson R, Lund V, Sweatman M, Mackay IS, Mitchell DN. Upper respiratory tract involvement in sarcoidosis and its management. *The European respiratory journal* 1988;1:269-72.
454. Reed J, DeShazo RD, Houle TT, Stringer S, Wright L, Moak JS. Clinical features of sarcoid rhinosinusitis. *The American journal of medicine* 2010;123:856-62.
455. Sardana K, Goel K. Nasal septal ulceration. *Clinics in dermatology* 2014;32:817-26.
456. Rottoli P, Bargagli E, Chidichimo C, et al. Sarcoidosis with upper respiratory tract involvement. *Respiratory Medicine* 2006;100:253-7.
457. Lawson W, Jiang N, Cheng J. Sinonasal sarcoidosis: A new system of classification acting as a guide to diagnosis and treatment. *American journal of rhinology & allergy* 2014;28:317-22.
458. Judson MA. The Clinical Features of Sarcoidosis: A Comprehensive Review. *Clinical reviews in allergy & immunology* 2015;49:63-78.
459. Schwartbauer H, Tami T. Ear, nose and throat manifestations of sarcoidosis. In: *Otolaryngologic Manifestations of systemic diseases. Otolaryngologic Clinics of North America* 2003;35:673-84.
460. Braun JJ, Gentine A, Pauli G. Sinonasal sarcoidosis: review and report of fifteen cases. *Laryngoscope*. 2004;114:1960-3.
461. Aubart FC, Ouayoun M, Brauner M, et al. Sinonasal involvement in sarcoidosis: a case-control study of 20 patients. *Medicine* 2006;85:365-71.
462. Zeitlin JF, Tami TA, Baughman R, Winget D. Nasal and sinus manifestations of sarcoidosis. *American journal of rhinology* 2000;14:157-61.
463. Wong JS, Hoffbauer S, Yeh DH, Rotenberg B, Gupta M, Sommer DD. The usefulness of routine histopathology of bilateral nasal polyps - a systematic review, meta-analysis, and cost evaluation. *J of Otolaryngology: Head and Neck Surg*. 2015;44:46.
464. Joshi R, Zenga J, Getz A, Debnath N. THU0403 Sinonasal sarcoidosis: Review of clinical and imaging features: 7 year experience. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2013;71:291.3-2.
465. Braun J-J, Imperiale A, Riehm S, Veillon F. Imaging in sinonasal sarcoidosis: CT, MRI, 67Gallium scintigraphy and 18F-FDG PET/CT features. *J of Neuroradiology* 2010;37:172-81.
466. Silva M, Nunes H, Valeyre D, Sverzellati N. Imaging of Sarcoidosis. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* 2015;49:45-53.
467. Bonfils P, Escabasse V, Coste A, et al. Efficacy of tobramycin aerosol in nasal polyposis. *European annals of otorhinolaryngology, head and neck diseases* 2015;132:119-23.
468. Paramothayan S, Lasserson T. Treatments for pulmonary sarcoidosis. *Respiratory Medicine* 2008;102:1-9.
469. Ma Y, Gal A, Koss MN. The pathology of pulmonary sarcoidosis: update. *Semin Diagn Pathol* 2007;24:150-61.
470. Arcasoy SM, Christie JD, Pochettino A, et al. Characteristics and Outcomes of Patients With Sarcoidosis Listed for Lung Transplantation. *Chest* 2001;120:873-80.
471. Grutters JC, van den Bosch JMM. Corticosteroid treatment in sarcoidosis. *European Respiratory J* 2006;28:627-36.
472. Doty JD, Mazur JE, Judson MA. Treatment of sarcoidosis with infliximab. *Chest* 2005;127:1064-71.
473. Ørum M, Hilberg O, Krag S, Bendstrup E. Beneficial effect of infliximab on refractory sarcoidosis. *Danish medical journal* 2012;59:A4535.
474. Chapelon-Abrie C, Saadoun D, Biard L, et al. Long-term outcome of infliximab in severe chronic and refractory systemic sarcoidosis: a report of 16 cases. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33:509-15.
475. Fazzi P, Manni E, Cristofani R, et al. Thalidomide for improving cutaneous and pulmonary sarcoidosis in patients resistant or with contraindications to corticosteroids. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie* 2012;66:300-7.
476. Kirsten A-M, Watz H, Kirsten D. Sarcoidosis with involvement of the paranasal sinuses - a retrospective analysis of 12 biopsy-proven cases. *BMC pulmonary medicine* 2013;13:59.
477. Marks SC, Goodman RS. Surgical management of nasal and sinus sarcoidosis. *Otolaryngol. Head Neck Surg*. 1998;118:856-8.
478. Kay DJ, Har-El G. The role of endoscopic sinus surgery in chronic sinonasal sarcoidosis. *American journal of rhinology* 2001;15:249-54.
479. Gürkov R, Berghaus A. Nasal reconstruction in advanced sinonasal sarcoidosis. *Rhinology*. 2009;47:327-9.
480. Smith R, Haeney J, Gulraiz Rauf K. Improving cosmesis of lupus pernio by excision and forehead flap reconstruction. *Clinical and Experimental Dermatology* 2009;34:e25-e7.
481. Murphy J, Chauhen S, Stevenson O. Surgical management of cutaneous sarcoid of the nose. *European J of Plastic Surg*. 2013;36:385-6.

482. Hamizan AW, Christensen JM, Ebenzer J, et al. Middle turbinate edema as a diagnostic marker of inhalant allergy. *International Forum of Allergy & Rhinology*. 2017;7:37-42.
483. Yacoub M-R, Trimarchi M, Cremona G, et al. Are atopy and eosinophilic bronchial inflammation associated with relapsing forms of chronic rhinosinusitis with nasal polyps? *Clinical and molecular allergy* : CMA 2015;13:23.
484. Ferguson BJ. Eosinophilic mucin rhinosinusitis: a distinct clinicopathological entity. *Laryngoscope*. 2000;110:799-813.
485. Manning SC, Holman M. Further evidence for allergic pathophysiology in allergic fungal sinusitis. *Laryngoscope*. 1998;108:1485-96.
486. Shah A, Panchal N, Agarwal AK. Concomitant allergic bronchopulmonary aspergillosis and allergic Aspergillus sinusitis: a review of an uncommon association\*. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1896-905.
487. Ghegan MD, Lee FS, Schlosser RJ. Incidence of skull base and orbital erosion in allergic fungal rhinosinusitis (AFRS) and non-AFRS. *Otolaryngology - Head & Neck Surg*. 2006;134:592-5.
488. Granville L, Chirala M, Cernoch P, Ostrowski M, Truong LD. Fungal sinusitis: histologic spectrum and correlation with culture. *Hum Pathol* 2004;35:474-81.
489. Hutcheson PS, Schubert MS, Slavin RG. Distinctions between allergic fungal rhinosinusitis and chronic rhinosinusitis. *American J of Rhinology. and Allergy* 2010;24:405-8.
490. Stewart AE, Hunsaker DH. Fungus-specific IgG and IgE in allergic fungal rhinosinusitis. *Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2002;127:324-32.
491. Collins M, Nair S, Smith W, Kette F, Gillis D, Wormald PJ. Role of local immunoglobulin E production in the pathophysiology of noninvasive fungal sinusitis. *Laryngoscope*. 2004;114:1242-6.
492. Pratt E, Collins AM, Sewell WA, Harvey RJ. Antigen selection in IgE antibodies from individuals with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Am J Rhinol Allergy* 2010;24:416-21.
493. Telmesani LM. Prevalence of allergic fungal sinusitis among patients with nasal polyps. *Annals of Saudi medicine* 2009;29:212-4.
494. Clark DW, Wenaas A, Luong A, Citardi MJ, Fakhri S. Staphylococcus aureus prevalence in allergic fungal rhinosinusitis vs other subsets of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *International forum of allergy & rhinology* 2013;3:89-93.
495. Dutre T, Al Dousary S, Zhang N, Bachert C. Allergic fungal rhinosinusitis-more than a fungal disease? *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:487-9 e1.
496. Pant H, Macardle P. CD8(+) T cells implicated in the pathogenesis of allergic fungal rhinosinusitis. *Allergy & rhinology (Providence, RI)* 2014;5:146-56.
497. Orlandi RR, Thibeault SL, Ferguson BJ. Microarray analysis of allergic fungal sinusitis and eosinophilic mucin rhinosinusitis. *Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2007;136:707-13.
498. Das S, Maeso PA, Becker AM, Prosser JD, Adam BL, Kountakis SE. Proteomics blood testing to distinguish chronic rhinosinusitis subtypes. *Laryngoscope*. 2008;118:2231-4.
499. Schubert MS, Hutcheson PS, Graff RJ, Santiago L, Slavin RG. HLA-DQB1\*03 in allergic fungal sinusitis and other chronic hypertrophic rhinosinusitis disorders. *J of Allergy & Clinical Immunology* 2004;114:1376-83.
500. Nikakhlagh S, Khodadadi A, Kanani M, Karampour LS, Saki N. The effect of the oral itraconazole on the management of allergic fungal sinusitis. *Biomedical and pharmacology journal* 2015;8:85-9.
501. Chan KO, Genoway KA, Javer AR. Effectiveness of itraconazole in the management of refractory allergic fungal rhinosinusitis. *J Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2008;37:870-4.

## 9. Hasta katılımı, öngörü, hassas tıp ve uygulama

### 9.1 Hastanın KRS ile ilgili süreçlere dahil edilmesi

Rinosinüzit ile ilgili süreçlere hastaların dahil edilmesi, hastanın bireysel bazda tedavi planlaması ile ilgili tasarım ve tartışmalara katılımı ya da medikal veya cerrahi tedaviden sonraki takiplere katılımı ile ilgilidir. Hasta katılımının KRS'nin tedavi sonuçlarına olan etkisini inceleyen sınırlı sayıda çalışma mevcuttur.

Hasta katılımı ayrıca araştırma ve klinik uygulamalar ve kılavuzların geliştirilmesinde kullanılan anahtar bir bileşen olarak tanınmakta olup bu katılım, kılavuzların uygulanabilirliği açısından önemlidir.<sup>1</sup> Optimal bir uygulama için, kılavuz geliştirme süreçleri tüm ortakları içermelidir; bu yüzden, hastalar bu sürece en başından dahil edilmeli ve sunulan öneriler, tedavi ile doğrudan ilgili ve uygulanabilir olmalarının yanı sıra, hastaların ihtiyaçlarına cevap verebilmelidir. Kılavuz geliştirme süreçlerine hastaların dahil edilmesi; hastaların her birinin birer uzman olduğunu; tüketicileri sağlık ile ilgili kararlarda güçlendirdiğini ve bilgilendirdiğini; daha çok hasta merkezli ve daha güvenilir kılavuzların geliştirilmesine katkı sağladıklarını göstermesi açısından önemlidir. Bu yüzden, Agree II aracı, geliştiricilerin hedef popülasyonun görüşlerini almalarını gerektirir (<https://www.agreerust.org/agree-ii/>). Hastalar, kılavuzdaki ilk soruların geliştirilmesi ve yayımlanmasından itibaren, EPOS2020'nin geliştirme aşamalarının tümüne dahil edilmiştir.

Hasta katılımının KRS'nin tedavi sonuçlarına olan etkisini inceleyen sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Bu bölümde, bireysel hasta katılımı ile ilgili verileri tartışacağız.

#### 9.1.1. Hastaların dahil edildiği alanlar

Hastaların tedavi planlamasındaki karar süreçlerine dahil edilmesi; tedaviye iyi/daha bağlılık ve yüksek hasta memnuniyeti ve/veya maliyet tasarrufu sağladığı düşünülen Hassas Tıp'ın dört esas prensibinden birini oluşturmaktadır.<sup>2</sup> Hasta merkezli kararların KRS'nin medikal tedavisi üzerine olan etkisini araştırmak için yapılan çalışmalar ikna edici derecede etkili sonuçlar ortaya çıkaramamışlardır.<sup>3</sup> Gerçek hayatta, hasta katılımı hem hastaların hem de hekimlerin çaba göstermelerini gerektirmektedir. Bu çabalar, hekimlerin hastaları hastalığın doğası ve farklı tedaviler ile ilgili eğitime ve hangi tedavilerin başarılı veya başarısız olacağı konusunda öngörülerde bulunmalarını; hastaların ise eğitim alma ile KRS'nin medikal veya cerrahi tedavisi ile ilgili karar süreçlerine katılma konularında isteklilik göstermelerini kapsamaktadır.

*Hastaların tedavi planının karar süreçlerine dahil edilmesi, Hassas Tıp'ın dört esas prensibinden birini oluşturmaktadır.*

Hastaların KRS'nin medikal veya cerrahi tedavisi ile ilgili takiplere dahil edilmesinin de optimal sonuçlara ulaşmada önemli olduğu düşünülmektedir, ancak bunun için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. KRS'nin medikal ve/veya cerrahi tedavisinin başlatılmasından itibaren uygulanan güncel hasta takip stratejisi, bölgesel sağlık sistemi, tedaviyi yürüten hekim ve hastanın düzenli bir şekilde takip edilme konusunda gösterdiği isteklilik ve kabiliyetlerine bağlıdır.

Hastaları KRS, doğru ilaç kullanımı ve tedavi seçenekleri konusunda eğitmek için düzenlenen mobil sağlık girişimleri, son zamanlarda Avrupa'nın belli başlı bölgelerinde başarılı bir şekilde uygulanmaktadır.<sup>4</sup> Bu uygulamalar hastalara, semptomların hekimler tarafından uzaktan izlenmesini içeren daha proaktif bir takip sunmalarına rağmen<sup>4,5</sup> e-sağlık uygulamalarının KRS sonuçları üzerindeki etkisinin hala tanımlanması ve kanıtlanması gerekmektedir.

#### 9.1.2 Sinüs tedavisinde hastalar için önemli olan hususlar nelerdir?

Hastaların öz bakımlarına ve devam eden klinik deney çalışmalarının tasarım ve uygulama aşamalarına katılımı konusundaki farkındalık seviyeleri gittikçe artmaktadır. Fakat aynı zamanda, rinosinüzit ile ilgili hususların hangilerinin hastalar için önemli olduğu ve konsültasyon sırasında hangilerinin incelenmesi gerektiği konularını araştırmak için yapılmış çok az çalışma bulunmaktadır. Alerjik rinit konusunda yapılan önceki bir çalışma, hastaların neredeyse yarısının önerilen tedavi yöntemlerinin hiçbirini hakkında net bir fikri olmadığını ve diğer yarısının ise iyi bir şekilde incelenmesi gereken bir fikre sahip olduğunu göstermiştir.<sup>6</sup>

Vennik ve ark.<sup>7</sup> 25 KRS hastası ile yapılandırılmış görüşmeler gerçekleştirmiş ve tematik analiz yöntemini kullanarak hastalar için en önemli alanların şunlar olduğunu belirtmiştir:

- Hastalığın etkisini iyi tanıma (semptomların şiddeti ve iş ve sosyal hayat aktiviteleri üzerindeki etkisi);
- Tedavi ile ilgili kararlar alma (hastaların; diyet değişiklikleri ve tamamlayıcı terapiler ve medikal tedavi seçeneklerini bilmesi ile medikal tedavileri uygulayabilme ve tedavilerin potansiyel yan etkileri hakkında bilgi sahibi olmasını içeren öz yönetimi);
- Cerrahi müdahale (cerrahi girişim için en uygun olan zaman konusundaki tavsiyeler ile cerrahinin amacı ve beklenen sonuçlarını içeren cerrahinin rolü).

Vennik ve ark. tarafından yapılan çalışmaya katılan hastalar, farklı sağlık etkileşimleri hakkındaki tecrübeleri ile ilgili görüşlerini de dile getirerek, bazı hekimlerin sinüs hastalığının hasta üzerinde yaratabileceği etkiyi tespit etmede başarısız olduğunu ifade ettiler. Başarısızlığın sebebinin; üst ve alt hava yolu hastalıklarını kapsayan bütünsel bir yaklaşım sergileme, soruları tüm yönleriyle cevaplamak

için yeterli zaman ayırma ve klinik incelemeler arasındaki aralıkları yeterince uzun tutma ile ilgili olduğunu ifade ettiler. Alanın ver ark.,<sup>8</sup> Samter Derneği Destek Grubu'nda yayımlanan görüşleri üyelerin izinlerini alarak nitel analiz yöntemiyle incelemişlerdir. Samter Derneği tarafından oluşturulan bu kapalı grup, aynı zamanda NERD hastalığı olan kişiler için kurulmuş bir hasta savunma grubudur. Elde edilen sonuçlar, hastalığın etkisinin ve arkadaşlar ile aile bireyleri tarafından yeterince anlaşılmayan bir hastalığa sahip olmanın sebep olduğu izolasyon gibi, benzer temalar ortaya çıkarmıştır. Hastaların, tüm farklı tedavi seçeneklerine katkıda bulunacak ve bunların ortaya çıkarılmasını sağlayacak diyet değişikliklerini araştırmaya meraklı olduğu görülmüştür. Çok sayıda yeni tedavi yöntemlerinin ortaya çıktığı bu zamanda, hastaların yeni ilaçları denemekle ilgili kararlar almadan önce birbirleriyle tecrübelerini sıkça paylaştıkları ve bu ilaçların bilinmeyen yan etkilerinin olabileceği konusundaki endişelerini ifade etmekten de geri kalmadıkları ortaya çıkmıştır. Hekimler arasındaki farkındalık eksikliğinin hastalar arasında ortak bir hayal kırıklığı oluşturduğu gözlemlenmiştir. Hastalar ayrıca, kendilerinden sağlık hizmeti aldıkları farklı sağlık hizmeti sağlayıcılarının arasındaki çatışmaların önemli bir sorun olduğunu; özellikle cerrahlar ile allerjistler/pulmonolojistler arasında farklı tedavi yöntemleri konusunda bir 'çekişme' olduğunu ve üst ve alt hava yolu hastalıkları için multidisipliner bir yaklaşım gerektiğini ifade etmişlerdir.

Farklı sağlık hizmeti sağlayıcıları arasındaki çatışmalar, üst ve alt hava yolu hastalıkları için multidisipliner bir yaklaşıma ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

### 9.1.3 Hasta uyumu

Intranasal kortikosteroid spreyler (IKS), neredeyse tüm KRS alt grupları için kullanılan ilk tedavi seçeneğidir. Buna rağmen, hastane kayıtlarını inceleyen geniş bir popülasyon çalışması,<sup>9</sup> sadece beş KRS hastasından birinin bir önceki takvim yılında IKS kullandığını ve hastaların yıllık ortalama kullanım miktarının 2,4 şişe olduğunu tespit etmiştir (önerilen dozaj, her 4-8 haftada en az bir şişedir). Bu sonuçlar, bu kişilerin IKS kullanmadığını veya yetersiz dozda kullandığını göstermektedir. Bu durum, ilaçların yetersiz dozda reçetelendirildiğini, ilaçların devamlı kullanılması gerektiği konusunda hastaların yetersiz bilgi sahibi olduğunu ve ilaçların maliyetleri ve potansiyel yan etkileri konusunda endişeleri olduğunu göstermektedir.

Guo ve ark.<sup>10</sup> ilk kez cerrahi operasyon geçiren ESC hastalarının cerrahi sonrasında medikal tedaviyi sürdürme konusunda başarısız olduklarını ve sadece %42,3'ünün önerilen tedavi rejimini uyguladıklarını; buna karşın, bu oranın birden fazla kez cerrahi operasyon hikayesi olan hastalarda %88,9 olduğunu ortaya çıkarmıştır. Yoo ve ark.<sup>11</sup> ise revizyon cerrahisi geçiren hastaların postoperatif irrigasyonu sürdürme konusunda daha iyi olduklarını ancak bu hastalardaki dil ile ilgili engellerin bu konudaki uyumsuzluklarına katkı sağladığını göstermiştir.

Bu uyumu arttırmak amacıyla, devam eden veya hasta bakımı için uygulanan tedavi amaçlarının; semptomları kontrol altına almak ve ek girişimlere olan ihtiyacı azaltmak için hastalara açıklanması gerekmektedir. Tedavilerin güvenilirliği ve uygulama usulleri ile ilgili bilgiler, gerekli olan tüm dillerde hastalara sunulmalıdır. Son

zamanlarda e-sağlık alanında hastaları kronik sağlık sorunları konusunda eğitmek için bazı girişimler yapılmış olup bu girişimler, hasta uyumu ve hasta çıktılarının iyileştirilmesinde ümit vaat etmektedir.<sup>12</sup> Bir hastalığın klinik özellikleri, doğru ilaç kullanımı, tedavi seçenekleri ve alternatifleri ve hedeflenen tedavi çıktıları konularında iyi derecede bilgi sahibi olan bir bireyin bu konularda bilgi sahibi olmayan bir hastaya göre daha iyi sonuçlara ulaşması beklenen bir durumdur.<sup>13</sup> KRS'nin medikal ve/veya cerrahi yöntemlere rağmen kontrol altına alınamayabileceği ihtimalinin farkında olan ve kendilerine bu ihtimalin sürekli olarak hatırlatıldığı hastaların tedaviye daha çok bağlı olmaları ve sigara ve/veya KRS'nin mesleki tetikleyicileri gibi harici faktörlerden uzak durmaları beklenmektedir. Dijital platformlar ile oluşturulmuş hatırlatıcıların en azından kısa dönemde hastaların tedaviye olan bağlılıklarını arttırdığı gösterilmiştir.<sup>14</sup>

*Son zamanlarda e-sağlık alanında hastaları kronik sağlık sorunları konusunda eğitmek için bazı girişimler yapılmış olup, bu girişimler daha iyi hasta uyumu ve çıktılarının elde edilmesinde ümit vaat etmektedir.*

Astım hastalarında yazılı eylem planları oluşturularak hastaların öz bakımlarına dahil edilmesi ve hastaların öz yönetim konusunda teşvik edilmesinin, hasta uyumu ile hasta memnuniyetini arttırdığı,<sup>15</sup> akut alevlenmeleri azalttığı<sup>16</sup> ve semptomların kontrolünü kolaylaştırarak hastaların yaşam kalitelerini iyileştirdiği gösterilmiştir.<sup>17</sup> Nayan ve ark.<sup>18</sup> tedaviyi arttırmak veya tıbbi yardım almak için en uygun zamanları hastaya bildiren tetikleyiciler içeren bir KRS eylem planı geliştirmişlerdir.

### 9.1.4 Beklenti yönetimi (ayrıca bkz. 9.3.3.)

Hekimler; birçok hastada sinüs hastalığının kronik seyrini anlayabildiklerinden ve hastaların devamlı tedaviye ihtiyacı olup olmadığını tespit edebildiklerinden, bu bilgileri hastalarla tedavinin en başında paylaşmaları gerekmektedir. Tedavinin amacı, semptomları girişime mümkün olduğunca az ihtiyaç duyulacak şekilde iyi bir şekilde kontrol altına almaktır; bu hedefe birçok hastada devamlı intranasal tedavilerin kullanımı ile ulaşıırken, bazılarında ise tekrarlanan sistemik tedaviler veya cerrahi girişimlerle ulaşılabilmektedir. Bazı hastalar ise, güncel olarak kullanılan kanıta dayalı uygun tıbbi tedavilerden faydalanmalarına rağmen, yeteri kadar kontrol altına alınamayabilirler. Semptomların olmadığı ve devam eden bir medikal tedavinin bulunmadığı durum anlamına gelen tam iyileşme; odontojenik kaynak gibi tedavi edilebilir bir etiyolojisi olan lokal sinüs hastalığı dışındaki diğer hastalıklarda pek görülmemektedir.

Hasta savunma grupları ve internet tabanlı kaynaklar hastalar için faydalı olabilir ve yüz yüze yapılan konsültasyonlar sırasında hastalara değerli bilgiler sunabilir. Diğer hastalarla kişisel tecrübelerini paylaşmak; hastaların aldıkları tedavilerde karşılaştıkları sınırlamalardan kaynaklanan kızgınlıklarını azaltmada ve kompleks sağlık sistemlerinin içinde doğru yolu bulmalarında yardımcı olabilir.

Hastalar genelde birden fazla kaynaktan bilgi almaya çalışırlar.

Hastalar için videolar ve yazılı tavsiyeler içeren EUFOREA sitesi gibi yol gösterici, faydalı ve güvenilir kaynaklar, hastaların doğru bilgiye ulaşmasını sağlar (www.euforea.eu/patientplatform).

## 9.2. EPOS 2020 hastalar için ne ifade eder?

Aşağıdaki kısım, EPOS2020 kılavuzunun geliştirilmesine katkı sağlayan hastalar tarafından bu kılavuzun hastalar için ne anlama geldiğini açıklamaya yardımcı olmak için yazılmıştır.

### S. EPOS'un açılımı nedir?

*C. Açılımı European Position Paper on Rhinosinusitis (Rinosinüzit ve Nazal Polipler Üzerine Avrupa Durum Raporu) olan EPOS; akut ve kronik rinosinüzitin primer ve sekonder tedavisinin teşhis ve tedavi aşamalarını içerir.*

### S. EPOS2020 kılavuzu nedir?

*C. Bu kılavuz, rinosinüzit ve nazal polipozisin tedavi ve yönetimi ile ilgili en güncel bilgilerin bir özetidir.*

İlk EPOS kılavuzu 2005 yılında geliştirilmiş olup sırasıyla 2007, 2012 ve şimdi 2020 yılında güncellenmiştir.

Bu kılavuz temelde rinosinüzit ve nazal polipozisin tedavi ve yönetimi ile ilgili en güncel bilgilerin bir özetidir. Bu kılavuzun geliştirilmesi amacıyla, bu alandaki akademik ve klinik fikir öncüleri, bazı hastaların yardımıyla, 1960 yılından günümüze kadar olan tüm mevcut bilgileri inceleyerek bunların içindeki en önemli öğelerin bir özetini çıkarmışlardır.

Bu kılavuz; tüm uzmanların günümüz şartlarında önerilebilecek uygulamalar olarak üzerinde fikir birliğine vardıkları bilgileri içermektedir.

### S. Bu kılavuz neden gereklidir?

*C. Rinosinüzit veya nazal polipozisin tedavi veya yönetimi ile herhangi bir şekilde ilgili olan herkesin mümkün olan en iyi bilgiye ulaşmasını sağlamak için.*

Tıp alanı sürekli değişmektedir. Yeni araştırmalar ve son zamanlarda geliştirilmiş uygulamalar sürekli olarak arttığından, bu gelişmeler hakkındaki bilgileri belirli aralıklarla toplayarak klinikte kullanılan uygulamaların en güncel görüşleri yansıtmasını sağlamak oldukça önemlidir.

Bu süreç, kalp hastalıklarından çocuk sağlığına kadar tıbbın her alanında mevcut olup, dünyadaki herkesin mümkün olan en iyi bilgiye ulaşmasının sağlanması açısından hayati öneme sahiptir.

### S. EPOS2020 kılavuzunun amacı nedir?

*C. Asıl amacı, ilgili araştırmalar ışığında rinosinüzit için yönetim stratejileri belirlemektir.*

Bunun ötesinde, EPOS2020 kılavuzunun gerçekleştirmeyi planladığı birçok hedef mevcuttur. Bu hedefler:

- Sağlık uzmanlarına gerek hastane ortamında gerekse toplum içinde hastaların tanı ve tedavisi konusundaki en iyi yöntemlerin bir özetini sunmak,
- Araştırmacıları akut ve kronik rinosinüzit alanında daha fazla

çalışma yapmaya teşvik etmek,

- Bu hastalık için belirlenen standart tanımlar ve ölçülerin kullanımını desteklemek,
- Gereksiz (antibiyotik) tedavileri mümkün mertebe azaltmak,
- İnsanları yeni işbirlikleri oluşturarak cevaplanmamış sorulara cevap oluşturma konusunda teşvik etmek.

### S. EPOS2020 kılavuzunu kimler kullanacak?

*C. Doktorlardan devlet kurumlarına kadar birçok kişi veya grup.*

EPOS2020; ilgili devlet kurumları, ulusal ve uluslararası ilaç kuruluşları [ör. Avrupa İlaç Ajansı (EMA) ve ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA)] ve bilimsel topluluklara, özellikle terminoloji, tanımlar ve sınıflandırmaların deneysel çalışmalar için kullanımı konusunda rehberlik edecektir. En önemlisi, bu kılavuz, hekimlerin sinüs hastalığı olan tüm hastalara kanıta dayalı tedaviler sunmalarını sağlayacaktır.

### S. Hangi hastalıkları kapsar?

*C. Sadece rinosinüzit ve nazal polipozis değil, ayrıca diğer üst hava yolu hastalıkları ve bunlarla ilişkili hastalıkları kapsar.*

EPOS2020 kılavuzu; akut rinosinüzit (ARS), viral/nezle, post-viral, bakteriyel soğuk algınlığı, nazal polipsiz kronik rinosinüzit (NP'siz KRS) ve nazal polipli kronik rinosinüzit (NP'li KRS) hastalığı olan çocuk ve yetişkin hasta popülasyonlarına hitap etmektedir.

Bu kılavuz ayrıca bu hastalıklarla ilgili olan alerjik rinit, astım, bronşektazi, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), şiddetli üst hava yolu hastalığı ve primer siliyer diskinezi (PSD), kistik fibrozis, vaskülit ve immün yetmezlik gibi nadir görülen hastalıkları olan hastaları da kapsamaktadır. Bunların yanında, EPOS2020 kılavuzu; birçoğu rinosinüzitin teşhisinde önemli semptomlar olan fasiyal ağrı/baskı, uyku bozuklukları, koku alma bozuklukları ve odontojenik problemler gibi hastalıkları olan hastalara da hitap etmektedir.

### S. EPOS kim tarafından yazıldı?

*C. Rinosinüzit ve nazal polip alanında uzmanların oluşturduğu uluslararası bir grup tarafından yazılmıştır.*

Bu kılavuz; yaklaşık 18 aylık bir sürede 20'den fazla ülkeden katılan 80 kişilik bir grubun en güncel verileri inceleyerek yazılı hale getirmesiyle oluşturulmuştur.

Bu grup, alanında iyi bilinen uzmanlardan oluşmaktaydı. Bu uzmanlar arasında:

- Kulak, Burun, Boğaz Cerrahları,
- Alerjistler,
- Eczacılar,
- Mikrobiyologlar,
- General Cerrahlar,
- Pediatristler,
- Pulmonologlar
- Nörologlar

yer almaktaydı.

Ayrıca, bu kılavuza hastalar da dahil edilerek kılavuzda belirtilen önerilerin hastaların bakış açısıyla sürekli olarak incelenmesi sağlandı.

Bunlara ilaveten, EPOS2020; Avrupa Rinoloji Derneği (ERS) ve Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi (EAACI) gibi profesyonel kuruluşlar tarafından desteklenmektedir.

### S. Kılavuz sadece Avrupa'da mı kullanılacak?

#### C. Hayır, EPOS2020 tüm dünya için geçerlidir.

Başlığında Avrupa kelimesini içermesine ve kılavuzun geliştiricileri arasında diğer dünya bölgelerine kıyasla Avrupa kıtasının temsil oranının yüksek olmasına rağmen EPOS, Avrupa sınırlarının ötesinde kullanılmak üzere hazırlanmıştır. Bu kılavuza dünyanın dört bir yanından uzmanlar katkı sağlamış ve kılavuz Avrupa'nın dışındaki birçok ülke için de geçerli olacak şekilde düzenlenmiştir.

### S. Sağlık uzmanları bu kılavuzu takip etmek zorunda mıdır?

#### C. Bu kılavuz bir rehber niteliğinde olup en iyi klinik pratik hakkında bilgi sunmakla beraber, sadece bir sağlık uzmanının hangi kararları aldığı konusunda bir bakış açısı sunmaktadır.

Dünyadaki sağlık sistemleri birbirinden farklıdır ve bu sistemlerdeki sağlık uzmanları bir hastayı nasıl yönetecekleri ile ilgili kararlarını birçok faktöre dayanarak almaktadırlar. EPOS2020 bir sağlık uzmanının kararlarını hastalara nasıl bildireceği konusundaki en güncel bilgileri içeren bir kılavuz niteliğindedir, ancak uzmanlar bu kılavuzu takip etmek zorunda değildir.

### S. Hastalar alerji ve hava yolu hastalıkları hakkında daha detaylı bilgiyi nereden edinebilirler?

#### C. Hastalar için daha detaylı bilgi [www.euforea.eu/patient-platform](http://www.euforea.eu/patient-platform) adresinde mevcuttur.

Avrupa Alerji ve Hava yolu Hastalıklarını Araştırma ve Eğitim Forumu (EUFOREA), kronik respiratuar hastalıkların (astım, rinit, rinosinüzit) yükünü önleme ve azaltmaya çalışan, kâr amacı gütmeyen uluslararası bir kuruluştur. Alerji ve hava yolu hastalıkları olan hastalar için detaylı bilgi, forumun [www.euforea.eu/patient-platform](http://www.euforea.eu/patient-platform) adresindeki web sitesinde mevcuttur. EPOS2020 kılavuzu ve hastalar için oluşturulan özet <https://epos2020.eu/> adresinde mevcuttur.

## 9.3 Hastalığın önlenmesi

### 9.3.1. KRS tedavisinde birincil, ikincil ve üçüncül önlemler

Hastalık için alınan önlemler üç ana boyutta incelenebilir:

Birincil önlemler, risk faktörleri veya tetikleyicilere olan maruziyeti azaltarak hastalığın prevalansını azaltmayı hedefler.

İkincil önlemler; erken teşhis ve uygun yönetim ile hastalığın prevalansını azaltarak hastayı sağlığına kavuşturmak ve hastalığın kalıcı hale gelmesini engellemeyi hedefler. Bu önlemler hastalığın şiddetini ve etkisini en başından itibaren azaltmayı hedefler.

Üçüncül önlemler ise, devam etmekte olan kronik hastalığın etkisini ve komplikasyonlarını azaltarak hastanın hayat kalitesini ve normal fonksiyonlarını sürdürmesini sağlamaktır.

## Anahtar noktalar | EPOS 2012'den bu yana ne yenilikler var?

- Hastanın tedavi ile ilgili süreçlere dahil edilmesi ile ilgili hususlar ilk kez EPOS2020'de ele alınmıştır.
- Bu alanda KRS ile ilgili olarak çok az sayıda çalışma yapılmıştır.
- Son zamanlarda hastaları KRS ile ilgili eğitmek için mobil sağlık uygulamaları geliştirilmiş, ancak e-sağlığın KRS çıktıları üzerindeki etkisi henüz tanımlanmamış ve kanıtlanmamıştır.
- Hasta katılımı, hastaların gelecekteki tedavilerinin planlanması açısından önem arz etmektedir.

### 9.3.2. Birincil önlemler

KRS; inflamasyon, mukosilyer disfonksiyon ve mikrobiyal toplulukta meydana gelen değişikliklerin farklı etmenlerle etkileşime girerek sebep olduğu,<sup>19</sup> multifaktöriyel bir etiyojolojiye sahip olan ve spesifik sebeplerin hedef alınmasını önleyen fırsatların alt gruplar arasında değişkenlik gösterdiği, heterojen bir hastalıktır.

#### 9.3.2.1. Mesleki ve çevresel faktörler

Hava yolu inflamasyonları; özellikle sigara dumanı, ozon ve dizel egzoz partikülleri gibi partiküllü hava kirleticilerini içeren toksinlere maruziyet ile daha şiddetli hale gelebilir. Birçok toksine maruziyetin KRS prevalansı üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

2015 yılında KRS'nin risk faktörleri üzerine yapılan sistematik bir derleme çalışması, KRS'nin mevcut çalışmalarda açık bir tanımının olmadığını, bu çalışmaların hastaların kendisi tarafından bildirilen maruziyet seviyelerini baz aldığını, çalışmaların kafa karıştırıcı ve neredeyse aynı seviyede düşük kalitede olan bu alandaki mevcut literatür bilgisine hiç değinmediğini bildirmiştir.<sup>20</sup> Söz konusu düşük kaliteden dolayı, çalışmanın sonuç bölümünde mesleki ve çevresel maruziyetin rolü ile ilgili kesin yargılara varılamayacağı ifade edilmiştir. Ayrıca, çalışmada incelenen 41 çalışmanın KRS için güçlü bir tanım kullanmamış olduğu ortaya çıkmıştır. Kim ve ark. ve Alexiou ve ark.,<sup>21</sup> çevresel ve mesleki maruziyet türlerini sınıflandırarak bu sınıflamaları hastaların sigara içme durumuna göre ayarlamış ve sonuç olarak nazal poliplerin risk prevalansının bu faktörlere maruz kalan kişilerde normal kontrollere göre daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Daha sonra yapılan başka bir çalışmada, Gao ve ark., mesleki ve çevresel faktörler ile KRS arasında anlamlı bir ilişki bulmuş;<sup>22</sup> özellikle gazlar, dumanlar ve sigara dumanının artmış KRS riski ile ilişkili olduğunu ifade etmişlerdir.<sup>23</sup> Hox ve ark., iritan maddelere mesleki maruziyetin hem hastalığın gelişmesi hem de direnci için bir risk faktörü olduğunu ve bu maruziyetin revizyon cerrahisi oranlarını yükselttiğini tespit etmişlerdir.<sup>24</sup> Bazı çalışmalar, tahıl çiftçileri<sup>25</sup> ve tekstil sektöründe çalışan işçiler<sup>26</sup> gibi spesifik meslekleri incelemiş ve bu mesleklerden kişilerde NP'li KRS prevalansının daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. 11 Eylül Dünya Ticaret Merkezi saldırısının ardından olay yerine ilk ulaşan acil müdahale ekipleri, KRS riskinin prospektif olarak incelenmesi için eşsiz bir fırsat sunmuştur; kazı ve kurtarma işleriyle uğraşan itfaiyecilerdeki oranların acil tıp çalışanlarındaki oranlardan daha yüksek olduğu

anlaşılmıştır. Olay yerine ilk saatlerde ulaşım irritan maddelere daha fazla miktarda veya daha uzun süre maruz kalmış olan kişilerin en yüksek KRS oranlarına sahip olduğu ve bunların yaklaşık %50'sinin olaydan 10 yıl sonra epidemiyolojik bir tanım kullandığı tespit edilmiştir.<sup>27</sup>

Wolf çalışmasında, KRS ile Köln şehrindeki açık hava kalitesi arasında korelasyon bulunamadığını;<sup>28</sup> benzer bir çalışma da Güney Kore'nin kırsal ve kentsel bölgeleri arasında KRS prevalansı açısından fark bulunamadığını;<sup>29</sup> diğer bir çalışma ise Hollanda'da da aynı şekilde fark bulunamadığını ifade etmiştir.<sup>30</sup> Buna karşın, Amerika'da yapılan çalışmalarda zayıf korelasyonlar bulunmuş<sup>31</sup> ve bu çalışmalarda hava kalitesindeki iyileşmelerin hem saman nezlesi hem de rinosinüzit prevalansındaki azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Daha güncel çalışmalar ise daha güçlü bir korelasyonun olduğunu göstermiştir; Park ve ark.,<sup>32</sup> sadece bilinen bir kulak-burun-boğaz hastalığı olan hastaları örneklem olarak almış ve herhangi bir kontrol grubu oluşturmamış olmalarına rağmen, partiküllü maddeye maruziyet seviyeleri ile KRS arasında doğrusal bir ilişki tespit etmiştir. Mady ve ark.,<sup>33</sup> önceden KRS tanısı almış hastalarda hava kirlenmeleri ile hastalığın şiddeti arasında bir ilişki tespit etmiş, ancak bu çalışmaya da herhangi bir kontrol grubu dahil edilmemiştir.

Nedensel bir ilişki henüz bulunamamış olmasına rağmen, mevcut veriler gittikçe artmakta ve bu veriler, klinik sorgulamaya irritan maddelere çevresel ve mesleki maruziyetin dahil edilmesi gerektiğini göstermektedir. Güvenli maruziyet seviyeleri veya maruz kalmış kişilerde alınması gereken tedbirler konusunda net bilgiler mevcut değildir. Kirliliği azaltmak için atılan küresel adımlar açıkça bu kavramın kapsamı dışında olmasına rağmen, öncelikli bir konudur<sup>34,35</sup> ve küresel ısınmanın etkilerinin yakından takip edilmesi gerekmektedir. Kapalı hava kalitesi açısından uluslararası standartlara uyum sağlanmasının bireyler için de faydası olabilir. Sigara dumanının mukosilyer klirensi azalttığına ve bu etkenin, ekspoz olmuş kronik rinosinüzit hastalarında potansiyel bir katkı ve/veya alevlendirici faktör olduğuna ilişkin doğrudan kanıt bulunmaktadır. Hem aktif hem pasif sigara içiciliğinin, artmış KRS riskine yol açtığına dair daha güçlü kanıtlar mevcuttur. Avrupa'da 50.000'in üzerinde hasta ile gerçekleştirilmiş olan GA2LEN araştırması, KRS'nin sigara içenlerde (OR 1,7) içmeyenlere göre daha sık olduğunu tespit etmiştir.<sup>36</sup>

2018 yılında yapılan sistematik bir derleme, sigara dumanına direkt maruziyeti inceleyen 13 çalışma tespit etmiş; bunlardan 11'inin sigara içicilerinde KRS prevalansının artmış olduğunu rapor ettiğini belirlemiştir. Bu çalışmaların üçünde ise doza bağlı bir ilişki olduğu ve prevalansın sigara içiciliğindeki her fazla yıl için %1,5 oranında arttığı tespit edilmiştir.<sup>37</sup> Sigara dumanının mukosilyer klirensi azalttığına ve ekspoz olmuş kronik rinosinüzit hastalarında potansiyel bir katkı ve/veya alevlendirici faktör olduğuna ilişkin doğrudan bir kanıt bulunmaktadır.<sup>38,39</sup> Pasif içiciliğin, maruziyetin etkisiyle, hem çocukluk hem de yetişkinlik çağında, KRS ile anlamlı bir ilişki içerisinde olduğu düşünülmektedir.<sup>40-42</sup> Tütün ürünlerine yüksek vergilerin uygulanması, sigara paketlerinin sade olması ve uyarı etiketleri içermesi, sigara içicilerine her konsültasyonda sigarayı bırakma konusundaki tavsiyelerin tekrar edilmesi sigara içiciliğinin prevalansını aşağı yönde tutma açısından önemlidir.

### 9.3.2.2. Alerji

Alerjik rinitte ostiomeatal kompleks (OMK) içinde gelişen mukozal ödemin, ventilasyonu azaltarak ve hatta sinüs ostiayı tıkayarak mukus retansiyonu ve enfeksiyonuna yol açabileceği iddia edilmiştir, ancak alerjinin KRS'deki nedensel rolü uzun süredir tartışılmaktadır.<sup>43-46</sup> Öte yandan, pozitif deri prick testi oranları açısından KRS hastaları ile sağlıklı kontroller arasında veya polipli veya polipsiz KRS hastaları arasında anlamlı bir fark bulunmadığı,<sup>43</sup> ancak KRS hastalarının hassasiyetlerinin daha fazla olduğu gösterilmiştir. Güncel bir sistematik derleme çalışması, alerji ile NP'li KRS arasındaki ilişkiyi inceleyen 18 çalışmayı değerlendirmiş ve bunların 10'unda anlamlı bir ilişki bulunduğunu, yedisinde herhangi bir ilişkinin bulunmadığını ve birinde ise muhtemel bir ilişkinin bulunduğunu göstermiştir. Alerji ile NP'siz KRS arasındaki ilişkiyi inceleyen dokuz çalışmanın dördünde anlamlı bir ilişki olduğu; geriye kalan beş çalışmada ise herhangi bir ilişki olmadığı rapor edilmiştir.<sup>47</sup> Geniş bir popülasyon çalışması, KRS teşhisinden önce AR riskinin anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermiştir (OR, NP'siz KRS için 2,4 ve NP'li KRS için 2,6).<sup>48</sup> Doğumdan itibaren takip edilen geniş bir hasta grubunu inceleyen güncel bir prospektif çalışma, hastalarda alerji testini dokuzuncu ayda ve altıncı yılda yapmıştır.<sup>49</sup> KRS gelişen hastalarda üç fenotip tespit edilmiştir; çocukluk çağı geçici sinüzit, yetişkinlik çağı erken başlangıçlı rinosinüzit ve yetişkinlik çağı geç başlangıçlı rinosinüzit. Erken başlangıçlı KRS grubunun diğer gruplara oranla daha yüksek inhalan alerji ve astım oranlarına sahip olduğu görülmüştür. Çocukluk çağında başlayan rinosinüzit semptomlarının en büyük risk faktörü olduğu belirtilmektedir. Bu durumun ortaya çıkarılması, KRS semptomları olan çocukların taranmasına ve bu hasta grubunda potansiyel olarak immünoterapinin hedef alınmasına imkan sağlamaktadır. Çocukluk çağında rinosinüzit geçirmiş olan çocukların yaklaşık üçte birinin ise, yetişkinlik çağında ileri tetkik ve tedavi yöntemleriyle tedavi edildiği görülmüştür.

Alerjik rinit tedavisinin, önceden KRS teşhisi konmuş hastaların sonuçlarına veya KRS'nin sonradan oluşma riskine olan etkisi hiçbir çalışma tarafından araştırılmamış olup, AR tedavisinin KRS'yi önlemede kullanılabilecek bir yöntem olarak önerilmesinden önce, bu alanda daha fazla yayına ihtiyaç duyulmaktadır. Buna rağmen, AR'ın erken teşhisi ve yönetiminin alt hava yolu hastalığının gelişmesinde olumlu bir etkisi olduğu gösterilmiştir<sup>50,51</sup> ve bu yüzden bu amaç için önerilmektedir.

Hastaların, artmış NP'li KRS riskinin bulunduğu NSAİİ ile alevlenen havayolu hastalığı (N-ERD) haricindeki KRS ile ilgili şikayetlerini genellikle gıda alerjileri ile ilişkilendirmesine rağmen, KRS ile gıda alerjileri arasındaki ilişkiyi inceleyen kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bir çalışma, süt alerjisinin KRS için predispozan bir faktör olduğunu göstermiş,<sup>52</sup> ancak bununla ilgili kanıtlar oldukça kısıtlı kalmıştır.<sup>47,53</sup> Ayrıca, KRS'nin önlenmesinde dışlama diyetlerini destekleyecek kanıtın olmadığı da aşikârdır. N-ERD hastalarında, NP'li KRS tipik olarak astım başlangıcından sonra gelişir, ancak yine de desensitizasyonun NP'li KRS gelişimini önlemedeki etkinliğini araştırılan hiçbir çalışma bulunmamaktadır.

### 9.3.2.3. Astım

Astım ve KRS'nin, özellikle de NP'li KRS'nin, sıkça birlikte var olduğuna ilişkin güçlü kanıtlar bulunmaktadır. Bazı çalışmalar astım hastalarının KRS'ye yakalanma riskinin daha yüksek olduğunu;<sup>44,54-56</sup> GA2LEN araştırması ise astımın tüm yaş gruplarında, hem erkek hem kadınlarda, sigara içme durumlarına bakılmaksızın, KRS ile ilişkili olduğunu göstermiştir.<sup>55</sup> Greisinger Sağlık Çalışması<sup>48</sup> ise premorbid astım oranlarının KRS gelişen hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğunu ortaya çıkarmıştır (OR, NP'li KRS için 2,8 and NP'siz KRS için 1,7). Benzer şekilde, bronşit, pnömoni ve bronşektazi için de premorbid oranlarının daha yüksek olduğu rapor edilmiştir. Nedensel bir ilişki tespit edilememiş olsa da, akut infektif alevlenmelerin hastaların KRS'ye yakalanmadaki yatkınlığını değiştirebileceği öne sürülmüştür.

### 9.3.2.4. Genetik risk faktörleri

Kistik fibroz ve primer siliyer diskinezi gibi bazı genetik hastalıklar, artmış KRS prevalansı ile ilişkilendirilmiştir; ancak bu tür durumdaki hastalar, KRS vakalarının sadece çok küçük bir bölümünü temsil etmektedir. Bazı güncel derlemelerin yaptığı özetlemelere göre, şu ana kadar 70'ten fazla gen, genetik olarak KRS ile ilişkili bulunmuştur.<sup>57,58</sup> KRS ile ilişkilendirilen genler genel olarak şu şekilde kategorize edilebilir: iyon kanalları (ör. CFTR) ile ilişkilendirilen genler, immünolojik genler (HLA, CD, IL), doku yeniden modelleme sürecinde ve araşidonik asit metabolizmasında görevli genler<sup>57-59</sup> ve CF ile ilişkili genler. Son yıllara kadar, CFTR'nin dışında, genlerin KRS ile olan ilişkilerini doğrulamak için herhangi bir replikasyon çalışması ve genlerin biyolojik bağlantılarını araştıran çalışma yapılmamıştır.<sup>59</sup> Henmyr ve ark. daha önceden KRS ile ilişkili bulunan 53 genden sadece yedisinde anlamlı bir ilişki tespit etmişlerdir.<sup>60</sup> Potansiyel bir hedef gen ve temel olarak respiratuar epitelde üretilen kaderin gen ailesinin bir üyesi olan CDHR3, rinosinüzit enfeksiyonu ve yetişkinlik çağı KRS'ye olan yatkınlığı belirleyen birkaç polimorfizme sahiptir ve bu durum, bu genin, rinovirüs için potansiyel bir tetikleyici rolü olabileceğini göstermektedir.<sup>61</sup> Son zamanlarda acı tat reseptörü olan T2R38'e olan ilgi artmış olmakla beraber bu reseptöre ait polimorfizmlerin artmış KRS riski ve ayrıca prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir; cerrahi tedavi gören KRS hastaları arasında 'süper tadıcılar'ın oranının normal popülasyonda beklenen oranlara göre anlamlı derecede daha düşük olduğu ortaya çıkmıştır.<sup>62-65</sup> Genetik faktörlerin değişmediği bilinen bir gerçektir, ancak 'risk altında olan' popülasyonlarda çevresel maruziyetin azaltılması, yüksek riskli grupların taranması ve prognostik değere sahip olan genlerin belirlenmesi oldukça önemlidir.

Acı tat reseptörü olan T2R38'e ait polimorfizmlerin artmış KRS riski ve ayrıca prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiş ve cerrahi tedavi gören KRS hastaları arasında 'süper tadıcılar'ın oranının normal popülasyonda beklenen oranlara göre anlamlı derecede daha düşük olduğu ortaya çıkmıştır.

### 9.3.2.5. Mikrobiyal maruziyet

KRS'nin doğal seyri ile ARS ve KRS gelişimi arasındaki ilişki çok az çalışma tarafından incelenmiştir. ARS ve KRS'nin sadece süreye

bağlı olarak yapılmış tanımlarına bakıldığında, KRS'nin tüm epizotlarının ARS şeklinde başladığı söylenebilir. Ancak, hastalığı kalıcı hale getiren etkenin ne olduğu veya KRS'nin en baştan tamamen farklı bir patofizyoloji olup olmadığına ilişkin çok az veri bulunmaktadır. Tan ve ark., premorbid ARS (OR, NP'li KRS için 2,2, NP'siz KRS için 3,2) ile akut üst hava yolu enfeksiyonlarının (ÜSYE) (OR, NP'li KRS için 1,3, NP'siz KRS için 1,6) KRS gelişen hastalarda, gelişmeyen hastalara göre daha yaygın olduğunu göstermiştir; ancak bu veriler elektronik hasta kayıtlarından elde edildiğinden sadece yukarıda belirtilen tanısal ikilemi yansıtmaya ihtimalleri mevcuttur. Devamlı olarak aspirat kullanan ARS hastalarının incelendiği bir çalışma, kronik semptomlar geliştiren hastaların, ARS ile sıkça ilişkilendirilen bakterilerden (*Strep. Pneumonia*, *Moraxella*) anaerobların da sebep olduğu çok çeşitli enfeksiyonlara geçiş yaptığını göstermiştir.<sup>66</sup> Buna karşın, ARS ve ÜSYE'nin aktif tedavisinin KRS'nin sonradan oluşma riskini azalttığını gösteren hiçbir kanıt mevcut değildir. Ayrıca, aşırı antibiyotik tüketimi mikrobiyomlar üzerinde büyük ve zararlı bir etki bırakabilir.<sup>67</sup>

EPOS2012 kriterlerine göre tanımlanmış KRS tedavisi almış ve hastalığın remisyon döneminde olan çocukları inceleyen açık etiketli bir çalışma, üç ay boyunca profilaktik bakteriyel lizat kullanan bir grup ile aynı sürede tedavi almayan grubu karşılaştırmış ve birinci yılda, postoperatif antibiyotik kullanımı ile nazal obstrüksiyon ve akıntı oranlarının tedavi alan grupta anlamlı derecede azalma gösterdiğini tespit etmiştir.<sup>68</sup> Ancak bu çalışma kör bir çalışma olmadığından daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Yerleşik mikropların dengesinin KRS gelişimindeki önemi gittikçe daha iyi anlaşılma<sup>69</sup> ve mikrobiyal çeşitliliğin KRS hastalarında sağlık kontrollerine göre<sup>70</sup> ve antimikrobiyal terapi almış KRS hastalarında<sup>71</sup> azalmış olduğu gösterilmiştir. Mevcut veriler, insanlarda mikrobiyom oluşumunun erken çocukluk evresinde başladığını gösterirken,<sup>67</sup> bu etkinin oluşması için gereken imkânlar hayatın sonraki evrelerinde çok sınırlı olabilir.

Birçok kronik hastalığın aksine, KRS riskinin düşük sosyoekonomik statüye sahip insanlarda yüksek olduğuna ilişkin çok kısıtlı veriler bulunmaktadır; bu durum, bu bireylerdeki mikrobiyal maruziyet ile tütün ürünlerine yüksek oranda maruziyet ile ilgili olabilir. Öte yandan, KRS'li çocuklarla yapılan bir çalışma, KRS'li çocuklarda beyaz ırktan olan ve özel sigortası bulunan çocukların oranının kontrol grubuna oranla daha yüksek olduğunu belirtmiştir;<sup>72</sup> ancak bu durum basit bir şekilde sağlık hizmetlerine ulaşmadaki eşitsizlik ile ilgili olabilir.

### 9.3.2.6. GERH

Gastroözofajiyal reflü hastalığı ve üst ve alt hava yolu hastalıkları önceki çalışmalarda incelenmiştir.<sup>73</sup> Ancak, Wong ve ark., özofagus ile paranasal sinüsler arasında muhtemel bir vagal nöral reflex tanımlamışlardır.<sup>74</sup> GERH ile KRS arasında henüz nedensel bir ilişki bulunamamış olmasına karşın, GERH, KRS gelişiminde bir risk faktörü olarak düşünülmektedir.<sup>75</sup> Reflü tedavisinin KRS gelişimi veya semptomların şiddeti üzerinde bir etkisi olup olmadığını araştıran çok az sayıda çalışma yapılmıştır ve anti-reflü terapisinin yetişkinlerde refraktör KRS için uygun olduğunu gösteren mevcut veriler yetersizdir.<sup>76</sup>



Elektronik hasta kayıtlarına dayanılarak yapılmış güncel epidemiyolojik çalışmalar ile sistematik derlemeler, GERH ve KRS'nin sıkça birlikte var olduğunu göstermektedir.

### 9.3.3. İkincil önlemler

KRS'nin ikincil önlemleri; hastalığın en erken dönemde teşhis edilmesi, hastalık ve semptomlarının kontrolünün sağlanması için girişimlerin yapılması ve sonraki dönemlerde oluşabilecek alevlenmelerin önlenmesi hususlarını içerir. Başka bir deyişle, ikincil önlemler, birincil önlemlerin yetersiz kaldığı durumlarda devreye girer. Erken teşhis ve optimal tedavinin belirlenmesi, ikincil önlemlerin en önemli basamaklarıdır. Güncel veriler, KRS'li hastaların büyük çoğunluğunun hâlâ tedavi olmadığını göstermiştir; yukarıda belirtildiği gibi, popülasyon çalışmaları, KRS'nin, hem Avrupa hem de ABD'de genel popülasyonun yaklaşık %5-15'ini etkilediğini ancak bu hastalardan doktorlar tarafından teşhis edilenlerin oranının %2-4 olduğunu belirlemiştir.<sup>77,78</sup> Buna karşın, hastaların tedaviye ulaşmış ulaşamadığı veya bu hastaların KRS semptomlarını kendi başlarına etkili bir şekilde yönetip yönetemediği konusunda net bilgi yoktur.

#### 9.3.3.1. Tanını erken konması

En son gelişmeleri rapor eden EPOS<sup>78</sup> gibi kılavuzlar, klinisyenlere semptomların süresi ve şiddetine göre KRS'nin kanıta dayalı teşhis ve tedavi algoritmalarını sunmaktadır. Buna rağmen, sadece semptomlara dayanılarak oluşturulan bir tanımın kullanılması, hastalığın yanlış değerlendirilmesine sebep olabilir<sup>79</sup> ve teşhisin doğrulanması için endoskopi veya radyolojik görüntüleme bulgularına ihtiyaç duyulmaktadır. Hastalığın tespit edilen biyolojik belirteçlerinin sayısı arttıkça, tanı kriterlerinin daha iyi tanımlanması mümkün olacaktır. Finlandiya alerji programı,<sup>50</sup> enflamatuvar hava yolu hastalığı için yapılan taramanın etkinliğini göstermiştir. Ancak, sağlık alanındaki mevcut finansal sorunlardan dolayı bu tür tarama programlarının yaygınlaştırılması mümkün görünmemektedir. Buna rağmen, yüksek sekonder KRS riski taşıyan sistemik vaskülit, eozinofilik hava yolu hastalığı ve aspirin ile alevlenen hava yolu hastalığı (N-ERD) gibi hastalıkları olan hastalarda, semptom bazlı tarama yapılması faydalı olabilir.

#### 9.3.3.2. Optimal tedavi seçimi (bkz. Bölüm 6)

Güncel yayınlarda KRS genel olarak nazal polipli ve polipsiz olmak üzere iki alt grupta incelenmektedir. Ancak, klinik fenotipler, KRS'nin altta yatan selüler ve moleküler patofizyolojik mekanizmaları hakkında detaylı bilgi sunmazlar,<sup>80</sup> ve daha ileri ayırıştırma veya "endotipleme"; hastalığın doğal seyrinin ve cerrahiden sonra nüks oluşumu ve komorbid astım gelişme riski ve ayrıca topikal intranasal kortikosteroidler, cerrahi girişimler ve biyolojik ajanlar gibi farklı tedavilere verilen yanıtlar açısından prognozun daha iyi belirlenmesine olanak sağlar. Bu yüzden, yeni geliştirilen biyolojik tedaviler, başka tedavilere direnç göstermesi beklenen hastalara, hastaların biyolojik belirteçleri göz önünde bulundurularak, kortikosteroidler ve cerrahi yöntemlerle uygulanan etkisiz tedavi siklusları uygulanmadan önce verilebilir.

Kılavuzlar geleneksel olarak tüm hastaları aynı yol ağı üzerinde ilerletmeye çalışırlar; gerçekte ise, hassas tıbbın uygulanması için birbirine bağlı birden fazla yol ağı gerekebilir.

#### 9.3.3.3. Cerrahi girişim çıktılarının optimize edilmesi (bkz. bölüm 6.2)

Cerrahi çıktılar iki temel alana göre optimize edilebilir;

##### 9.3.3.3.1. Cerrahi girişimin zamanlaması

EPOS, cerrahi girişimin, KRS tanısından sonraki 12 hafta içinde optimal medikal tedaviye rağmen semptomlarında herhangi bir düzelme sağlanamayan hastalarda yapılmasını önermektedir.<sup>78</sup>

Mevcut veriler cerrahinin ilk başvuruda medikal tedaviye göre bariz bir üstünlüğü olduğunu göstermek için yeterli olmasa da, bu veriler cerrahinin primer medikal tedavide bir rolü olduğunu göstermektedir.<sup>81,82</sup> Buna karşın, başarısız medikal terapilerden sonra yine medikal tedaviyi tercih eden hastaların cerrahi tercih edenlere göre daha az başarılı sonuçlar elde ettiği ortaya çıkmıştır.<sup>83</sup> Buna ilaveten, persistan KRS'li hastalarda başarısız medikal tedaviden sonra uygulanan gecikmiş cerrahinin postoperatif dönemdeki artmış sürekli sağlık hizmeti ihtiyacı ile ilişkili olduğu<sup>84,85</sup> ve medikal tedavi denendikten sonra uygulanan cerrahi girişimin, etkisi yaklaşık beş yıla kadar devam eden daha iyi semptomatik sonuçlar doğurabileceği<sup>84</sup> gösterilmiştir.

ESC'nin uygun endikasyonları tam olarak aydınlatılmamış olmakla beraber; ESC'nin cerrahi endikasyonları hakkında net verilerin olmayışının, cerrahiye giren hastalara ait oranların coğrafi bölgelere göre büyük farklılıklar göstermesine katkı sunması olasıdır. Rudmik ve ark. tarafından yayınlanan güncel bir çalışma, ESC'nin yalnızca önemli semptomların devam ettiği (SNOT-22  $\geq 20$ ) ve BT taramasında en az birkaç anormallik tespit edilen hastalarda medikal tedavinin başarısız olması durumunda endike olduğunu açıkça göstermiştir.<sup>86</sup> Hastalar tarafından beyan edilen cerrahi öncesi ve sonrası tedavi çıktıları skorlamak için kullanılan SNOT-22 gibi sistemler, cerrahinin sağlayacağı faydaları tahmin etmek ve başarısızlıkları önceden tespit etmek için kullanılabilir.<sup>84,87</sup> Cerrahi tedavi için uygun hasta seçimi yapılması, tedavi çıktıları iyileştirebilir ve oluşabilecek hasarı önleyebilir.

##### 9.3.3.3.2. Cerrahinin kapsamı

Sinüs cerrahisinde konservatif, agresif veya hastaya uygun olarak planlanmış bir yaklaşım tercih etme konusunda cerrahları yönlendirecek karşılaştırmalı veriler oldukça kısıtlıdır.<sup>88</sup> Birleşik Krallık sinüs cerrahisi izleme merkezinden alınan veriler, ek olarak uygulanan sinüs cerrahisinin polipektomiye göre semptomatik fayda açısından bir üstünlüğünün olmadığını ve sadece revizyon oranları açısından küçük bir faydasının olduğunu ortaya çıkarmıştır.<sup>89</sup> Buna karşın, birçok vakada ilaveten uygulanan sinüs cerrahisinin oldukça konservatif olduğu ve cerrahiye giren hastaların %2'den az bir kısmında frontoetmoidektomi ve sfenoidektominin başarılı bir şekilde tamamlandığı bildirilmiştir. İntranasal steroidlerin etkinliğinin postoperatif dönemde arttığı gösterilmiş; bu durum, topikal terapiye ulaşım kolaylığının cerrahinin önemli bir faydası olduğunu göstermektedir.<sup>90</sup> Buna ilaveten, eozinofilik KRS'nin ostiomeatal oklüzyon ile ilişkili olmadığı gösterildiğinden,<sup>91</sup> OMK için alınan basit tedbirlerin etkili olması muhtemel değildir. Bazı veriler, özellikle eozinofilik hastalık veya NP'li KRS'de kullanılabilir daha kapsamlı bir yaklaşımın varlığını işaret etmektedir.<sup>92,93</sup>

### 9.3.3.4. Tedavi risklerinin minimize edilmesi

Genel bir kural olarak, bir tedavinin sağlayacağı faydaların, tedavinin risklerinden daha fazla olması gerekir. Medikal ve cerrahi girişimler gözden geçirilirken hastanın hasar riski göz önünde bulundurulmalıdır. Kısa zamanlı oral kortikosteroid tedavileri yaygın bir şekilde kullanılmakta olup uykusuzluk, duyu-durum bozuklukları ve gastrointestinal rahatsızlıklara yol açabilir.<sup>94</sup> Hastaları, avasküler nekroz ve osteoporoz gibi ciddi komplikasyonlara maruz bırakacak bir doz eşiği konusundaki veriler oldukça sınırlıdır; bu yüzden, tekrarlı dozlar mantıklı bir şekilde uygulanmalıdır.<sup>95</sup> Buna karşın, topikal kortikosteroidler oldukça güvenli olup minör yan etkilere sahiptir. Güncel bir Cochrane derlemesi, topikal kortikosteroidler ile plasebo grubu arasında literatürde bildirilen yan etkilerden epistaksis artışı haricinde diğer yan etkiler açısından herhangi bir fark bulamamıştır.<sup>96</sup> Buna ilaveten, yapılan çalışmalar, oküler baskı, glokom, lens opaklığı veya katarakt oluşumu açısından hiçbir klinik etkinin olmadığını göstermiştir.<sup>97</sup>

Anti-inflamatuvar antibiyotiklerin uzun süre kullanımı; potansiyel gastrointestinal rahatsızlıklar ile rabdomiyoliz ve uzamış QT gibi ciddi yan etkileri,<sup>98</sup> bakteri direnci üzerindeki etkiler ve henüz büyük çoğunluğu bilinmeyen sinüs mikrobiyomunu etkileyen sonuçları göz önünde bulundurularak ayarlanmalıdır. Makrolid antibiyotikler kullanan KRS hastaları ile yapılan bir çalışma, miyokard infarktüsü riskinde kısa süreli bir artış olduğunu belirterek bu ilaçların kullanımından önce kardiyak risk faktörlerinin değerlendirilmesi gerektiğini göstermiştir.<sup>99</sup>

Medikal tedavi ile karşılaştırıldığında, cerrahi tedavilerin yol açtığı komplikasyonları rapor eden daha fazla veri bulunmaktadır. Ulusal Sinozal İzleme Merkezi, olumsuz olayların toplam oranının %6,6 olduğunu ve bunların çoğunun minör kanama ile ilgili olduğunu raporlamıştır. Majör komplikasyonlar ile ilgili olan bu oranın Birleşik Krallık'ta %0,4 olduğu; ABD'de ise bu oran, son 10

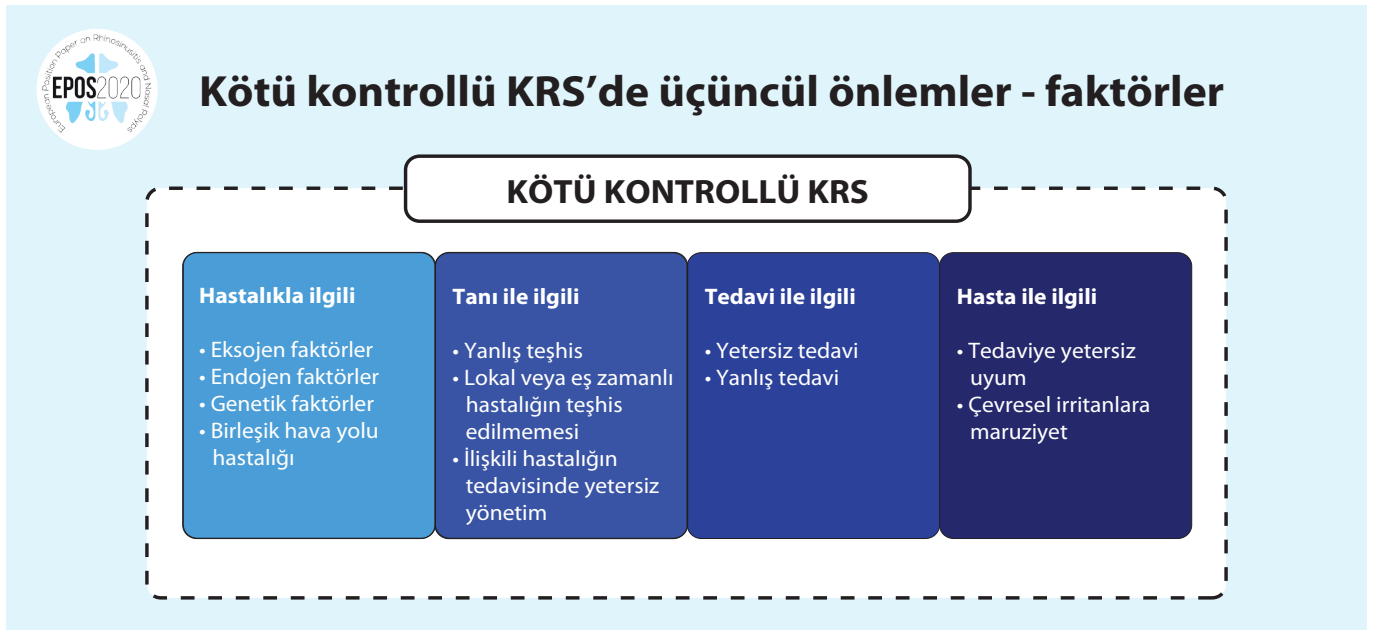
yılda ESC tedavisi almış olan 4.691 hastayı kapsayan bir meta-analiz çalışması tarafından %1,1 olarak raporlanmıştır.<sup>100-102</sup> Buna karşın, görüntüleme yöntemlerinin rehber olarak kullanımının bu komplikasyonların riskini azaltıp azaltmadığı konusunda çelişkili veriler bulunmaktadır.<sup>103,104</sup>

### 9.3.4. Üçüncül önlemler

Üçüncül önlemler, mevcut hastalığın veya hasarın kalıcı olmasının doğuracağı etkiyi minimize etmeyi hedefler. Bu hedef; hayati fonksiyonlarını, yaşam kalitelerini ve beklenen yaşam sürelerini arttırmak amacıyla, hastalara uzun süren ve genellikle kompleks olan sağlık sorunları ve yaralarını (ör. kronik rinosinüzit) yönetmede mümkün olan en iyi şekilde yardımcı olunması konularını kapsamaktadır. Devam eden bir üst solunum yolu hastalığının kötü yönetilmesi; hastalıkla ilgili faktörler, yetersiz tedavi, yetersiz uyum veya sekonder KRS'nin tanımlanması için izlenen teşhis yolunda yaşanan başarısızlıklardan ya da muhtemelen KRS'ye en başından yanlış tanı konmasından kaynaklanabilmektedir<sup>105</sup> (Şekil 9.3.1.). Güncel bir çalışma, KRS hastalarının en az %40'ında bu hastalığın endoskopik sinüs cerrahisinden sonraki 3-5 yıl içerisinde kontrol altına alınamama ihtimalinin bulunduğunu göstermiştir.<sup>106</sup>

Hastalığın yeteri kadar kontrol altına alınmadığı hastalarda, devam eden tedaviler, uygulanan teknikler ve hastanın verilen medikal tedaviye uyumu dikkatli bir şekilde gözden geçirilmelidir. Sağlık ve hastalarla ilgili dijital uygulamalardaki artış, hastaları öz yönetim ve tedavi ile ilgili uyumlarını arttırma konusunda teşvik etmeye yardımcı olabilir. Sürekli sigara maruziyetinin KRS hastalarının yaşam kaliteleri üzerindeki etkisi ile ilgili veriler çelişkili olsa da<sup>107,108</sup> sigara içenlerde revizyon cerrahisi oranlarının yüksek olduğu gösterilmiştir;<sup>109</sup> bu yüzden, bu hastalar sigarayı bırakma konusunda teşvik edilmelidir. Dirençli KRS hastalarının yönetimi; bu hastalığın kronik bir hastalık olduğu ve tonsilit gibi akut bakteriyel enfeksiyonlarda görülen "kür"ün bu

Şekil 9.3.1. Kötü kontrollü KRS'de üçüncül önlem faktörleri



hastalıkta beklenemediği ve beklenmemesi gerektiği anlayışına dayanmaktadır. Hasta bakıcılar ve müttefik sağlık personelinin tamamı, hastalara bu hastalığın kronik ve kalıcı doğasını anlama ve beklentilerini bu yönde ayarlama konusunda eğitim vermekle yükümlüdürler.

Sağlık ve hastalarla ilgili dijital uygulamalardaki artış, hastaları öz yönetim ve uyumlarını arttırma konusunda teşvik etmeye yardımcı olabilir.

Bu hastalık için konulan tanının, özellikle fasiyal ağrının devam eden primer semptom olduğu hastalarda, tekrar doğrulanması gerekir. Sistemik hastalıklar, endike olduklarında gözden geçirilmeli ve dışlanmalıdır. Granüloamatöz polianjitis (Wegener granüloatozisi) ve eozinofilik granüloamatöz polianjitis (Churg-Strauss sendromu) gibi hastalıklar sinonazal hastalıkla birlikte görülmekte olup, sinonazal hastalığın sistemik doğası ilk aşamalarda görülmeyebilir (bölüm 9.7). Özellikle eş zamanlı bir alt solunum yolu, kulak veya cilt enfeksiyonu geçmişi olan hastalarda altta yatan immün yetmezlik düşünülmelidir (bölüm 9.2). Dirençli KRS'li hastaların yaklaşık %10'unun yaygın değişken immün yetmezlik (YDIY) ve %20'sinin azalmış IgG, IgA veya IgM seviyelerine sahip olduğu; %11-67'sinin ise pnömokok aşısına yetersiz fonksiyonel yanıt gösterdiği rapor edilmiştir.<sup>110-112</sup> Ancak bu çalışmaların tamamı üçüncü basamak sağlık kurumlarında yapıldığından, çalışmalarda anlamlı derecede seçim yanlılığı olabilir.

KRS hastalarında, genellikle teşhis edilmemelerine rağmen yüksek anksiyete ve depresyon seviyelerinin olduğu bildirilmektedir.<sup>113,114</sup> Bu durumun nedensel bir ilişkiyi işaret edip etmediği tam olarak bilinmese de, bu hastalardaki yüksek depresyon seviyeleri, özellikle NP'siz KRS hastalarında, rapor edilen semptomların daha fazla olmasına ve semptomların şiddetinin artmasına yol açabilmektedir.<sup>115</sup> Ayrıca, yüksek depresyon seviyeleri olan hastalar, KRS tedavisi öncesinde ve sonrasında bu hastalıkla ve kendi sağlıkları ile ilgili olan yaşam kalitelerinin azaldığını rapor etmişlerdir.<sup>116</sup> Literatürde KRS tedavisinin depresyon skorlarını azalttığı gösterilmiş olsa da, depresyon tedavisinin KRS ile ilgili yaşam kalitesini iyileştirip iyileştirmediği konusunda veri bulunmamaktadır.

Nayan ve ark.,<sup>117</sup> dirençli KRS'deki enfamasyonu azaltma potansiyeli olan diyet değişiklikleri üzerine sistematik bir derleme çalışması yapmıştır. Ancak, yazarlar N-ERD popülasyonunda yapılan çalışmalar dışında herhangi bir çalışmaya rastlamamışlardır (bölüm 6.1.12.4'de ele alınmıştır). Akut ÜSYE'de kullanılan probiyotikler, akut ÜSYE atakları geçiren bireylerin sayısını, bu atakların ortalama süresini, antibiyotik kullanımını ve soğuk algınlığından dolayı okula gitme oranını azaltma konularında plaseboda daha iyidir. Bu durum probiyotiklerin akut ÜSYE'yi önleme bakımından plaseboda daha faydalı olduğunu göstermektedir. Buna rağmen, rapor edilen verilerin kalitesi oldukça düşüktür (bkz. bölüm 4.4.2.11). Diğer kronik inflamatuvar hastalıklardan yola çıkarak, probiyotik kullanımı ve sağlıklı bir bağırsak florasına katkı sağlayan diyetlerin uygulanmasının potansiyel faydaları olabilir, ancak bunların KRS'deki rolü henüz kanıtlanmamıştır.

## Anahtar noktalar | EPOS 2012'den bu yana ne yenilikler var?

- Önleme birincil, ikincil ve üçüncül olabilir.
- Mesleki ve çevresel faktörlerin birincil önlemler anlamındaki önemi gittikçe artmakta ve küresel ısınmanın etkileri yakından takip edilmektedir.
- Alerji, astım ve GERH gibi yandaş hastalıklar göz önünde bulundurulmalıdır.
- Genetik ve mikrobiyolojik faktörlerin öneminin artması muhtemeldir.
- Erken teşhis ve optimal tedavinin seçilmesi, ikincil önlemlerin en önemli basamaklarıdır.
- Medikal tedavinin optimize edilmesi ve zamanlama ve kapsam bakımından cerrahinin iyi planlanması, sonuçların iyileştirilmesine katkı sunabilir.
- Üçüncül önlemlerde; devam eden tedaviler, uygulanan teknikler ve hastanın verilen medikal tedaviye uyumu dikkatli bir şekilde gözden geçirilmelidir.
- Sağlık ve hastalarla ilgili dijital uygulamalardaki artış, hastaları kendi kendine tedavi ve uyumlarını arttırma konusunda teşvik etmeye yardımcı olabilir.

### 9.3.2. Astımın önlenmesi

Astımın, alerjenlerden kaçınma, diyet değişiklikleri ve immünoterapi gibi yöntemlerle öncelikli olarak önlenmesi konusunda çok sayıda çalışma yapılmıştır, ancak bu çalışmaları gözden geçirme konusu bu kılavuzun kapsamı dışındadır.

Büyük veri setleri ile yapılmış az sayıdaki çalışma, KRS'nin endoskopik sinüs cerrahisi ile tedavi edilmesinin, son bir yıl içerisinde yeni teşhis konulan astım hastalarının insidansını azalttığını göstermektedir.<sup>84,118</sup> Başvuru esnasında astımı olmayan bireyler ile yapılan bir kohort çalışmasında, preoperatif astım insidansının alerjik rinit (AR) hastalarında %4,5 ve AR'lı olmayan hastalarda %4,2 olduğu ve bu oranın ESC tedavisinden sonra %0,4'e düştüğü görülmüştür. Cerrahiye geç dönemde giren hastaların cerrahiye daha erken bir dönemde giren hastalara göre daha yüksek astım oranlarına sahip olduğu ve bu oranın cerrahiye KRS teşhisinden sonraki iki yıl içerisinde giren hastalarda ise %9 ve cerrahiye sonraki 4-5 yıl içerisinde giren hastalarda ise %22 olduğu rapor edilmiştir. Bu sonuçlar kafa karıştırıcı olduğundan, sonuçların sinüs cerrahisi için doğru olduğunu kanıtlamak ve başarılı bir medikal tedavinin aynı etkiyi gösterip göstermediğini ortaya çıkarmak için yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

### 9.3.3. Nüksün önlenmesi

Sürekli intranasal kortikosteroid kullanımının tüm KRS hastalarında postoperatif endoskopi skorlarını iyileştirdiği<sup>119</sup> ve NP'li KRS

## Anahtar noktalar | EPOS 2012'den bu yana ne yenilikler var?

- Cerrahiye geç dönemde giren hastaların astıma yakalanma oranları, cerrahiye daha erken bir dönemde giren hastalara göre daha yüksektir.

hastalarında nüks riskini azalttığı<sup>120</sup> gösterildiğinden, bu hastalar cerrahiden sonra intranazal kortikosteroid kullanımı konusunda teşvik edilmelidir. Önceki bir çalışma, postoperatif dönemde reçete edilen ilaçlara bağımlılığın, hastalarla bu durumu düzeltmek için gerçekleştirilen düzenli telefon görüşmelerine rağmen ancak %42 gibi düşük bir orana gerilediğini göstermiştir;<sup>121</sup> bu durum dijital teknoloji gibi stratejilerle düzeltilmesi gelecekte önemli bir konu haline gelebilir. Mukozal eozinofilinin, NP'li KRS'nin basit fenotipine kıyasla, poliplerin nüks etmesi ile yüksek derecede korele olduğu gösterilmiş olup bu durum gelecekte uzun dönem IKS kullanımı için daha iyi belirteç olabilir.<sup>122</sup> Cerrahiden sonra tek bir polip alevlenmesi geçirip daha sonra tam olarak kontrol altına alınmış hastalarda postoperatif ilaç kullanım oranlarının hiç nüks geçirmeyen hastalara göre daha düşük olduğu gösterilmiştir;<sup>10</sup> bu durum hastaların tedaviyi sürdürmeleri gerektiği konusunda eğitilmelerinin oldukça önemli olduğunu ve bu durumun bazı hastalarda nüksü engelleyebileceğini göstermektedir. Buna karşın, hastalığı sürekli nüks eden hastaların daha yüksek eozinofili oranlarına sahip olduğu ve postoperatif tedaviye rağmen nüks geçirmeye devam ettiği gösterilmiş olup bu durum hastalığın bu hasta grubunda kontrol altına alınması için başka stratejilere ihtiyaç duyulabileceğini göstermektedir.

Cerrahiden sonra intranazal kortikosteroid kullanımının tüm KRS hastalarında postoperatif endoskopi skorlarını iyileştirdiği ve NP'li KRS hastalarında nüks riskini azalttığı gösterilmiştir.

Cerrahiden sonra uygulanan tuzlu su ile yıkama, semptomların iyileşmesine yardımcı olur<sup>123,124</sup> ve nazal kavite debridmanına olan ihtiyacı azaltabilir. Buna rağmen, postoperatif debridmanın faydaları tartışmalıdır; sistematik derleme çalışmaları, debridmanın, erken semptom skorları ve endoskopik görünüm konusunda faydalı olduğunu göstermiş olmasına rağmen,<sup>125</sup> debridmanın uzun dönem sonuçları üzerinde önemli bir etkisi yoktur ve devam eden klinik deneyler sadece yüksek hacimli tuzlu su irrigasyonu ile karşılaştırmalar yapmıştır. ESC'den sonra rutin antibiyotik kullanımı tüm hastalarda önerilmemektedir; bu yüzden, ESC, bakteri direncinin artması riskini göz önünde bulundurularak sadece seçilmiş hastalarda uygulanmalıdır.<sup>125</sup>

Mukosilyer fonksiyonun erken iyileştirilmesi ve restorasyonunu teşvik eden salınımlı stentler ve topikal pansumanların kullanımı gittikçe artmaktadır. Güncel bir sistematik derleme çalışması, steroid salınımlı biyolojik olarak absorbe edilebilen intranazal cihazları incelemiş ve bu cihazların ESC'den sonra ortaya çıkan objektif ve sübjektif sonuçları iyileştirdiğini göstermiştir;<sup>126</sup> ancak bu cihazların nüksü önlemedeki rolü henüz ortaya çıkarılmamış ve adezyonlar ve stenozun önlenmesinin revizyon riskini azaltma potansiyeli olduğundan, yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Postoperatif debridman yoluyla maliyetler azaltılabilesine rağmen, bu cihazların maliyetleri, cihazların yaygın kullanımını sınırlandırmaktadır.

Birkaç çalışma iritan maddelere sürekli mesleksi maruziyetin nüks riskini arttırdığını göstermiştir.<sup>24,127</sup> Nüks riskini azaltmak için, her bir KRS hastasında altta yatan etiyoloji ile ilgili tüm faktörler mümkün olan her şekilde incelenmelidir.

### 9.3 KRS tedavisinden sonra hasta memnuniyetsizliğinin önlenmesi

Tedaviden sonra sağlık ilişkili yaşam kalitesindeki değişimleri inceleyen muazzam sayıdaki çalışmaya karşın, hastaların tedavi sonuçları konusundaki memnuniyetleri çok az sayıda çalışma tarafından incelenmiş ve bu incelemeler sadece cerrahi girişimlerden sonra yapılmıştır.

2003 yılında yapılan bir çalışma, sinüs cerrahisinden sonra yüksek genel memnuniyet oranları bildirmiş ve hastaların %72'sinin çok memnun olduklarını rapor etmiştir. Ayrıca, düşük eğitim seviyesi ve yüksek hastalık şiddeti, düşük memnuniyet oranlarıyla ilişkili bulunmuştur.<sup>128</sup>

Birleşik Krallık Prospektif Sinüs Cerrahisi İzleme Merkezi, hastalardan cerrahi sonrasında tüm semptomlarında görülen değişiklikleri skorlamalarını talep etmiş ve sonuç olarak bu değişikliklerin hastaların SNOT-22 skorlarındaki değişikliklerle ilişkili olduğunu tespit etmiştir.<sup>100</sup> Hastaların %77'si, sonuçları, genel anlamda iyi veya mükemmel olarak; %84'ü ameliyatları ile ilgili olarak kendilerine verilen bilgileri iyi veya mükemmel olarak; %58'i ise kendilerine postoperatif tedavi hakkında verilen bilgileri iyi veya mükemmel olarak derecelendirmiştir.

Mattos ve ark.,<sup>129</sup> hastaların semptomlarında görülen iyileşme ile cerrahi öncesi beklentiler ve cerrahi sonrası memnuniyet oranları arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Hastalardan; belirli semptomlarında postoperatif dönemde iyileşme sağlanmış olmasının kendileri için ne kadar önemli olduğunu belirtmeleri istenmiş; hastaların %92'si nazal obstrüksiyonda, %77'si burun sümürmesinde, %72'si ise koku alma duyusunda görülen iyileşmenin çok önemli olduğunu belirtmiştir. Hastaların %82'si ise cerrahiden sonra genel anlamda memnun olduğunu belirtmiş ve bu oranın, çok değişkenli lojistik regresyon analizinde hastalar için en önemli olan semptomlarda görülen iyileşme ve cerrahi öncesi beklentilerini karşılama durumu ile ilişkili olduğu görülmüştür. Minimal klinik olarak önemli farktan (MCID) daha önemli bir iyileşmenin olmasının hasta memnuniyetini tahmin etmede anlamlı bir belirteç olmadığı; MCID'yi başaramayan hastaların %86'sının yine de cerrahi sonuçlardan memnun olduğu ve hastaların %87'sinin sinüs cerrahisini diğer insanlara tavsiye etmeyi düşündükleri ortaya çıkmıştır. Benzer bir çalışmada Phillips ve ark.,<sup>130</sup> SNOT-22 skorlarında MCID skorlarına kıyasla önemli bir gelişme gösterememelerine rağmen KRS semptomlarından genel anlamda memnun olduklarını belirten hastaları incelemiş ve nazal alt alanında görülen anlamlı iyileşmenin hastaların genel anlamda iyileştiklerini belirtmelerine yol açtığını, ancak diğer alt alanların hiç birinin tam iyileşme ile ilişkili olmadığını bulmuşlardır. Bu alandaki veriler kısıtlı olsa da, tedavi öncesinde hastaların genel anlamda iyileşme ve semptomların iyileşmesinde başarı elde etme konusunda gerçekçi beklentiler içinde olmalarını sağlamak için kendilerine rehberlik edilmesi ve sonuçların nazal semptomlara göre optimize edilerek hastaların memnuniyetsiz olmalarının önlenmesi hastalar için son derece önemlidir. Hastalara, devam eden tedavilerinin muhtemel riskleri ve faydaları ile tedavinin sürdürülmesinin önemi hakkında verilecek bilgiler, hastaların eğitim seviyelerine göre ayarlanmalıdır.

## 9.4. Öngörü

### 9.4.1. Hastalığın doğal seyrinin öngörüsü

Tedavi edilmemiş KRS'nin doğal seyri henüz hiçbir çalışma tarafından incelenmemiştir. Bu hastalığın prevelansının 45-54 yaşları arasında pik seviyeye ulaştıktan sonra gerilediği gerçeği, remisyonunun ileriki yaşlarda oluştuğunu göstermektedir.<sup>54</sup>

De Corso ve ark.<sup>131</sup> endoskopi ile takip ettiği NP'siz KRS hastalarında nazal polip oluşma riskini prospektif olarak incelemiştir. Nazal sitolojide eozinofilik enflamasyon varlığı tespit edilen hastaların, nötrofilik enflamasyonlu hastalar ve vazomotor rinitle kontrol hastalarına kıyasla polip gelişimine anlamlı derecede daha yatkın olduğu görülmüştür.

#### Anahtar noktalar | EPOS 2012'den bu yana ne yenilikler var?

- KRS'nin doğal seyrini inceleyen araştırmalara acil ihtiyaç duyulmaktadır.

### 9.4.2 'Başarı' veya semptomatik iyileşmenin tahmin edilmesi

Medikal tedavinin başarısını tahmin eden çok az sayıda çalışma bulunmakta olup bireysel tedavi yöntemlerine gösterilen tepkilere ait oranlar bölüm 6'da tartışılmaktadır. Önceki bir meta-analiz çalışması<sup>132</sup> düşük dozlu makrolidlerin başarısını tahmin etmekte kullanılan faktörleri değerlendirmiş; NP'siz KRS hastalarının semptom skorlarında daha iyi başarı sağladığını, tedavi süresindeki artışın (8 ve 12 haftaya kıyasla 24 hafta) ve yarım doz kullanımının (çok düşük doza kıyasla) daha etkili olduğunu bulmuştur. Çalışmada IgE incelenmemiş, ancak randomize deneysel bir çalışmada, semptom skorlarının normal IgE seviyelerine sahip hastalarda, artmış IgE seviyelerine sahip hastalara kıyasla daha iyi gelişme gösterdiği görülmüştür.<sup>133</sup> Postoperatif kullanımda ise hastaların daha düşük doku ve serum eozinofil seviyelerine sahip oldukları ortaya çıkmıştır.<sup>134</sup> Ebbens ve ark.,<sup>135</sup> mukozal eozinofil seviyeleri yüksek olan KRS hastalarının, postoperatif dönemde nazal kortikosteroidler ile tedavi edildiklerinde, postoperatif rekürren sinonazal hastalığına yakalanma risklerinin düşük mukozal seviyelere sahip hastalara göre daha düşük olduğunu bildirmişlerdir.

Sinüs cerrahisine giren hastaların çıktılarını hasta beyanlı sonuç ölçütleri (HBSÖ) ile ölçülen semptom skorlarındaki gelişmeye dayanarak ön görmeye çalışan bazı çalışmalar, preoperatif semptom skorunun bu çıktılar tahmin etmedeki en iyi belirteç olduğunu göstermiştir.<sup>136,137</sup> Preoperatif SNOT-22 skorları 20'nin altında olan hastaların MCID'den daha iyi bir ortalama skor elde etmeyi başaramadıkları; skorları >30 olan hastaların ise MCID'dan daha iyi bir gelişme gösterme olasılıklarının %70-75 arasında olduğu görülmüştür. Ortalama olarak, tüm hastaların SNOT-22 skorlarında %45-50'lik bir düşüş gösterdiği ortaya çıkmıştır.<sup>138,139</sup> Bazı çalışmalar preoperatif semptom skorunun sinüs cerrahisinin çıktılarını tahmin etmedeki en iyi belirteç olduğunu göstermiştir.

Smith ve ark.,<sup>140</sup> 119 yetişkin KRS hastasını prospektif olarak

inceleyerek endoskopi ve yaşam kalitesindeki iyileşmeyi tahmin edebilen diğer preoperatif faktörleri belirlemeye çalışmıştır. Sigara içicileri ile depresyon ve N-ERD hastaları her alanda en az fayda gören bireyler olmalarına rağmen bu bireylerin her iki alanda iyileşme gösterdiği rapor edilmiştir. Aynı yazarın başka bir çalışmasında, primer cerrahi ile tedavi edilen hastaların revizyon cerrahisi ile tedavi edilen hastalara kıyasla sağlıklı ilişkili yaşam kalitesi bakımından daha iyi gelişme sağladığı gösterilmiştir.<sup>141</sup> Yüksek gelir ve sosyoekonomik düzeyin artmış yaşam kalitesi ile ilişkili olduğu rapor edilmiş olmasına rağmen,<sup>142,143</sup> bu durumun tedaviye ulaşım konusunda bir fark oluşturup oluşturmadığı konusunda net veriler bulunmamaktadır.

Olfaktör çıktılar ile ilgili olarak, Bogdanov ve ark.,<sup>144</sup> koku kaybı yaşayan hastalarda olfaktör fonksiyonun oral kortikosteroidlere verdiği yanıtın cerrahi çıktılarını ön görebildiğini, oral kortikosteroid ve cerrahi sonrasında görülen iyileşmelerin birbirleriyle anlamlı derecede korele olduğunu ve cerrahiye yanıt vermeyen hastaların oral kortikosteroidlere de yanıt vermediğini göstermişlerdir. Bu sonuçlar, öncelikli sebep olarak hipozmi nedeniyle cerrahiye girmiş olan hastalarda hasta memnuniyetsizliğinin önüne geçmek için faydalı bir test olabilir.

#### Anahtar noktalar | EPOS 2012'den bu yana ne yenilikler var?

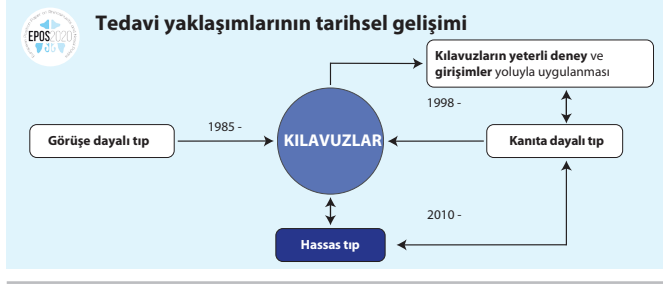
- Bir çok çalışmada SNOT-22 gibi sistemler yardımıyla ölçülen preoperatif semptom skorunun, sinüs cerrahisinin çıktılarını tahmin etmede en iyi belirteç olduğu gösterilmiştir.
- Primer cerrahi, revizyon cerrahisine kıyasla daha iyi sonuçlar elde edilmesini sağlar.
- Koku kaybı majör semptom olduğunda, olfaktör fonksiyonun oral kortikosteroidlere (OKS) verdiği yanıt, cerrahi çıktılarını tahmin etmede kullanılabilir.

### 9.4.3. Nüks tahmini

KRS'nin uygun medikal tedavisinden sonra elde edilen başarı ve nüks oranlarını değerlendiren çalışmalar kısıtlıdır. Young ve ark., sistemik steroidler ve antibiyotiklere ilaveten topikal steroid spreyle ve salin irrigasyonu ile tedavi edilen 80 hastayı prospektif olarak incelemiştir.<sup>145</sup> Hastaların %53'ü medikal tedavi denemesinde başarısız olduktan sonra cerrahi tedavi almıştır. Genç yaş, erkek cinsiyet, Avrupa kökenli olma, astım varlığı ve pozitif endoskopi ve BT sonuçları, cerrahi girişim ihtiyacı için prediktif faktörler olarak bulunmuştur. Polip varlığı ise medikal tedavi başarısızlığı için prediktif bir faktör olarak bulunmamıştır.

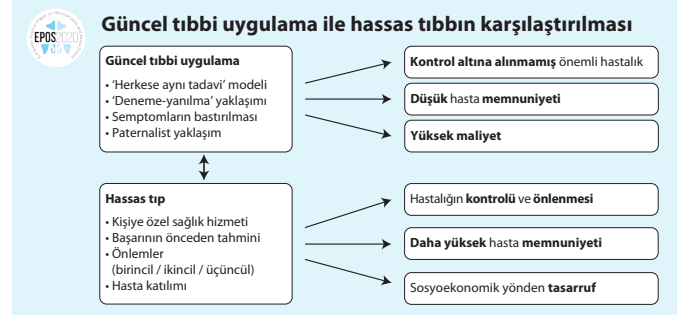
Bir çok uzun süreli çalışma revizyon cerrahisi oranlarını rapor etmiştir. Hopkins ve ark., beş yıllık takip süresini tamamlayan 1.459 hastayı inceledikleri çok merkezli bir kohort çalışmasında hastaların uzun dönem sonuçlarını incelemiştir. Bu hastaların %19,1'i revizyon cerrahisi geçirmişti (NP'li KRS hastalarının %21'i, NP'siz KRS hastalarının %16'sı). Ek olarak sinüs cerrahisi alan hastaların, NP'li KRS için basit polipektomi geçiren hastalara kıyasla daha düşük revizyon oranlarına sahip olduğu görülmüştür. Hastaların SNOT-22 skorları, beş yıllık süre boyunca yükselmeye devam etmiştir.<sup>146</sup>

Şekil 9.5.1. Tedavi yaklaşımlarının tarihsel gelişimi.



Smith ve ark.,<sup>147</sup> endoskopik sinüs cerrahisine girmiş ve 10 yıldır takip edilen 59 yetişkin hastayı prospektif olarak incelemiştir; hastaların %17'sinin (NP'li KRS hastalarının %25'i, NP'siz KRS hastalarının %7'si) revizyon cerrahisine girdiğini belirtmiştir. Sinüs cerrahisinin ardından revizyon cerrahisine giren hastaların ilk postoperatif ziyaretlerinde anlamlı derecede daha düşük endoskopi skorlarına sahip olduğu ve 18 ay içerisinde poliplerinin nüks etme riskinin bariz bir şekilde yükseldiği görülmüştür. Smith ve ark., elektronik hasta kayıtlarını inceleyerek ortalama 9,7 yıl takip süresi olan yaklaşık 30.000 hasta tanımlamıştır.<sup>143</sup> Yazarlar, bu hastalarda uzun dönem revizyon oranının %15,9 (NP'li KRS hastalarında %29,9, NP'siz KRS hastalarında %7) olduğunu ve NP'li KRS hastalarının çoklu revizyon cerrahisine girme riskinin daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Revizyon riski ile ilgili faktörleri incelendiklerinde kadın cinsiyet, ilk cerrahi esnasında ileri yaşta olma, astım geçmişi ve alerji ve nazal polip varlığının yüksek revizyon riski ile ilişkili olduğunu ve bunlar arasında polip varlığının en büyük etkiye sahip olduğunu ortaya çıkarmışlardır. Benzer şekilde, Stein ve ark.,<sup>148</sup> %6,7'sinin ek revizyon cerrahisine girmiş olduğu 61.000 ESC hastasını kapsayan geniş bir elektronik veri setini incelemiştir. Nazal poliplerin varlığı ve kadın cinsiyet bu çalışmada da revizyon cerrahisinin prediktif faktörleri olarak tespit edilmiştir. Revizyon cerrahisi oranları nüks için tam doğru bir tahmin aracı değildir çünkü bu oranlar hem hasta hem de cerrahin cerrahiye girme / cerrahiye gerçekleştirme konusunda isteklerinden etkilenmektedir ve bu yüzden nüks riskini gerçek oranın altında gösterebilir. DeConde,<sup>149</sup> NP'li KRS hastalarında endoskopik nüks oranlarını incelemiş ve cerrahiden sonraki 12 ay içerisinde hastaların %38'inde poliplerin nüks ettiğini ve hastaların %82'sinin mukozal ödem geliştirdiğini bildirmiştir. Bu durumların hiçbirinin revizyon cerrahisi gerektirmemesine rağmen, hangi hastada nüks gelişeceğinin tahmin edilebilmesi tedavinin planlamasına yardımcı olmaktadır. Bazı çalışmalar biyolojik göstergelerin nüksü tahmin etmedeki rolünü araştırmıştır. Sistematik bir derleme çalışması,<sup>150</sup> doku eozinofilisini inceleyen 11 çalışma tanımlamış ve her büyük büyüme alanında >55 eozinofil bulunmasının, nüksü tahmin etmede yüksek hassasiyet (0,87) ve özgüllük (0,97) sağlayan prediktif bir faktör olduğunu belirlemişlerdir. Doku biyopsisi ihtiyacının ortadan kaldırılması konusunu inceleyen çalışmalar, kandaki eozinofil seviyelerinin eozinofilik KRS hastalarını teşhis etmede kullanılabileceğini ancak bu seviyelerin düşük hassasiyete sahip olduğunu bildirmiştir; Ho ve ark.<sup>151</sup> kandaki eozinofil seviyeleri için  $>0,24 \times 10^9/L$  (hassasiyet %71, özgüllük %78) değerinin veya toplam beyaz küre sayısındaki eozinofil oranı için  $>4,27$  (hassasiyet %64, özgüllük %89) değerinin eKRS'yi tahmin etmede kullanılabileceğini göstermişlerdir. Çok değişkenli analiz

Şekil 9.5.2. Güncel tıbbi uygulama ile hassas tıbbin karşılaştırılması.



yürüten başka bir çalışma, eozinofilik KRS'nin diğer değişkenler kontrol edildikten sonra geriye kalan tek anlamlı nüks prediktörü olduğunu ve hastaliksız geçen sürenin anlamlı bir şekilde daha kısa olduğunu rapor etmiştir.<sup>152</sup> Çalışmada, ayrıca, kandaki ve dokulardaki eozinofilinin ise hastalığın yetersiz kontrolü ile daha kapsamlı radyolojik bir hastalığa yakalanma riskini tahmin ettiği görülmüştür (LMS  $\geq 15$ ).<sup>152</sup> Başka çalışmalarda ise farklı biyolojik belirteçlerin nüksü tahmin etmedeki rolü incelenmiştir. Bu çalışmalarda, revizyon cerrahisine giren NP'li KRS hastalarının polip dokusundaki IgE, ECP ve IL-5 seviyelerinin anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğu ve nüks gelişmeyen hastaların ise artmış IFN-gamma seviyelerini içeren karışık bir sitokin ağına sahip oldukları görülmüştür.<sup>154</sup>

Başka bir çalışmada, mukus örneklerindeki CST2, PAPP-A ve periostin seviyelerinin cerrahiden sonra anlamlı bir şekilde azaldığı ancak bu seviyelerin postoperatif dönemde revizyon cerrahisine giren hastalarda yükseldiği gösterilmiştir.<sup>155</sup> Bu tür çalışmaların çoğunun ortak kısıtlılığı, az sayıda belirteç seçmeleri ve yaygın olarak kullanılan kan veya doku eozinofilisi gibi belirteçleri prediktif değerlerin karşılaştırılmasını sağlayan regresyon modeline dahil etmemeleridir. Aynı çalışmada, tüm belirteçlerde görülen artışın tüm zaman noktalarında ölçülen SNOT-22 skorlarının kötüleşmesi ile anlamlı bir korelasyon oluşturduğu görülmüştür. Buna ilaveten, SNOT-22 skorlarının MCID'den daha kötü bir seviyeye gelmesinin, revizyon cerrahisi ihtiyacını tahmin etmede iyi bir prediktör olduğu tespit edilmiştir.

Tedavi başarısızlığını tahmin etmedeki en mükemmel biyolojik belirtecin hangisinin olduğunu tespit etmek oldukça zor olsa da, kan ve doku eozinofil seviyeleri düşük maliyetlerle ölçülebilen belirteçler olup, nüks riskini ve hedefe yönelik postoperatif tedavi ihtiyacını belirlemede faydalı olabilir. Semptom skorlarının SNOT-22 ile sırayla ölçülmesi, bu hastaların, direkt takiplerinin mümkün olmadığı durumlarda uzaktan takip edilmeleri açısından faydalı olabilir.

### Anahtar noktalar | EPOS 2012'den bu yana ne yenilikler var?

- Nüks tahmini; yaş, cinsiyet, etnisite, komorbid hastalıklar ve hastalık süresi gibi birçok faktöre bağlıdır.
- Kan ve doku eozinofil seviyeleri düşük maliyetlerle ölçülebilen belirteçler olup, nüks riskini ve hedefe yönelik postoperatif tedavi ihtiyacını belirlemede faydalı olabilir.

## 9.5 Hassas tıp

Başkan Obama, “doğru tedaviyi doğru zamanda, her zaman, doğru kişiye sunma” olarak nitelediği hassas tıp girişimini 2015 yılında başlatmıştır. Hassas tıp (HT); her hastanın yaşadığı çevre, yaşam tarzı ve genlerindeki farklılıklar göz önünde bulundurularak hastanın bireysel ihtiyaçlarına göre düzenlenmiş güncel bir tedavi ve hastalık önleme yaklaşımıdır.<sup>156,157</sup> Tıp dünyası için yeni bir yaklaşım olan HT, dört temel özelliğe sahiptir: hastalığın moleküler, immünolojik ve fonksiyonel endotiplemesine dayanan kişiye özel sağlık hizmeti, hastanın tedavi aşamaları ile ilgili kararların alındığı süreçlere dahil edilmesi, tedavinin önceden tahmin edilmesi ve hastalığın önlenmesi ile ilgili hususların göz önünde bulundurulması. Solunum yolu hastalıklarının bilimsel ve ekonomik zorlukları, kullanımı klinik deneyler ve kanıtlar yoluyla daha anlaşılır hale getirilen hassas tıbbın sunduğu ümit vadeden olanaklar kullanılarak aşılabilir.<sup>157</sup> Kanıta dayalı tıptan doğan ‘mevcut olan en iyi kanıtın hastaların bireysel tedavisi ile ilgili karar verme süreçlerinde özenli, açık ve mantıklı bir şekilde kullanımı’ prensibi, günümüzde uygulanan klinik pratiğin temelini oluşturmaktadır<sup>158,159</sup> (Şekil 9.5.1. ve 9.5.2.).

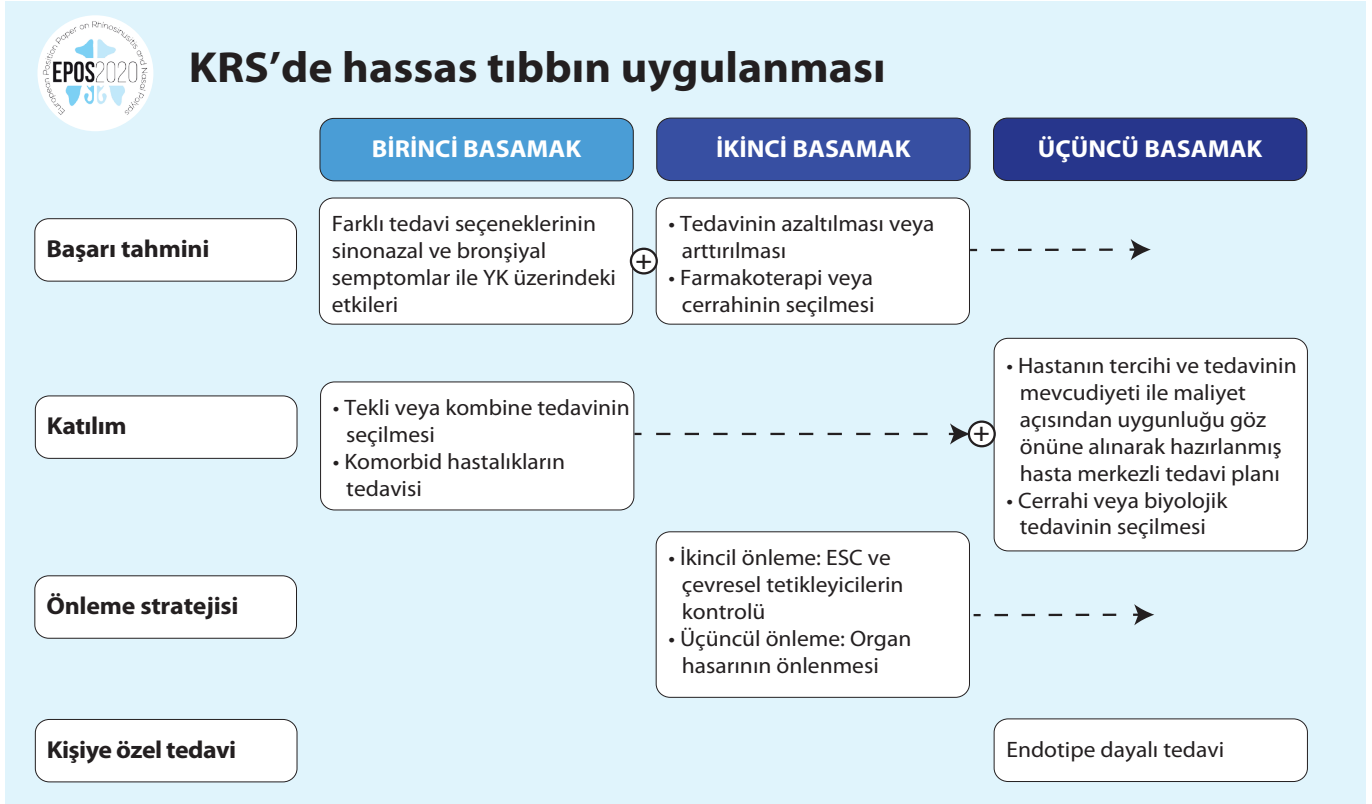
HT, genel olarak hastalığın mekanizmaları ile ilgili verilere dayanarak tanı ve tedaviyi birleştirdikten sonra optimal tedavi modelini belirler.<sup>160,161</sup> Proteomiks, metabolomiks, genomiks, çeşitli hücre testleri, biyobankalar, hasta kayıt sistemleri ve hatta mobil sağlık teknolojisi gibi yeni yöntemlerle oluşturulan hassas endotipleme modelleri,<sup>162</sup> tedavi stratejilerinin prediktif, önleyici, kişiselleştirilmiş ve katılımcı yönleriyle beraber dizayn edilmesine olanak sağlar.<sup>163</sup> HT, kişiselleştirilmiş tıptan hassas tıba dönüşme

aşamasını tamamlamış olup şu anda 4p aşamasındadır. Bu P’ler hassas tıbbın temelini oluşturmaktadır (Şekil 9.5.3.).

- Kişiselleştirilmiş tedavi (Personalized care); tedavi kararları, sağlık uygulamaları ve/veya çıktıların bireylere göre özelleştirilmesini ön gören tıbbi bir uygulamadır.
- Hastalığın doğal seyri ile tedavi başarısının tahmin edilmesi (Prediction of the natural progress of disease and of the success of treatment) hem hekim hem de hastanın en iyi tedavi stratejisine karar vermesine olanak sağlar.
- Hastalığın önlenmesi (Prevention of disease) ile ilgili adımlar birincil, ikincil ve üçüncül önlemlerde ayrı ayrı tanımlanmalıdır. Önleyici tedbirler; hastalığın oluşmasını (birincil), semptomatik hale gelmesini (ikincil) ve hasar veya sakatlığa sebep olmasını önlemek (üçüncül) için uygulanmalıdır.
- Hastanın tedavi planlamasına katılması (Participation of the patient in the therapeutic plan); hastanın tedaviye bağlı kalması ve dolayısıyla tedavinin optimal derecede verimli olması açısından oldukça önemlidir.

HT’nin tıbbın diğer alanlarındaki kullanımı yeni olmamakla beraber, son zamanlarda daha çok alerji ve astım gibi diğer respiratuar hastalıklar için; günümüzde ise daha çok kronik rinosinüzit için uygulanmaktadır.<sup>164,165</sup> HT’nin bu kullanımları, Avrupa Alerji ve Hava yolu Hastalıklarını Araştırma ve Eğitim Forumu (EUFORA) (www.eufora.eu) gibi kuruluşlar tarafından desteklenmektedir.

Şekil 9.5.3. KRS’de hassas tıbbın uygulanması



Bu yüzden HT'nin prensipleri, yetişkinlerin güncel tedavisinde kullanılan kronik rinosinüzit (KRS) algoritmalarına dahil edilebilir.<sup>165</sup> Tedavi başarısının tahmini ve hastanın tedavi planlamasına dahil edilmesi için gereken adımlar tanı esnasında atılabilir. Yaklaşımın ikinci basamağı; ideal olarak hastalığın ilerleyişini önleme stratejileri, tedavi başarısının tahmini ve hastanın uzun dönem tedavi stratejilerine dahil edilmesi adımlarını kapsamaktadır. Üçüncü basamak ise; kişiselleştirilmiş bir yaklaşım olma özelliği taşıyan ve hem finansal hem de uygulama zorluğu yönünden yüksek maliyet gerektiren moleküler tanı ve biyolojik tedavi içermesinden dolayı sadece seçilmiş hastalarda uygulanması gereken endotipe dayalı tedaviyi kapsamaktadır.

Hassas tıp kalite kriterlerine uyumlu hale getirilmiş bir tedavinin uygulanması ve hastaların bireysel ihtiyaçlarının daha iyi karşılanması için, hastaların daha hassas ve etkin bir şekilde tedavi edilmesi ve izlenmesini mümkün kılan gerçek zamanlı klinik destek sağlar.<sup>167</sup> Ayrıca, hassas tıp, birbiriyle bağlantılı birçok uzman, bilim insanı ve en önemlisi hastaları bir araya getirerek hastalara en verimli ve etkili tedaviyi sunmak için bu kişilerin işbirliği içinde çalışmalarını sağlar.

## 9.6. Uygulama

Yüksek kaliteli kılavuzlar ve bilimsel raporların kullanımı, klinik pratik ve halk sağlığının geliştirilmesi açısından oldukça önemlidir. Yayınlanan klinik kılavuzların genellikle yeterince ilgi görmediği iyi bilinen bir gerçektir ve bu durum, makul olan her konuda muazzam sayıda yayının çıkarıldığı düşünüldüğünde doğal bir durum olarak görünmektedir.<sup>168-170</sup> Literatürde "spesifik klinik durumlar için uygulanacak uygun tedavi konusundaki kararlarda hekimlere yardımcı olunması amacıyla sistematik olarak geliştirilmiş ifadeler bütünü"<sup>171</sup> olarak tanımlanan klinik pratik kılavuzlar, araştırma ve güncel pratik arasındaki mesafeyi ve pratikte uygulanan uygunsuz tedavi yöntemlerinin çeşitliliğini azaltmaktadır.<sup>172</sup> Bu kılavuzların geliştirilmesi ve uygulanmasındaki amaç; klinik kararların verildiği süreçleri destekleyen en iyi mevcut verileri organize ettikten sonra onları ortaya koyarak tedavi, hasta çıktıları ve tedavi maliyetlerinde iyileşme sağlamaktır.<sup>173,174</sup> Kılavuzların geliştirilmesinde uyulan kriterler ve ön şartlar şunlardır: oldukça yaygın olan bir hastalık veya sıkça uygulanan bir tıbbi yöntem, bunlarla ilgili yüksek maliyetler ve mevcut değişkenler. Bu kriterler ve ön şartlar, hastaların hastalıkla ilgili yaşam kalitelerine olumsuz etkisi olan rinosinüzit gibi hastalıklar için oldukça elzemdir. Buna rağmen, bütün tıp alanlarının genelinde, hastaların yaklaşık %30-40'ının bilimsel kanıta dayanmayan tedaviler aldığı; %20-25'inin ise elzem olmayan veya potansiyel zararları olan tedaviler aldığı tahmin edilmektedir.<sup>168,175,176</sup>

Bir kılavuzun başarılı bir şekilde tanıtılması ile ilgili süreç; geliştirme, yayımlama ve uygulama olmak üzere üç aşamadan oluşur<sup>177</sup> ve kılavuzun uygulama aşamasında başarılı olması; sorunların iyi belirlenmesi ve bu sorunların aşılması için gereken stratejilerin geliştirilmesine bağlıdır. Önceki yıllarda yapılan iki derleme çalışması sırasıyla 76 ve 69 çalışmayı inceleyerek tedavideki en önemli sorunları ve en uygun stratejileri inceledikten sonra sınıflandırmış<sup>178,179</sup> ve bu çalışmaların ikincisi daha güncel olup daha özenli bir sistematik analiz sunmuştur.

Cabana ve ark. bu sorunları üç ana kategoriye ayırmıştır: hekimlerin bilgi düzeyleri ile ilgili sorunlar (ör. bir konudaki farkındalık veya aşinalık eksikliği), hekimlerin tutumlarını etkileyen sorunlar (ör. birbirleriyle anlaşamamaları veya motivasyonlarının düşük olması) ve diğer sorunlar (ör. hasta, kılavuzlar, ve çevre ile ilgili faktörler).<sup>178</sup>

Fischer ve ark. tarafından gerçekleştirilen bir derleme, dünyanın her tarafından genel veya spesifik hastalıkları konu alan ve aralarında astımı inceleyen ancak rinolojik konuları incelememiş olan çok sayıda yayını incelemiştir<sup>179</sup> ve bu sorunları, Tablo 9.6.1'de görüldüğü gibi, kılavuz ile ilgili faktörler, kişisel faktörler ve diğer faktörler olarak sınıflamışlardır. Yapılan derlemede, kılavuzların uygulanması için gereken başarılı stratejilerin temel öğelerinin şunlar olduğu belirtilmiştir: yayımlama, eğitim ve öğretim, sosyal interaksyon, karar destek sistemleri ve geçerli talimatlar. Mevcut veriler, yapılandırılmış bir uygulama modelinin bireylerin kılavuzlara olan bağlılıklarını arttırabileceğini göstermektedir.<sup>179</sup>

EPOS; 2005 yılından beri güçlü bir geçmişi olan ve iyi bilinen bir 'markadır'. Ancak, son sürümünün yayınlanmasından sonra 7 yıl geçmiş olmasından dolayı EPOS2020'nin uygulanabilirliğinin daha kolay hale getirilmesi için bazı adımlar atıldı:

- Açık ve öz bir geniş özete ilaveten tüm destekleyici kanıtları içeren kapsamlı bölümler yazıldı,
- Kılavuzun geliştirilmesi sırasında, hastalar ile ilgili çıktılar ve hasta katılımı konularına daha güçlü vurgu yapıldı,
- Kılavuzun geliştirilmesi ve yazım aşamalarına diğer ortaklar daha çok dahil edildi, örneğin birinci basamak tedavi, eczacılar ve nörologlar,
- Uygulama sürecinin desteklenmesi amacıyla kılavuza diğer ortaklar ile ilgili özetler ve versiyonlar eklendi,
- Geniş özet daha fazla dile çevrildi,
- Dünyadaki fikir öncülerine ulaşılarak belgeyi incelemeleri ve kılavuz hakkında yorumlar yapmaları ve sonuç metni ilgili önerilerini sunmaları sağlandı,
- Kılavuzun bilimsel toplantılarda, süreli yayınlarda ve web siteleri aracılığıyla sunulması, tartışılması ve yayımlanması sağlandı ve sunucuların bu sunumları yaparken kullanabileceği temel slaytlar geliştirildi.

Yine de, EPOS2020'de sunulan tavsiyelerin tamamının tüm sağlık sistemleri ile tüm sosyal ortamlarda takip edilemeyeceğinin farkındayız. Bu tavsiyeler sağlık sisteminin sunduğu olanaklar dahilinde sadece lokal olarak uygulanabilir.

EPOS2020, gelecekte yapılacak araştırmalar ve ortaklardan gelecek tepkilere bağlı olarak, sürekli bir revizyon ve güncelleme programı uygulamayı hedeflemektedir. EPOS2020'nin tüm yönlerini kapsayan bir uygulama planı yakın gelecekte ayrı bir belge olarak yayınlanacaktır.



Tablo 9.6.1. Kılavuzların uygulanmasında karşılaşılan sorunlar ve bu sorunlar için geliştirilen müdahaleler (Fischer<sup>179</sup>'den uyarlanmıştır)

Sorunlar		Müdahaleler
<b>Kılavuz ile ilgili faktörler</b>		
Kılavuza erişim		Kılavuza kolay erişimin sağlanması Karar destek sistemleri
Düzen eksikliği		Kılavuzun dizayn edilmesi ve geliştirilmesi Kılavuzun kısaltılmış ve kullanıcı dostu versiyonları
Kanıt yetersizliği/tavsiyelerin inandırıcılıktan uzak olması		Kanıtla dayalı tıp yöntemlerinin kullanılması Önerilerde sunulan kanıtların gerçek değerlerinin ortaya konması Güncellemelerin düzenli olarak yapılması Delphi
Uygulanabilirliğin yetersiz olması		Sağlık sistemlerindeki farklılıklara hassasiyet gösterilmesi
Organizasyon ile ilgili sorunlar		Süreç ve yöntemlerin standardizasyonu Kalite yönetimine bağlantı yapılması
Kaynak yetersizliği (zaman sınırlamaları, ağır iş yükü, işlemlerin hızlandırılmasında yaşanan sorunlar)		Finansal teşvikler/tazminatlar Kılavuzların belgelendirilmesi ve kullanılabilir hale getirilmesi için yeterli zamanın tanınması
Sosyal ve klinik normlar		Lokal fikir birliği grupları
<b>Kullanıcı faktörleri</b>		
Hekimlerin bilgi düzeyi	Farkındalık eksikliği	Kılavuzun dağıtımının artırılması Farkındalık düzeylerinin artırılması için basın-yayın araçlarının kullanımı Sürekli Tıbbi Eğitim (CME)
	Aşinalık eksikliği	Kılavuzun pratik araçların kullanımı ile yaygınlaştırılması Eğitim
	Aynı fikirde olma sorunu	Fikir öncüleri Ortakların kılavuza katılmalarını sağlama Toplumun kılavuzu benimsemesini sağlama
Hekimlerin tutumları	Öz yeterlik eksikliği	İnteraktif öğrenme / grup eğitimi Bireysel performansın izlenmesi ve geri dönüşlerin verilmesi
	Beceri eksikliği	Beceri odaklı CME
	Öğrenme kültürü konusunda eksiklik	Öğrenim veren kuruluşlara teşvik edilmesi
	Motivasyon eksikliği	Gözlem ve geri dönüşü dayalı motivasyon stratejileri
<b>Dış faktörler</b>		
Organizasyon ile ilgili faktörler		Süreç ve yöntemlerin standardizasyonu Kılavuz geliştirme aşamasında, tedavinin gerçekleştiği ortamın göz önünde bulundurulması Kalite yönetimine bağlantı yapılması
Kaynak yetersizliği (zaman sınırlamaları, ağır iş yükü, işlemlerin hızlandırılmasında yaşanan sorunlar)		Finansal teşvikler/tazminatlar Kılavuzların belgelendirilmesi ve kullanılabilir hale getirilmesi için yeterli zamanın tanınması
İşbirliği eksikliği		Diğer tıp uzmanlarının da katılımı ile multiprofesyonel bir işbirliğinin geliştirilmesi
Sosyal ve klinik normlar		Lokal fikir birliği grupları

## Kaynaklar

1. Pugin B, Deneyer L, Bachert C, et al. Patient Advisory Board for Chronic Rhinosinusitis - A EUFOREA initiative. *Rhinology*. 2019, 10.4193/Rhin19.012.
2. Hellings PW. Paving the future of rhinosinusitis care. *Rhinology*. 2017;55:193-4.
3. Steele TO, Rudmik L, Mace JC, DeConde AS, Alt JA, Smith TL. Patient-centered decision making: the role of the baseline SNOT-22 in predicting outcomes for medical management of chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016;6:590-6.
4. Seys SF, Bousquet J, Bachert C, et al. mySinusitisCoach: patient empowerment in chronic rhinosinusitis using mobile technology. *Rhinology*. 2018;56:209-15.
5. Khanwalkar AR, Shen J, Kern RC, et al. Utilization of a novel interactive mobile health platform to evaluate functional outcomes and pain following septoplasty and functional endoscopic sinus surgery. *Int Forum Allergy Rhinol* 2019;9:345-51.
6. Hellings PW, Dobbels F, Denhaerynck K, Piessens M, Ceuppens JL, De Geest S. Explorative study on patient's perceived knowledge level, expectations, preferences and fear of side effects for treatment for allergic rhinitis. *Clin Transl Allergy* 2012;2:9.
7. Vennik J, Eyles C, Thomas M, et al. Chronic rhinosinusitis: a qualitative study of patient views and experiences of current management in primary and secondary care. *BMJ Open* 2019;9:e022644.
8. Mikkel Alanin TL, Hopkins C. The burden of onn-steroidal anti-inflammatory exacerbated respiratory disease from the patient's perspective – a qualitative analysis of posts from the Samter's Society. *Rhinology*. 2020; 58, in press.
9. Rudmik L, Xu Y, Liu M, Bird C, Kukec E, Quan H. Utilization Patterns of Topical Intranasal Steroid Therapy for Chronic Rhinosinusitis: A Canadian Population-Based Analysis. *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2016;142:1056-62.
10. 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. *Am J Rhinol Allergy* 2018;32:440-6.
11. Yoo F, Ference EH, Kuan EC, Lee JT, Wang MB, Suh JD. Evaluation of patient nasal saline irrigation practices following endoscopic sinus surgery. *Int Forum Allergy Rhinol* 2018;8:32-40.
12. Matricardi PM, Dramburg S, Alvarez-Perea A, et al. The role of mobile health technologies in allergy care: An EAACI position paper. *Allergy* 2019, 10.1111/all.13953.
13. Sleurs K, Seys S, Bousquet J, et al. Mobile health tools for the management of chronic respiratory diseases. *Allergy* 2019, 10.1111/all.13720.
14. Feng S, Liang Z, Zhang R, et al. Effects of mobile phone WeChat services improve adherence to corticosteroid nasal spray treatment for chronic rhinosinusitis after functional endoscopic sinus surgery: a 3-month follow-up study. *Eur Arch Otorhino-laryngol* 2017;274:1477-85.
15. Patel MR, Valerio MA, Sanders G, Thomas LJ, Clark NM. Asthma action plans and patient satisfaction among women with asthma. *Chest* 2012;142:1143-9.
16. Gibson PG, Powell H, Coughlan J, et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003, 10.1002/14651858.CD001117:CD001117.
17. Gupta S, Wan FT, Hall SE, Straus SE. An asthma action plan created by physician, educator and patient online collaboration with usability and visual design optimization. *Respiration* 2012;84:406-15.
18. Nayan S, Kilty S, Lloyd HB, Desrosiers M. Patient and Public Outreach Initiatives in Chronic Rhinosinusitis from the Canadian Sinusitis Working Group: Support for Affected Patients and Extending an Understanding of CRS to the General Public. *Curr Allergy Asthma Rep* 2017;17:48.
19. Timperley D, Schlosser RJ, Harvey RJ. Chronic rhinosinusitis: an education and treatment model. *Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2010;143:53-8.
20. Sundaresan AS, Hirsch AG, Storm M, et al. Occupational and environmental risk factors for chronic rhinosinusitis: a systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol* 2015;5:996- 1003.
21. Alexiou A, Sourtzi P, Dimakopoulou K, Manolis E, Velonakis E. Nasal polyps: heredity, allergies, and environmental and occupational exposure. *J Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2011;40:58-63.
22. Gao WX, Ou CQ, Fang SB, et al. Occupational and environmental risk factors for chronic rhinosinusitis in China: a multicentre crosssectional study. *Respir Res* 2016;17:54.
23. Thilsing T, Rasmussen J, Lange B, Kjeldsen AD, Al-Kalemji A, Baelum J. Chronic rhinosinusitis and occupational risk factors among 20- to 75-year-old Danes-A GA(2) LENbased study. *Am J Ind Med* 2012;55:1037- 43.
24. Hox V, Delrue S, Scheers H, et al. Negative impact of occupational exposure on surgical outcome in patients with rhinosinusitis. *Allergy* 2012;67:560-5.
25. Holmstrom M, Thelin A, Kolmodin-Hedman B, Van Hage M. Nasal complaints and signs of disease in farmers—a methodological study. *Acta Otolaryngol*. 2008;128:193-200.
26. Veloso-Teles R, Cerejeira R, Roque-Farinha R, von Buchwald C. Higher prevalence of nasal polyposis among textile workers: an endoscopic based and controlled study. *Rhinology*. 2018, 10.4193/Rhin17.228.
27. Ekenga CC, Scheu KE, Cone JE, Stellman SD, Farfel MR. 9/11-related experiences and tasks of landfill and barge workers: qualitative analysis from the World Trade Center Health Registry. *BMC Public Health* 2011;11:321.
28. Wolf C. Urban air pollution and health: an ecological study of chronic rhinosinusitis in Cologne, Germany. *Health Place* 2002;8:129- 39.
29. Min YG, Jung HW, Kim HS, Park SK, Yoo KY. Prevalence and risk factors of chronic sinusitis in Korea: results of a nationwide survey. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1996;253:435-9.
30. Hoffmans R, Wagemakers A, van Druenen C, Hellings P, Fokkens W. Acute and chronic rhinosinusitis and allergic rhinitis in relation to comorbidity, ethnicity and environment. *PloS one* 2018;13:e0192330.
31. Bhattacharyya N. Air quality influences the prevalence of hay fever and sinusitis. *Laryngoscope*. 2009;119:429-33.
32. Park M, Lee JS, Park MK. The Effects of Air Pollutants on the Prevalence of Common Ear, Nose, and Throat Diseases in South Korea: A National Population-Based Study. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2019;12:294-300.
33. Mady LJ, Schwarzbach HL, Moore JA, et al. Air pollutants may be environmental risk factors in chronic rhinosinusitis disease progression. *Int Forum Allergy Rhinol* 2018;8:377-84.
34. Hellings PW, Akdis CA, Bachert C, et al. EUFOREA Rhinology. Research Forum 2016: report of the brainstorming sessions on needs and priorities in rhinitis and rhinosinusitis. *Rhinology*. 2017;55:202-10.
35. Valiulis A, Bousquet J, Veryga A, et al. Vilnius Declaration on chronic respiratory diseases: multisectoral care pathways embedding guided self-management, mHealth and air pollution in chronic respiratory diseases. *Clin Transl Allergy* 2019;9:7.
36. Hastan D, Fokkens WJ, Bachert C, et al. Chronic rhinosinusitis in Europe—an underestimated disease. A GA(2)LEN study. *Allergy* 2011;66:1216-23.
37. Lee S-HH, Kim H-JJ, Lee J-WW, Yoon Y-HH, Kim Y-MM, Rha K-SS. Categorization and clinicopathological features of chronic rhinosinusitis with eosinophilic mucin in a korean population. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2015;8:39-45.
38. Cohen NA, Zhang S, Sharp DB, et al. Cigarette smoke condensate inhibits transepithelial chloride transport and ciliary beat frequency. *Laryngoscope*. 2009;119:2269-74.
39. Tamashiro E, Xiong G, Anselmo-Lima WT, Kreindler JL, Palmer JN, Cohen NA. Cigarette smoke exposure impairs respiratory epithelial ciliogenesis. *Am J Rhinol Allergy* 2009;23:117-22.

40. Hur K, Liang J, Lin SY. The role of secondhand smoke in sinusitis: a systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol* 2014;4:22-8.
41. Reh DD, Lin SY, Clipp SL, Irani L, Alberg AJ, Navas-Acien A. Secondhand tobacco smoke exposure and chronic rhinosinusitis: a population-based case-control study. *Am J Rhinol Allergy* 2009;23:562-7.
42. Tammemagi CM, Davis RM, Benninger MS, Holm AL, Krajenta R. Secondhand smoke as a potential cause of chronic rhinosinusitis: a case-control study. *Arch Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2010;136:327-34.
43. Tan BK, Zirkle W, Chandra RK, et al. Atopic profile of patients failing medical therapy for chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2011;1:88-94.
44. Beule A. Epidemiology of chronic rhinosinusitis, selected risk factors, comorbidities, and economic burden. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2015;14:Doc11.
45. Min JY, Tan BK. Risk factors for chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2015;15:1-13.
46. Tint D, Kubala S, Toskala E. Risk Factors and Comorbidities in Chronic Rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2016;16:16.
47. Wilson KF, McMains KC, Orlandi RR. The association between allergy and chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps: an evidence-based review with recommendations. *Int Forum Allergy Rhinol* 2014;4:93-103.
48. Tan BK, Chandra RK, Pollak J, et al. Incidence and associated premorbid diagnoses of patients with chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1350-60.
49. Chang EH, Stern DA, Willis AL, Guerra S, Wright AL, Martinez FD. Early life risk factors for chronic sinusitis: A longitudinal birth cohort study. *The J Allergy Clin Immunol* 2018;141:1291-7.e2.
50. Haahtela T, Valovirta E, Kauppi P, et al. The Finnish Allergy Programme 2008-2018 - scientific rationale and practical implementation. *Asia Pac Allergy* 2012;2:275-9.
51. Kauppi P, Linna M, Martikainen J, Makela MJ, Haahtela T. Follow-up of the Finnish Asthma Programme 2000-2010: reduction of hospital burden needs risk group rethinking. *Thorax* 2013;68:292-3.
52. Lill C, Loader B, Seemann R, et al. Milk allergy is frequent in patients with chronic sinusitis and nasal polyposis. *Am J Rhinol Allergy* 2011;25:e221-4.
53. Collins MM, Loughran S, Davidson P, Wilson JA. Nasal polyposis: prevalence of positive food and inhalant skin tests. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2006;135:680-3.
54. Tan BK, Kern RC, Schleimer RP, Schwartz BS. Chronic rhinosinusitis: the unrecognized epidemic. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:1275-7.
55. Jarvis D, Newson R, Lotvall J, et al. Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: the GA2LEN survey in Europe. *Allergy* 2012;67:91-8.
56. Frieri M. Asthma linked with rhinosinusitis: An extensive review. *Allergy & rhinology (Providence, RI)* 2014;5:41-9.
57. Hsu J, Avila PC, Kern RC, Hayes MG, Schleimer RP, Pinto JM. Genetics of chronic rhinosinusitis: state of the field and directions forward. *The J Allergy Clin Immunol* 2013;131:975-7.
58. Yoo KH, Ahn HR, Park JK, et al. Burden of Respiratory Disease in Korea: An Observational Study on Allergic Rhinitis, Asthma, COPD, and Rhinosinusitis. *Allergy Asthma Immunol Res* 2016;8:527-34.
59. Min HJ, Kim SJ, Kim TH, Chung HJ, Yoon J-H, Kim C-H. Level of secreted HMGB1 correlates with severity of inflammation in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2015;125:E225-30.
60. Henmyr V, Vandeplas G, Hallden C, et al. Replication study of genetic variants associated with chronic rhinosinusitis and nasal polyposis. *The J Allergy Clin Immunol* 2014;133:273-5.
61. Chang EH, Willis AL, McCrary HC, et al. Association between the CDHR3 rs6967330 risk allele and chronic rhinosinusitis. *The J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1990-2.e2.
62. Adappa ND, Zhang Z, Palmer JN, et al. The bitter taste receptor T2R38 is an independent risk factor for chronic rhinosinusitis requiring sinus surgery. *Int Forum Allergy Rhinol* 2014;4:3-7.
63. Farquhar DR, Kovatch KJ, Palmer JN, Shofer FS, Adappa ND, Cohen NA. Phenylthiocarbamide taste sensitivity is associated with sinonasal symptoms in healthy adults. *Int Forum Allergy Rhinol* 2015;5:111-8.
64. Lee RJ, Xiong G, Kofonow JM, et al. T2R38 taste receptor polymorphisms underlie susceptibility to upper respiratory infection. *J Clin Invest* 2012;122:4145-59.
65. Mfuna Endam L, Filali-Mouhim A, Boisvert P, Boulet LP, Bosse Y, Desrosiers M. Genetic variations in taste receptors are associated with chronic rhinosinusitis: a replication study. *Int Forum Allergy Rhinol* 2014;4:200-6.
66. Brook I. Microbiology and management of sinusitis. *J Otolaryngol.* 1996;25:249-56.
67. Cho I, Blaser MJ. The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nat Rev Genet* 2012;13:260-70.
68. Chen J, Zhou Y, Nie J, et al. Bacterial lysate for the prevention of chronic rhinosinusitis recurrence in children. *J of laryngology and otology* 2017;131:523-8.
69. Mahdavinia M, Keshavarzian A, Tobin MC, Landay AL, Schleimer RP. A comprehensive review of the nasal microbiome in chronic rhinosinusitis (CRS). *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 2016;46:21-41.
70. Choi EB, Hong SW, Kim DK, et al. Decreased diversity of nasal microbiota and their secreted extracellular vesicles in patients with chronic rhinosinusitis based on a metagenomic analysis. *Allergy* 2014;69:517-26.
71. Liu CM, Soldanova K, Nordstrom L, et al. Medical therapy reduces microbiota diversity and evenness in surgically recalcitrant chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2013;3:775-81.
72. Smith DF, Ishman SL, Tunkel DE, Boss EF. Chronic rhinosinusitis in children: race and socioeconomic status. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2013;149:639-44.
73. Sella GCP, Tamashiro E, Anselmo-Lima WT, Valera FCP. Relation between chronic rhinosinusitis and gastroesophageal reflux in adults: systematic review. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia* 2017;83:356-63.
74. Wong IWY, Rees G, Greiff L, Myers JC, Jamieson GG, Wormald P-J. Gastroesophageal Reflux Disease and Chronic Sinusitis: In Search of an Esophageal-nasal Reflex. *Am J Rhinol Allergy* 2010;24:255-9.
75. Lin YH, Chang TS, Yao YC, Li YC. Increased Risk of Chronic Sinusitis in Adults With Gastroesophageal Reflux Disease: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1642.
76. Zelenik K, Formanek M, Matousek P, Kominek P. Chronic rhinosinusitis and extraesophageal reflux: Who is the candidate for antireflux treatment? *Am J Rhinol Allergy* 2016;30:e5-9.
77. Shashy RG, Moore EJ, Weaver A. Prevalence of the chronic sinusitis diagnosis in Olmsted County, Minnesota. *Arch Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2004;130:320-3.
78. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinol Suppl* 2012;23:3 p preceding table of contents, 1-298.
79. Bhattacharyya N, Lee LN. Evaluating the diagnosis of chronic rhinosinusitis based on clinical guidelines and endoscopy. *Otolaryngology-Head and Neck Surg.* 2010;143:147-51.
80. Akdis CA, Bacher t C, Cingi C, et al. Endotypes and phenotypes of chronic rhinosinusitis: a PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1479-90.

81. Rimmer J, Fokkens W, Chong LY, Hopkins C. Surgical versus medical interventions for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. The Cochrane database of systematic reviews 2014;12:CD006991.
82. Ragab SM, Lund VJ, Saleh HA, Scadding G. Nasal nitric oxide in objective evaluation of chronic rhinosinusitis therapy. *Allergy* 2006;61:717-24.
83. Smith KA, Smith TL, Mace JC, Rudmik L. Endoscopic sinus surgery compared to continued medical therapy for patients with refractory chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2014;4:823-7.
84. Hopkins C, Andrews P, Holy CE. Does time to endoscopic sinus surgery impact outcomes in chronic rhinosinusitis? Retrospective analysis using the UK clinical practice research data. *Rhinology*. journal 2015;53:18-24.
85. Benninger MS, Sindwani R, Holy CE, Hopkins C. Early versus delayed endoscopic sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis: impact on health care utilization. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2015;152:546-52.
86. Rudmik L, Soler ZM, Hopkins C, et al. Defining appropriateness criteria for endoscopic sinus surgery during management of uncomplicated adult chronic rhinosinusitis: a RAND/UCLA appropriateness study. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016;6:557-67.
87. Rudmik L, Soler ZM, Hopkins C. Using postoperative SNOT-22 to help predict the probability of revision sinus surgery. *Rhinology.* 2016;54:111-6.
88. Sharma R, Lakhani R, Rimmer J, Hopkins C. Surgical interventions for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014:CD006990.
89. Browne JP, Hopkins C, Slack R, et al. Health-related quality of life after polypectomy with and without additional surgery. *Laryngoscope.* 2006;116:297-302.
90. Kalish L, Snidvongs K, Sivasubramaniam R, Cope D, Harvey RJ. Topical steroids for nasal polyps. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD006549.
91. Snidvongs K, Kalish L, Sacks R, Sivasubramaniam R, Cope D, Harvey RJ. Sinus surgery and delivery method influence the effectiveness of topical corticosteroids for chronic rhinosinusitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy* 2013;27:221-33.
92. DeConde AS, Suh JD, Mace JC, Alt JA, Smith TL. Outcomes of complete vs targeted approaches to endoscopic sinus surgery. *Int Forum Allergy Rhinol* 2015;5:691-700.
93. Chen FH, Deng J, Hong HY, et al. Extensive versus functional endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma: A 1-year study. *Am J Rhinol Allergy* 2016;30:143-8.
94. 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:CD011992.
95. Poetker DM. Oral corticosteroids in the management of chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps: Risks and benefits. *Am J Rhinol Allergy* 2015;29:339-42.
96. Chong LY, Head K, Hopkins C, Philpott C, Schilder AG, Burton MJ. Intranasal steroids versus placebo or no intervention for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016;4:CD011996.
97. Ahmadi N, Snidvongs K, Kalish L, et al. Intranasal corticosteroids do not affect intraocular pressure or lens opacity: a systematic review of controlled trials. *Rhinology.* 2015;53:290-302.
98. Albert RK, Schuller JL, Network CCR. Macrolide antibiotics and the risk of cardiac arrhythmias. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:1173-80.
99. Williamson E, Denaxas S, Morris S, et al. Risk of mortality and cardiovascular events following macrolide prescription in chronic rhinosinusitis patients: a cohort study using linked primary care electronic health records. *Rhinology.* 2019, 10.4193/Rhin18.237.
100. Hopkins C, Browne JP, Slack R, et al. The national comparative audit of surgery for nasal polyposis and chronic rhinosinusitis. *Clinical Otolaryngology* 2006;31:390-8.
101. Noon E, Hopkins C. Review article: outcomes in endoscopic sinus surgery. *BMC Ear Nose Throat Disord* 2016;16:9.
102. May M, Levine HL, Mester SJ, Schaitkin B. Complications of endoscopic sinus surgery: analysis of 2108 patients--incidence and prevention. *Laryngoscope.* 1994;104:1080-3.
103. Dalgorf DM, Sacks R, Wormald PJ, et al. Image-guided surgery influences perioperative morbidity from endoscopic sinus surgery: A systematic review and metaanalysis. *Otolaryngology - Head and Neck Surg. (United States)* 2013;149:17-29.
104. Ramakrishnan VR, Orlandi RR, Citardi MJ, Smith TL, Fried MP, Kingdom TT. The use of image-guided surgery in endoscopic sinus surgery: An evidence-based review with recommendations. *International Forum of Allergy and Rhinology.* 2013;3:236-41.
105. Hellings PW, Fokkens WJ, Akdis C, et al. Uncontrolled allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: where do we stand today? *Allergy* 2013;68:1-7.
106. van der Veen J, Seys SF, Timmermans M, et al. Real-life study showing uncontrolled rhinosinusitis after sinus surgery in a tertiary referral centre. *Allergy* 2017;72:282-90.
107. Katotomichelakis M, Simopoulos E, Tripsianis G, et al. The effects of smoking on quality of life recovery after surgery for chronic rhinosinusitis. *Rhinology.* 2014;52:341-7.
108. Rudmik L, Mace JC, Smith TL. Smoking and Endoscopic Sinus Surg: Does smoking volume contribute to clinical outcome? *Int Forum Allergy Rhinol* 2011;1:145-52.
109. Krzeski A, Galewicz A, Chmielewski R, Kisiel M. Influence of cigarette smoking on endoscopic sinus surgery long-term outcomes. *Rhinology.* 2011;49:577-82.
110. Carr TF, Koterba AP, Chandra R, et al. Characterization of specific antibody deficiency in adults with medically refractory chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2011;25:241-4.
111. Chee L, Graham SM, Carothers DG, Ballas ZK. Immune dysfunction in refractory sinusitis in a tertiary care setting. *Laryngoscope.* 2001;111:233-5.
112. Alqudah M, Graham SM, Ballas ZK. High prevalence of humoral immunodeficiency patients with refractory chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2010;24:409-12.
113. Schlosser RJ, Storck K, Cortese BM, Uhde TW, Rudmik L, Soler ZM. Depression in chronic rhinosinusitis: A controlled cohort study. *Am J Rhinol Allergy* 2016;30:128-33.
114. Nanayakkara JP, Igwe C, Roberts D, Hopkins C. The impact of mental health on chronic rhinosinusitis symptom scores. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013;270:1361-4.
115. Davis GE, Yueh B, Walker E, Katon W, Koepsell TD, Weymuller Jr EA. Psychiatric distress amplifies symptoms after surgery for chronic rhinosinusitis. *Otolaryngology - Head & Neck Surg.* 2005;132:189-96.
116. Adams KN, Schuman TA, Ebert CS, You W, Tomoum MO, Senior BA. Self-reported anxiety and depression unchanged after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Rhinology.* 2018;56(3):234-40.
117. Nayan S, Maby A, Endam LM, Desrosiers M. Dietary modifications for refractory chronic rhinosinusitis? Manipulating diet for the modulation of inflammation. *Am J Rhinol Allergy* 2015;29:e170-e4.
118. Benninger MS, Sindwani R, Holy CE, Hopkins C. Impact of medically recalcitrant chronic rhinosinusitis on incidence of asthma. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016;6:124-9.
119. Pundir V, Pundir J, Lancaster G, et al. Role of corticosteroids in Functional Endoscopic Sinus Surg--a systematic review and metaanalysis. *Rhinology.* 2016;54:3-19.

120. 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;43:2-10.
121. Nabi S, Rotenberg BW, Vukin I, Payton K, Bureau Y. Nasal spray adherence after sinus surgery: problems and predictors. *J Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2012;41 Suppl 1:S49-55.
122. Nakayama T, Yoshikawa M, Asaka D, et al. Mucosal eosinophilia and recurrence of nasal polyps - new classification of chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 2011;49:392-6.
123. Salib RJ, Talpallikar S, Uppal S, Nair SB. A prospective randomised single-blinded clinical trial comparing the efficacy and tolerability of the nasal douching products Sterimar™ and Sinus Rinse™ following functional endoscopic sinus surgery. *Clinical otolaryngology* 2013;38:297-305.
124. Giotakis AI, Karow EM, Scheithauer MO, Weber R, Riechelmann H. Saline irrigations following sinus surgery - a controlled, single blinded, randomized trial. *Rhinology*. 2016;54:302-10.
125. Rudmik L, Soler ZM, Orlandi RR, et al. Early postoperative care following endoscopic sinus surgery: an evidence-based review with recommendations. *Int Forum Allergy Rhinol* 2011;1:417-30.
126. Rizan C, Elhassan HA. Post-sinus surgery insertion of steroid-eluting bioabsorbable intranasal devices: A systematic review. *Laryngoscope*. 2016;126:86-92.
127. Veloso-Teles R, Cerejeira R. Endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyps: Clinical outcome and predictive factors of recurrence. *Am J Rhinol Allergy* 2017;31:56-62.
128. Tai CJ, Chu CC, Liang SC, et al. Use of patient satisfaction data in a continuous quality improvement program for endoscopic sinus surgery. *Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2003;129:210-6.
129. Mattos JL, Rudmik L, Schlosser RJ, et al. Symptom importance, patient expectations, and satisfaction in chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2019;9:593-600.
130. Phillips KM, Hoehle LP, Caradonna DS, Gray ST, Sedaghat AR. Determinants of noticeable symptom improvement despite sub-MCID change in SNOT-22 score after treatment for chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2019;9:508-13.
131. Corso ED, Lucidi D, Battista M, et al. Prognostic value of nasal cytology and clinical factors in nasal polyps development in patients at risk: can the beginning predict the end? *Int Forum Allergy Rhinol* 2017;7:861-7.
132. Seres irika chorn K, Suwanpar in N, Srisunthornphanich C, Chitsuthipakorn W, Kanjanawasee D, Snidvongs K. Factors of success of low-dose macrolides in chronic sinusitis: Systematic review and metaanalysis. *Laryngoscope*. 2019, <https://dx.doi.org/10.1002/lary.27865>.
133. Wallwork B, Coman W, Mackay-Sim A, Greiff L, Cervin A. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of macrolide in the treatment of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2006;116:189-93.
134. Oakley GM, Christensen JM, Sacks R, Earls P, Harvey RJ. Characteristics of macrolide responders in persistent post-surgical rhinosinusitis. *Rhinology*. 2018;56:111-7.
135. Ebbens FA, Toppila-Salmi S, de Groot EJ, et al. Predictors of post-operative response to treatment: a double blind placebo controlled study in chronic rhinosinusitis patients. *Rhinology*. 2011;49:413-9.
136. Rudmik L, Hopkins C, Peters A, Smith TL, Schlosser RJ, Soler ZM. Patient-reported outcome measures for adult chronic rhinosinusitis: A systematic review and quality assessment. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1532-40.e2.
137. Hopkins C, Rudmik L, Lund VJ. The predictive value of the preoperative Sinonasal Outcome Test-22 score in patients undergoing endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2015;125:1779-84.
138. Kennedy JL, Hubbard MA, Huyett P, Patrie JT, Borish L, Payne SC. Sino-nasal outcome test (SNOT-22): a predictor of postsurgical improvement in patients with chronic sinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;111:246-51 e2.
139. Rudmik L, Soler ZM, Mace JC, DeConde AS, Schlosser RJ, Smith TL. Using preoperative SNOT-22 score to inform patient decision for Endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope*. 2015;125:1517-22.
140. Smith TL, Mendolia-Loffredo S, Loehrl TA, Sparapani R, Laud PW, Nattinger AB. Predictive factors and outcomes in endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2005;115:2199-205.
141. Smith TL, Litvack JR, Hwang PH, et al. Determinants of outcomes of sinus surgery: a multi-institutional prospective cohort study. *Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2010;142:55-63.
142. Geramas I, Terzak is D, Hatzimanolis E, Georgalas C. Social Factors in the Development of Chronic Rhinosinusitis: a Systematic Review. *Current Allergy & Asthma Reports* 2018;18:7.
143. Smith TL, Schlosser RJ, Mace JC, et al. Longterm outcomes of endoscopic sinus surgery in the management of adult chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2019;9:831-41.
144. Bogdanov V, Walliczek-Dworschak U, Whitcroft KL, Landis BN, Hummel T. Response to Glucocorticosteroids Predicts Olfactory Outcome After ESS in Chronic Rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2019, 10.1002/lary.28233.
145. Young LC, Stow NW, Zhou L, Douglas RG. Efficacy of medical therapy in treatment of chronic rhinosinusitis. *Allergy Rhinol*. 2012;3(1):e8-e12.
146. Hopkins C, Slack R, Lund V, Brown P, Copley L, Browne J. Long-term outcomes from the English national comparative audit of surgery for nasal polyposis and chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2009;119:2459-65.
147. Smith KA, Orlandi RR, Oakley G, Meeks H, Curtin K, Alt JA. Long-term revision rates for endoscopic sinus surgery. *Int Forum Allergy Rhinol* 2019;9:402-8.
148. Stein NR, Jafari A, DeConde AS. Revision rates and time to revision following endoscopic sinus surgery: A large database analysis. *Laryngoscope*. 2018;128:31-6.
149. DeConde AS, Mace JC, Levy JM, Rudmik L, Alt JA, Smith TL. Prevalence of polyp recurrence after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Laryngoscope*. 2017;127:550-5.
150. McHugh T, Snidvongs K, Xie M, Banglawala S, Sommer D. High tissue eosinophilia as a marker to predict recurrence for eosinophilic chronic rhinosinusitis: a systematic review and meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2018;8:1421-9.
151. Ho J, Hamizan AW, Alvarado R, Rimmer J, Sewell WA, Harvey RJ. Systemic Predictors of Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2018;32:252-7.
152. Brescia G, Pedrucci B, Barion U, et al. Are neutrophil-, eosinophil-, and basophil-tolymphocyte ratios useful markers for pinpointing patients at higher risk of recurrent sinonasal polyps? *American J of Otolaryngology* 2016;37:339-45.
153. Tao X, Chen F, Sun Y, et al. Prediction models for postoperative uncontrolled chronic rhinosinusitis in daily practice. *Laryngoscope*. 2018;128:2673-80.
154. Zele TV, Holtappels G, Gevaert P, Bachert C. Differences in initial immunoprofiles between recurrent and nonrecurrent chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Am J Rhinol Allergy* 2014;28:192-8.
155. Mueller SK, Wendler O, Nocera A, et al. Escalation in mucus cystatin 2, pappalysin- A, and periostin levels over time predict need for recurrent surgery in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Int Forum Allergy Rhinol* 2019;9:1212-9.
156. Jameson JL, Longo DL. Precision medicine- personalized, problematic, and promising. *N Engl J Med* 2015;372:2229-34.

157. Schork NJ. Personalized medicine: Time for one-person trials. *Nature* 2015;520:609-11.
158. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996;312:71-2.
159. Fokkens WJ. Evidence-based and precision medicine two of a kind. *Rhinology*. 2017;55:1-2.
160. Bousquet J, Jorgensen C, Dauzat M, et al. Systems medicine approaches for the definition of complex phenotypes in chronic diseases and ageing. From concept to implementation and policies. *Curr Pharm Des* 2014;20:5928-44.
161. Hamburg MA, Collins FS. The path to personalized medicine. *N Engl J Med* 2010;363:301-4.
162. Seys SF, Bousquet J, Bachert C, et al. mySinusitisCoach: patient empowerment in chronic rhinosinusitis using mobile technology. *Rhinology*. 2018;56:209-15.
163. Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine. *N Engl J Med* 2015;372:793-5.
164. Canonica GW, Bachert C, Hellings P, et al. Allergen Immunotherapy (AIT): a prototype of Precision Medicine. *World Allergy Organ J* 2015;8:31.
165. Muraro A, Fokkens WJ, Pietikainen S, et al. European Symposium on Precision Medicine in Allergy and Airways Diseases: Report of the European Union Parliament Symposium (October 14, 2015). *Allergy* 2016;71:583-7.
166. Hellings PW, Fokkens WJ, Bachert C, et al. Positioning the principles of precision medicine in care pathways for allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis - A EUFOREAARIA- EPOS-AIRWAYS ICP statement. *Allergy* 2017;72:1297-305.
167. Paving the way for personalized medicine, FDA's role in a new era of medical product development. Internet 2013; Available at : [http://www.fda.gov/downloads/ ScienceResearch](http://www.fda.gov/downloads/ScienceResearch).
168. Grol R. Successes and failures in the implementation of evidence-based guidelines for clinical practice. *Med Care*. 2001;39(8 Suppl 2):ii46-54.
169. Rycroft-Malone J, Seers K, Crichton N, Chandler J, Hawkes CA, Allen C, et al. A pragmatic cluster randomised trial evaluating three implementation interventions. *Implement Sci*. 2012;7:80.
170. Sheldon TA, Cullum N, Dawson D, Lankshear A, Lawson K, Watt I, et al. What's the evidence that NICE guidance has been implemented? Results from a national evaluation using time series analysis, audit of patients' notes, and interviews. *BMJ*. 2004;329(7473):999.
171. Field, M.; Lohr, K.N. *Guidelines for Clinical Practice: From Development to Use*; National Academy Press: Washington, DC, USA, 1992.
172. Gundersen L. The effect of clinical practice guidelines on variations in care. *Ann Intern Med*. 2000;133(4):317-8.
173. Alderman MH, Furberg CD, Kostis JB, Laragh JH, Psaty BM, Ruilope LM, et al. Hypertension guidelines: criteria that might make them more clinically useful. *Am J Hypertens*. 2002;15(10 Pt 1):917-23.
174. van Dulmen SA, Maas M, Staal JB, Rutten G, Kiers H, Nijhuis-van der Sanden M, et al. Effectiveness of peer assessment for implementing a Dutch physical therapy low back pain guideline: cluster randomized controlled trial. *Phys Ther*. 2014;94(10):1396-409.
175. Doherty SR, Jones PD. Use of an 'evidencebased implementation' strategy to implement evidence-based care of asthma into rural district hospital emergency departments. *Rural Remote Health*. 2006;6(1):529.
176. Grol R, Grimshaw J. From best evidence to best practice: effective implementation of change in patients' care. *Lancet*. 2003;362(9391):1225-30.
177. Forrest D, Hoskins A, Hussey R. Clinical guidelines and their implementation. *Postgrad Med J*. 1996;72(843):19-22.
178. Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH, Abboud PA, et al. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *JAMA*. 1999;282(15):1458-65.
179. Fischer F, Lange K, Klose K, Greiner W, Kraemer A. *Barriers and Strategies in Guideline Implementation-A Scoping Review*. *Healthcare (Basel)*. 2016;4(3).

## 10. Rinosinüzite eczacı bakışı

### 10.1 Eczanede rinosinüzit ve rinit ayırımı

Rinosinüzitli çok sayıda hasta, hastalıklarını eczacılarının tavsiyeleriyle kendi başlarına tedavi etmektedir. Özellikle hastalıkları hafif veya rahatsız edici boyutta değilse veya kullandıkları reçetesiz ilaçlar yeterli geliyorsa bu seçenek ön plana çıkmaktadır.<sup>1,2</sup>

Eczacılar rinosinüzit semptomlarını tanımlamada, hastalara gerekli medikal tedaviyi başlamakta veya doğrudan hekime yönlendirme konusunda mükemmel bir pozisyona sahiptir.<sup>3,4</sup> PGEU'nun (Avrupa Birliği Eczacılar Grubu) yıllık hazırladığı raporların 2018 baskısında (<https://pgeuannual-report.eu>), Avrupa Birliği (AB) vatandaşlarının %58'i en yakınındaki eczaneye beş dakika içinde, %98'i ise otuz dakika içinde ulaşım sağlayabilmektedir. Bu da eczacıları en kolay ulaşılabilen sağlık çalışanı yapmaktadır. Bu nedenle eczacılar hem sağlık yönünden hem de ekonomik olarak etkili öz yönetim tekniklerinin geliştirilmesini kolaylaştırabilir.

Eczacıların müdahalelerinin rinosinüzit sonuçlarını etkilediğini konu alan bir çalışma bulunmasa da, kronik obstrüktif akciğer hastalığı<sup>6</sup> ve astım<sup>5</sup> gibi kronik solunum yolu hastalıklarının hastalık skorlarında, sonuçlarında, ciddiyetinde ve kontrol edilebilirliği konusunda olumlu etkiler yaptığı gösterilmiştir. Yine de farkındalığın artırılması ve eczacıların uyumlu çalışması için uluslararası kılavuzlar ile birlikte eğitim programlarının düzenlenmesi gereklidir.<sup>7</sup>

Yapılan bir kesitsel araştırmaya göre, nazal semptomlar nedeniyle reçetesiz ilaç (Rİ) satın alan eczane müşterilerinden çalışmaya katılan toplam 296 hastanın %69,9'u bu ilaçlarla şikayetlerini kontrol altına alabildiklerini bildirmişlerdir. Katılanların çoğunluğu (%68) alerjik rinit semptomları geçirmekte olup, bunların büyük bölümünü burun tıkanıklığı oluşturmaktadır. Bu çalışma hastaların suboptimal tedavi yöntemlerini tercih ettiği bu nedenle eczacılar tarafından gerektiğinde tedavi rehberliği yapma, gerektiğinde ise hekime yönlendirme şeklinde daha aktif müdahalelere ihtiyaç duyduklarını ortaya koymaktadır.<sup>8</sup>

Eczacılara danışan hastaların bazılarının daha önceden hekim tarafından konulan alerjik rinit veya rinosinüzit tanısı olacak; bazı hastalar uygun tanıları kendileri koyacak, bazılarının ise ya yanlış tanısı olacak ya da hiç olmayacaktır.<sup>9</sup> Bazı hastalıkların (soğuk algınlığı, postviral ARS, alerjik rinit, KRS) genel semptomları benzerdir ve hem hasta hem de eczacı tarafından karıştırılabilir.<sup>10</sup> Hastanın belirttiği semptomlar ve bunların süresi soruşturulmalıdır (Tablo 10.1.1.). Burun tıkanıklığı, burun akıntısı, yüzde ağrı veya

baskı, koku duyusunda azalma varlığı rinosinüzitin çoğunlukla karakteristik özelliğidir. Çocuklarda koku komponenti daha az önemlidir fakat öksürük sık görülebilen semptom olabilir. Burun kaşınması, burun akıntısı, hapşırık ve göz semptomları genellikle alerjik rinit ile uyumludur. Hastanın tedavi sürecinde, ilgili demografik verileri, tıbbi geçmişi ve kullandığı ilaçların değerlendirilmesi ve hastalıkla ilgili ilaç dışı deneyimleri mutlaka değerlendirilmelidir (Tablo 10.1.1.).<sup>11</sup>

Bazı ülkelerde, eczacılar enfeksiyonların viral veya bakteriyel kaynaklı olduğunu belirlemek için grup A streptokokal enfeksiyon ve influenza tanısı amacıyla ([http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/IASS\\_ext-int.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/IASS_ext-int.pdf)) hızlı tanılabilir testler yapabilmektedir.<sup>12</sup> Hasta başı testlere ulaşım, antibiyotik talep eden solunum yolu enfeksiyonu hastalarında antibiyotik dağıtımının önüne geçilmesini sağlayabilir.<sup>13</sup>

Primer baş ağrısı hastalıkları ile kronik rinosinüzit semptomları önemli oranda çakışmaktadır.<sup>14-16</sup> Primer baş ağrısı sendromlu hastaların %42'ye varan oranlarda yanlış rinosinüzit tanısı aldıkları bildirilmektedir.<sup>16</sup> SNOT-22 testi girişimsel olmayan geçerli bir tanılabilir gerektirir. KRS ve baş ağrısı hastalarının farklı skor düzenleri olması nedeniyle danışan hastalara yardımcı olur.<sup>17</sup>

Eczanelerde alerjik rinit tedavisi ile ilgili ilk spesifik kılavuzlar 2004'te oluşturulmuştur,<sup>18</sup> ve henüz güncellenmiştir.<sup>19</sup> Rinosinüzit ve alerjik rinit için önerilen bilgisayar destekli karar verme sistemlerine benzer bir sistem hastaya rehberlik etmede yardımcı olabilir.<sup>20</sup>

### 10.2. ÜSYE'de reçetesiz antibiyotiklerin dağıtımı ve kullanımı

ARS alt grupları (viral ARS veya soğuk algınlığı, post-viral ARS ve ABRS) semptom süresi ve şiddeti bakımından birbirinden ayrılır. Bu nedenle, soğuk algınlığı/akut viral rinosinüzit semptom süresi 10 günün altında olmasıyla; akut post-viral rinosinüzit 5. günden sonra semptomların artmasıyla veya semptomların 10 günden fazla, 12 haftadan kısa süre olmasıyla tanımlanır. Akut bakteriyel rinosinüzit ise en az üç semptom/bulgu varlığında düşünülebilir. Bunlar; koyu renkli burun akıntısı, şiddetli lokal ağrı (tek taraflı baskın olacak şekilde), ateş(>38°C), artmış ESR/CRP ve 'çift hastalık' (ör. Hafif geçen dönemin ardından şikayetlerde kötüleşme olması) (ayrıntı için lütfen bölüm 4.1 ve 4.3'e bakınız).

Antibiyotikler soğuk algınlığı veya postviral rinosinüzit gibi viral enfeksiyonlarda etkili değildir.

Tablo 10.1.1. Rinosinüzit yönetiminde yönlendirme için sorular (Carter et.al. 2019'dan<sup>11</sup> alıntılanmıştır).

Sorular	Gözlemler
Şikayetleriniz tek taraflı mı?	Yeni başlayan unilaterale semptomlar başvuru nedeni olabilir
Ne şikayetiniz var?	Nazal konjesyon ve/veya obstrüksiyon, rinore, yüz ağrısı, koku duyusunda azalma/ tamamen kayıp, öksürük şikayetlerini sorgula
Asıl şikayetiniz nedir?	En çok problem oluşturan semptomu ara
Burun tıkanıklığınız var mı?	Burun tıkanıklığının unilaterale, değişken, bilaterale olup olmadığını sorgula. Değişken, bilaterale tıkanıklık genelde inflamasyon sonucu olur
Burun akıntınız sulu, şeffaf mı? Yoksa mukopürülan mı?	Şeffaf bilaterale akıntı alerjik, pürülan akıntı rinosinüziti gösterir
Ne kadar süredir şikayetleriniz mevcut?	Kronik rinosinüzit semptomları 3 aydan uzun sürer
Şikayetleriniz gelip geçici mi yoksa sürekli mi?	
Herhangi bir doktor tarafından rinosinüzit, saman nezlesi veya alerjik rinit tanısı aldınız mı?	
Şikayetlerinizi arttıran herhangi bir şey var mı?	Dış mekanda olma, polen dönemleri, hayvanlarla temas, işte veya evde temas edilen maddeleri sorgula
Yüzde ağrınız var mı?	Yüz ağrısı nazal semptomlarla birlikte olursa rinosinüzite işaret eder
Hapşırma, burun kaşınması, gözlerde sulanma veya kaşınma şikayetiniz var mı?	Alerjik nedeni işaret eder
Hormonal değişikliğiniz oldu mu?	Gebelik, menstürasyon, oral kontraseptif kullanımı, hipotiroidi rinit semptomlarının ortaya çıkmasına neden olabilir
Reçetesiz topikal nazal dekonjestan kullandınız mı?	Uzun dönem nazal dekonjestan kullanımı rebound nazal konjesyona neden olabilir (rinitis medikamentosa)
Başka ilaç kullanımınız var mı?	Beta bloker, aspirin ve NSAİ'yi özellikle sorgula

Post-viral ARS'de kullanılan antibiyotikleri ele alan çift kör randomize plasebo kontrollü çalışmaları içeren bir sistematik derleme, bu hastalara antibiyotik reçete etmenin hasta için herhangi bir faydası olmadığını göstermiştir (ayrıntı için lütfen bölüm 4.6.3.3 ve 4.6.3.4'e bakınız). Sonuç olarak, ABRS hastalarının dikkatli seçimi ön planda tutulmaktadır ki bu da; hastaların antibiyotik kullanımından fayda sağlamasının yanında, yersiz antibiyotik kullanımının ve buna bağlı yan etkilerin de önüne geçilebileceğini göstermektedir.

Genel olarak viral akut rinosinüzitlerin (ARS) küçük bir kısmı (%0,5-2) sekonder bakteriyel enfeksiyona dönüşmektedir.<sup>21</sup> ABRS semptom ve bulguları olan erişkin hastalarda antibiyotikler etkilidir (yukarı bakınız). Bilgi kısıtlılığı mevcut olsa da, özellikle amoksisilin/penisilin (beta laktamlar) etkili olduğu görülmektedir (detaylar için bölüm 4.6.3.1'e bakınız). Çok kısıtlı bilgiler dahilinde, ABRS olan çocuk hastalarda antibiyotik kullanımının plaseboyla karşılaştırıldığında etkinlik açısından anlamlı fark gösterilmediği bulunmuş, antibiyotik kullananlarda çok daha yüksek oranlarda yan etki görülmüştür (detaylar için bölüm 4.6.3.2 ye bakınız).

Antibiyotikler tıbbi reçete veya kanıta dayalı endikasyon olmadan alınmamalıdır.

2007'de yayınlanan EP3OS'a göre, Avrupa tavsiyeleri ve Jorgensen ve ark. tarafından 2013'te raporlanan antibiyotik reçeteleme rutinleri arasında farklılıklar mevcuttur.<sup>22</sup> Bu nedenle, makul antibiyotik reçetelenmesi için hekimlerin günlük rutinlerinde ilgili rehberleri takip etmeleri gerekmektedir.

Üst solunum yolu enfeksiyonlarında (ÜSYE) uygunsuz antibiyotik kullanımı dünya çapında bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Tedavi maliyetlerini arttırma ve antimikrobiyal ajanlara karşı direnç geliştirmede dolaylı etkileri mevcuttur. Çoğu ÜSYE viral kaynaklıdır, kendini sınırlar antibiyotikli/antibiyotiksiz iyileşme süreleri aynıdır. Antibiyotik iyileşmeyi hızlandırmaz, daha ciddi bir hastalık oluşumunu engellemez.<sup>23-25</sup>

### *Antibiyotikler tıbbi reçete veya kanıta dayalı endikasyon olmadan alınmamalıdır.*

Reçetesiz antibiyotik dağıtımı birçok ülkede yasalar çerçevesinde engellenmiş olmasına rağmen dünyada büyük miktarda antibiyotik reçete edilmeden dağıtılmaya devam etmektedir.<sup>26-36</sup> Bu sorun özellikle ilaç dağıtımı konusunda yasa ve yaptırım eksikliği olan gelişmekte olan ülkelerde sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Eczanelerin reçetesiz antibiyotik dağıtımında önemli bir kaynak olduğu belirtilmektedir.<sup>37-40</sup> Son zamanlarda Auta ve ark. (2019) tarafından dünya çapında reçetesiz dağıtılan antibiyotiklerin kaynağı ile ilgili Ocak 2000 ile Eylül 2017 arası yapılan çalışmaların kaynağı alındığı meta-analizden oluşan derleme yayınlanmıştır.<sup>41</sup> Çalışma 24 ülkeyi kapsamaktadır. Bunların 23'ü antibiyotiklerin sadece reçete ile dağıtımına izin vermektedir. Sonuç olarak, tüm hastaların %62'sinin reçetesiz antibiyotik kullandığı belirlenmiştir. Dünya genelinde, reçetesiz antibiyotiklere hasta isteği üzerine ulaşım oranı %78'e, eczacı tavsiyesiyle ulaşım oranı %58'e dayanmaktadır. Antibiyotiklerin sıklıkla ÜSYE gibi kendini sınırlayan, akut durumlarda alındığı, bu oranın toplamda %67



olarak saptandığı belirlenmiştir. Penisilin ÜSYE tedavisinde en çok kullanılan antibiyotik olmuştur (amoksisilin ve amoksisilin klavulanik asit takiben makrolid grubundan azitromisin).

Özellikle orta ve düşük gelirli ülkelerde ÜSYE tedavisi amacıyla rutin antibiyotik dağıtımı devam etmektedir.

Hastaya isteği üzerine satılan uygunsuz reçetesiz antibiyotiklerin yanı sıra, hastanın kendini tedavi etmesi saklanılan ve paylaşılan antibiyotiklerin kullanımını içerir.<sup>37-39,42-45</sup> Bu da yüksek oranda yanlış kullanıma ve yetersiz antibiyotik kullanımına neden olur. Hastanın kendini tedavi etme durumuna düşük ve orta gelirli ülkelerde daha sık rastlanılır.<sup>46</sup> 2007'de 19 ülkeden katılımla düzenlenen toplumsal ankette, ÜSYE nedeniyle daha önceden reçeteli antibiyotik kullanan hastalarda benzer şikayetlerin görülmesi durumunda hastaların ellerinde kalan antibiyotiklerle kendi kendilerine tedaviye başlama olasılığının daha yüksek olduğu gösterilmiştir.<sup>43</sup> Bu nedenle, doktora başvurmadığı durumlarda hasta, gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınmak ve ÜSYE için uygun tedavi amacıyla eczacıya danışmalıdır.

Fazlaca reçetesiz antibiyotik kullanımı viral enfeksiyonlarda gereksiz antibiyotik kullanımı riskini arttırdığı gibi öte yandan uygunsuz antibiyotik seçimi, uygunsuz doz ve sürede kullanım düşünlüğünde bakteriyel enfeksiyonlara karşı yetersiz antibiyotik kullanımı riski de artacaktır. Bu tip kullanım, özellikle geniş spektrumlu antibiyotik kullanımında mikrobiyal direnci arttıracaktır. Aynı zamanda yersiz ve yetersiz antibiyotik kullanımı, enfeksiyöz hastalıkların tanısını geciktirecek, anafilaktik reaksiyon tarzı yan etkilere, ilaç etkileşimlerine ve ilaçla tedavi maliyetlerinde artışa neden olacaktır.<sup>24</sup>

Reçetesiz antibiyotik dağıtımını engelleyen yasaların uygulanması irrasyonel antibiyotik kullanımının azaltılması için gereklidir. Fakat sağlık hizmetlerinin yetersiz olduğu bölgelerde, hastaların sağlık çalışanlarıyla ilk (belki de tek) karşılaştıkları yerin eczane ve eczacılar olduğu durumda, antibiyotiklerin reçetesiz verilmesinin hastanın antibiyotiğe zamanında ulaşımına yardımcı olduğu gözden kaçmamalıdır. Kanada, Birleşik Krallık, Yeni Zelanda gibi gelişmiş ülkelerde eczacılar, kısa dönem olmak üzere komplike olmamış üriner sistem enfeksiyonları veya cilt enfeksiyonlarında antibiyotik reçete etme ve dağıtma yetkisine sahiptir. Bu şekilde pratisyen hekimlerin iş yükü dağıtılmış olur.<sup>47</sup> Eczacılar genel olarak rasyonel antibiyotik kullanımında iyi eğitilmişlerdir.<sup>48</sup> Yine de eczacıların eğitimini antibiyotik yönetimi ve ÜSYE tedavi protokolleri açısından güncel tutmak, hastanın danışmanlığında yeterli tedavi almasına destek olacak, eczanede zamanında antibiyotik ulaşımını ve rasyonel antibiyotik dağıtımını sağlayacaktır. Sri Lanka'da eczane çalışanları arasında yapılan kesitsel çalışmada, eczacıların antibiyotiklerle ilgili bilgileriyle (antibiyotik kullanımının legal yönü ve antibiyotik direnci) antibiyotik dağıtım rutinleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.<sup>26</sup> Eczacının antibiyotik kullanımı konusunda bilgi eksikliğinin farkındalığı, eğitim stratejilerinin geliştirilmesinde temel oluşturup, uygunsuz antibiyotik dağıtımının önüne geçilmesini ve hastaya verilen danışmanlık hizmetinin yeterliliğini sağlayabilir. Eczacıların reçetesiz antibiyotik dağıtımına yönelik bilgi ve davranışları, antibiyotik yönetiminde özellikle irrasyonel antibiyotik kullanımı ile ilişkili akut sorunların yaygın olduğu

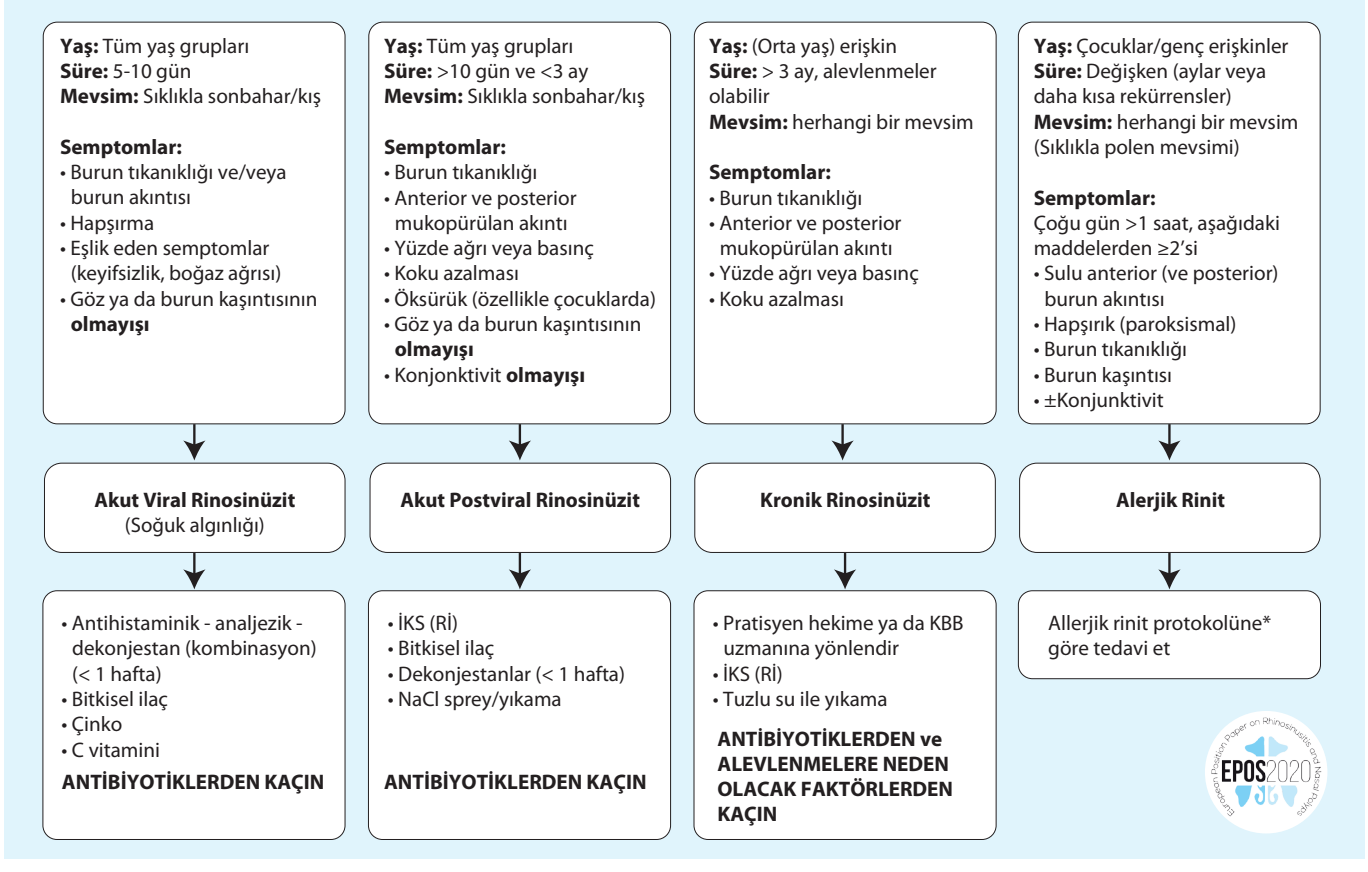
ÜSYE'de önemli bir nokta oluşturmaktadır.<sup>49</sup> Eczacılar, legal veya illegal reçetesiz antibiyotiğe erişim olan ülkelerde antibiyotik dağıtımının kısıtlanması ve sadece ihtiyacı olanlara verilmesi konusunda anahtar rol üstlenmektedir.<sup>49</sup>

Global Solunumsal Enfeksiyon Ortaklığı (GRIP) beşgen bir çerçeve (5P; policy, patient, prevention, pharmacy, prescriber) dizaynı oluşturmuş ve antimikrobiyal direnci göz önünde bulundurarak ÜSYE'nin antibiyotiksiz tedavisini hedeflemiştir.<sup>49</sup> Bu çerçevede antibiyotik yönetiminde eczacıların rolü, uygun ve rasyonel antibiyotik kullanımında halkı eğiten kesim olarak belirlenmiştir. Hem ilaç yazanla hem de hastayla olan bağlantısı nedeniyle antibiyotik yöneticiliği eczacılar için en uygun pozisyonudur. Bu sayede eczacılar tedavi rehberine bağlı kalınmasını sağlayıp, uygun reçetelemeyi ve tedaviyi sağlayabilir. Bunun yanında, hastalara sık ve minör hastalıklarla ilgili tavsiye verip, tedavi ile ilgili bilgi sağlayabilirler.<sup>48</sup> Minör hastalıklar için eczacılara başvuru yaratıcı bir strateji olarak, pratisyen hekimlere başvuruyu azaltacak ve geniş kesimlerin birinci basamak sağlık kuruluşuna ulaşılabilirliğini arttıracaktır.<sup>50-51</sup> Eczacı çoğunlukla hasta için ilk başvuru noktası olur ve hastaların önceliklerini göz önüne alarak ÜSYE'nin semptomatik tedavisi amacıyla hastaya tam destek verir, ihtiyaç halinde hekime yönlendirir. Eczane çalışanları hastayı hastalığın genel süresi, olası semptomatik tedavisi ve özellikle antibiyotiklerin hastalığın semptom ve süresini azaltamayacağı yönünde bilgilendirir.<sup>49,52</sup> Verilen ilacın doz önerilerinde bulunurken, ilacın olası yan etkileri hakkında,<sup>28</sup> el ve solunum hijyeni<sup>53</sup> gibi enfeksiyondan korunma yöntemleri hakkında ve enfeksiyonların bulaş yolları<sup>48</sup> hakkında hasta bilgilendirilmelidir.

Eczacıların antibiyotik dağıtımını konusunda yetkili olduğu durumlarda, antibiyotik vermeden önce hastanın hastalığıyla ilgili semptom, ilaç kullanımı ve tıbbi geçmişinin yanında gebelik durumu ve alerji sorgulamasının yapılmış olması gerekir. Bu yolla verilen antibiyotiğin etkinliği ve güvenliğinden emin olunacaktır.<sup>41</sup> Olası ilaç etkileşimi bilgisi de hastaya verilmelidir. Antibiyotik verileceği zaman hastaya mutlaka kürü tamamlaması öğütlenmeli böylece hastanın elinde antibiyotiğin kalmasının engellenmesi ile birlikte olası yanlış kullanım riskinin de azalması sağlanacaktır (kendi kendine tekrar kullanım ve antibiyotik paylaşımı gibi).<sup>48</sup>

Antibiyotik reçetelenmesi ve dağıtımı, sağlık çalışanları ve hasta/ailelerin bilgileri ve antibiyotikten sağlanacak beklentiler gibi faktörler ve bunların kombinasyonundan etkilenir.<sup>54,55</sup> Antibiyotik kullanımı hakkındaki yürürlükteki kanunlar, elektronik karar destek sistemleri, eğitimsel ve çok yönlü müdahalelerin dünya çapında antibiyotik dağıtım oranlarında düşüş sağladığı gözlemlenmektedir.<sup>28,56-60</sup> Bu da bu tür girişimlerin devam etmesine temel oluşturmaktadır. ÜSYE'de antibiyotik kullanımının azaltılmasında gecikmiş antibiyotik reçetelenmesi başarılı bir yaklaşımdır.<sup>61-64</sup> Gecikmiş reçete ile başvuran hastalarda eczacılar hastalara tam destek veren bir pozisyonadadır. Hasta başı yapılan testler<sup>13</sup> ve antibiyotik paylaşımı karar verme araçları<sup>65</sup> eczacılara gereksiz antibiyotik kullanımının azaltılmasında potansiyel destek sağlayabilir. Yine de eczacıların iletişim becerilerini geliştirmesi, hastaların bilgilerini arttırarak antibiyotik kullanımına yönelik davranışlarının değişmesinde çok önemli bir yere sahiptir.<sup>49</sup>

Şekil 10.1.1. Eczanede rinit ve rinosinüzit ayrımı.



### 10.3. Eczanede rinit ve rinosinüzit tedavisi

Eczanede viral ARS (soğuk algınlığı) ve akut post-viral rinosinüzit tedavisine topikal steroid kullanımı ile semptomatik rahatlama sağlanarak başlanabilir (Şekil 10.1.1.).<sup>66</sup> Bizim bildiğimiz sadece bir sistematik derlemede akut solunum enfeksiyonu sırasında sıvı alımının artmasının faydalarından bahsedilmiştir. Guppy (2011)<sup>67</sup> tarafından yayınlanan bu derlemede bu öğütün lehine veya aleyhine bir sonuç çıkarılmamış, konu hakkında daha fazla çalışma yapılma ihtiyacı belirtilmiştir. Profesionellerin ilgi, ihtiyaç ve önceliklerinin hastalarinki ile uyuşmayabileceğini ve farklı tedavi yaklaşımları gereksinimlerinin olabileceğini göz önünde tutmak çok önemlidir.<sup>68</sup> Hastanın kendini tedavi etmesi ön bilgilendirme, düzenli ve destekleyici geri dönüşlerle artırılabilir. Bazı çalışmalar yetersiz tedavi ve tedavideki koordinasyon eksikliği nedeniyle hastaların hayal kırıklığını göstermiştir.<sup>69</sup> Etkili paylaşımlı karar verme mekanizmasının, kronik solunum yolu hastalıklarında (özellikle astım) hastaların tedaviye bağlılıklarını arttırdığı ve tedavi sonuçlarında iyileşme sağladığı gösterilmiştir.<sup>70</sup> Bu durumda da değerli bir strateji olabilir. Dahası, bütüncül bir hasta bakımı anlayışıyla, eczacı primer (pratisyen hekim) ve sekonder (uzmanlık dalı) sağlık hizmetleri arasında bir köprü işlevi görebilir.

#### 10.3.1 Reçetesiz İlaç (Rİ)

Üst solunum yolu semptomu olan hastalar, ARS veya KRS'nin akut alevlenmesiyle ortaya çıkan ilk semptomlardan itibaren kendi tedavilerine ve/veya reçetesiz ilaçlarına güvenirlir.<sup>2</sup> Uygun

durumlarda, hastanın tedavi sürecine dahil olması ve sağladığı ekonomik kazançlar açısından hastanın kendi kendine tedavi olması yararlı olabilir.<sup>71</sup> Fakat KRS olup akut alevlenmesi olan hastalar reçetesiz ilaçlarına güvenmemeli, mutlaka hekimi görmelidir.

Reçetesiz ilaçlar, reçete edilmeden satılabilir ve bu tür ilaçlar düzenleyici birimler tarafından güvenliği ve etkinliği gözetilerek seçilir. Fakat bazı reçetesiz ilaçlar mutlaka eczacının hastayı değerlendirmesi sonrası ve hastanın ön bilgisi dahilinde dağıtılır.

#### 10.3.1.1. İntranasal kortikosteroidler

KRS semptomu olan hastalarda, intranasal kortikosteroidler tedavinin ana ilacı olup, uzun süreli kullanım gerektirebilir.<sup>72</sup> İntranasal kortikosteroidler, post-viral rinosinüzit hastalarına semptomların azaltılması gerektiği durumda verilebilir. Aksine, mevcut bilgilerle soğuk algınlığı hastalarının intranasal kortikosteroidlerden fayda gördüğüne dair bir kanıt yoktur.

Bütün intranasal kortikosteroidler semptom kontrolünde etili olmasına karşın, güvenlik nedenlerinden<sup>11</sup> dolayı mometazon furoat, flutikazon propiyonat ve flutikazon furoat en çok tercih edilenlerdir. Çünkü bunların ihmal edilebilir biyoyararlanımı ve daha az yan etki oluşturma potansiyeli mevcuttur. Dahası, günlük sadece bir uygulama gerekmektedir. Bunun gibi farklı ürünlerde hasta tercihini etkileyen maliyet, uygulama kolaylığı, reçetesiz alınabilme durumu, duyuşal nedenler (ürünün aroma ve tadı) gibi faktörler mevcuttur.<sup>73-75</sup> Hastalar sıklıkla rastlanılan ve beklenen

yan etkilerle birlikte ciddi yan etkilere karşı da hazırlıklı olmalı, durumu eczacı ve hekimine bildirmelidir.<sup>76</sup> Çoğu gelişmiş ülkede intranasal flutikazon reçetesiz verilebilen ilaç grubuna dahildir ve eczacıların önerisiyle dağıtılabılır (ayrıntı için lütfen bölüm 4.6.2., 4.6.4. ve 6.1.5'e bakınız).

### 10.3.1.2. ARS tedavisinde diğer reçetesiz ilaçlar

Analjezikler, dekonjestanlar, antihistaminikler ve bitkisel tedavilerin ARS'de reçetesiz kullanılan tedaviler olduğu bildirilmiştir<sup>77-79</sup> ve bölüm 4.4'te (ARS) değerlendirilmiştir. Soğuk algınlığı için birçok ilaç reçetesiz olarak erişilebilecek durumdadır. Antihistaminikler, analjezikler (parasetamol veya NSAİİ'ler), dekonjestan (tek başına veya kombine olarak kullanımda) soğuk algınlığı olan erişkin ve ileri yaş çocuklarda genel olarak faydalıdır. Bu faydalar olası yan etkilere karşı hassas olarak değerlendirilmelidir. Küçük çocuklarda etkinliğini gösteren kanıt yoktur.

#### 10.3.1.2.1. Nazal dekonjestanlar

Nazal dekonjestanların (vazokonstriktörler) burun tıkanıklığı semptomunu azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir. Fakat dekonjestan kullanımı semptomatik etki gösterir ve hastalığın seyrine etki etmez. Dahası, sadece kısa dönem için kullanılabilir.<sup>80</sup>

#### 10.3.1.2.2. Çinko

Çinkonun, çinko asetat ve çinko glukonat formunda,  $\geq 75$ mg/gün pastil formunda semptomların başlangıcından itibaren ilk 24 saat içinde alınması soğuk algınlığı süresini önemli derecede azaltır. Çinko uygulanması planlanan hastalar için bu dozda soğuk algınlığı süresince uygulanması önerilir (detaylar için lütfen bölüm 4.6.2.16'ya bakınız).

#### 10.3.1.2.3. Bitkisel ilaçlar (ekinezya hariç)

Ekinezya hariç, BNO1016 (Sinupret) (hem soğuk algınlığı hem post-viral ARS), Cineole (soğuk algınlığı), Andrographis paniculata SHA-10 özütü (soğuk algınlığı), Myrtol (post-viral ARS) ve pelargonium özütü (post-viral ARS) önemli bir yan etki olmadan soğuk algınlığı ve/veya post-viral ARS tedavisinde semptomatik olarak etkilidir (detaylar için bölüm 4.6.2.17'ye bakınız).

#### 10.3.1.2.4. Ekinezya

Ekinezya bitki preparatları soğuk algınlığının önlenmesi ve tedavisi amacıyla geniş kesimlerce kullanılır. Fakat 2014 Cochrane'de Karsch-Völck<sup>81</sup> tarafından yayınlanan ve 24 çift kör çalışma ile 4631 katılımcının ele alındığı sistematik derlemede, ekinezya ürünlerinin etkisiz olduğu sonucuna varılmıştır. Bazı ekinezya ürünlerinin zayıf faydaları olabilir fakat potansiyel etkileri klinik olarak kuşkuludur (detaylar için bölüm 4.6.2.15.'e bakınız).

#### 10.3.1.2.5. C Vitamini

C vitamininin soğuk algınlığının süresi ve ciddiyeti üzerine çalışmalarda gösterdiği etkiler düşünüldüğünde, soğuk algınlığı hastalarının C vitamininin kendilerine fayda sağlayıp sağlamayacağına dair bireysel test yaptırımları yararlı olacaktır<sup>82</sup> (detaylar için lütfen bölüm 4.6.2.12'ye bakınız).

#### 10.3.1.2.6. Homeopatik ürünler

Homeopatik ürünler, erişkin ve çocuklarda akut solunum yolu enfeksiyonu tedavisinde kullanılmıştır. Hawke, çocuklarda akut solunum enfeksiyonlarının tedavisi ve önlenmesinde homeopatik ürünleri, konvansiyonel tedavi ve plasebo ile karşılaştırdığı, homeopatik ürünlerin etkinliği ve güvenliğini değerlendiren bir sistematik derleme yayınlamıştır.<sup>83</sup> Sekiz RKÇ ile 1562 çocuğun dahil edildiği araştırmada, yazarlar homeopatik ürünlerin, çocukların kür oranında ve enfeksiyonun rekürrens oranında plaseboyla karşılaştırıldığında önemli bir getiri sağlamadığını raporlamıştır.<sup>83</sup> Homeopatik ürünlerin erişkinlerde solunum yolu enfeksiyonunda kullanımı ile ilgili benzer bir çalışma bulunamamıştır. Homeopatinin (Sinfrontal) akut post-viral rinosinüzitte plaseboyla karşılaştırıldığında semptomatik ve radiografik bulgularda önemli iyileşme gösterdiği bir çalışma bulunmuştur (detaylar için 4.6.19'a bakınız).

#### 10.3.1.2.7. ARS tedavisinde faydası olduğu kanıtlanmamış ilaçlar

Bazı ilaçların (homeopati, buhar inhalasyonu, antibiyotik) etkisiz hatta bazen zararlı olduğu gösterilmiştir. Örnek olarak; mukolitikler (etkisiz hatta küçük çocuklarda zararlı) ve hemen tüm ARS formlarında antibiyotikler (etkisiz ve zararlı, kişide yan etki oluşturmakla kalmaz antimikrobiyal direnci de tetikler) verilebilir.

Çocuklarda, özellikle altı yaş altı olanlarda, soğuk algınlığı ve rinosinüzit semptomlarında (analjezik ilişkileri, dekonjestanlar, antihistaminikler, ekspektoranlar, öksürük baskılayıcılar) kullanılan reçetesiz ilaçlarla ilgili yeterli çalışma yapılmamış olup, hekim endikasyonu olmadan rutin olarak tavsiye edilmemelidir.<sup>84-88</sup>

#### 10.3.1.3. ARS önlenmesinde Ri

Bazı reçetesiz ilaçlar ve önlemlerin ARS insidansını azalttığı gösterilmiştir.

2015'te Hao tarafından probiyotiklerin akut sonum enfeksiyonlarını önlemede etkinlik ve güvenliği bir sistematik derlemede değerlendirilmiştir. Yazarlar toplamda akut enfeksiyonu engellemede probiyotiklerin plaseboya oranla daha iyi olduğunu raporlamışlardır<sup>89</sup> fakat kanıt kalitesi düşüktür. Bunun yanında, farklı probiyotik suşlarının mevcut olduğu ve farklı farmasötik preparatlar halinde uygulanabileceği akıld tutulmalıdır (detaylar için bölüm 4.6.2.11'e bakınız).

Düzenli, orta yoğunluktaki egzersizlerin soğuk algınlığının önlenmesinde etkisi olabilir.

Ekinezya bitkisi preparatları ile bireysel profilaksi denemeleri sürekli olarak pozitif sonuçlar verse de potansiyel etkilerinin klinik uygunluğu kuşkuludur.

Soğuk algınlığını engellemede sağlıklı insanlara aşı uygulamanın etkisini gösteren kesin sonuçlar yoktur.

Yetersiz bilgi nedeniyle profilaktik çinko desteği verilmesi, kesin öneri şeklinde sunulmamaktadır.

#### 10.3.1.4. Tuzlu su irrigasyonu

Rinosinüzit hastaları, semptomlarını azaltmak amacıyla sıklıkla nazal tuzlu su solüsyonu kullanır. Eczanede birçok erişilebilir çeşidi

bulunmaktadır. Bunlar; hipotonik, izotonik, hipertonic; nebülize düşük hacimli, irrigasyon için yüksek hacimli vs. şeklindedir. Nazal irrigasyon, mukusu seyreltip uzaklaştırarak, inflamasyona neden olan proteinleri temizleyerek ve bakteri ile iritanları burun ve sinüs kavitesinden çıkartarak etkisini gösterir. Irrigasyon için izotonik tuzlu su ve ringer laktat solüsyonu önerilir fakat yüksek volümün burun spreylelerinden daha etkili olduğunu veya solüsyonun sıcaklığının sonuca olan etkilerini gösteren veriler yetersizdir.

ARS'de çoğu çalışmada nazal tuzlu su tedavisinin kontrol grubuna yönelik üstünlüğü gösterilmemiştir. Fakat çocukları kapsayan büyük bir araştırmada, ARS semptomlarını azaltmada etkili olduğu önerilmiştir (detaylar için bölüm 4.6.2.9'a bakınız). KRS'de ise nazal tuzlu su irrigasyonu nazal mukoza fonksiyonunu artırarak tedavinin önemli bir basamağını oluşturur (detaylar için bölüm 6.1.11'e bakınız) ve mutlaka hastalara önerilmelidir. Alerjik rinitli hastalarda, tuzlu su irrigasyonu üç aya kadar kullanımda hastalığın şiddetini azaltmada etkili olabilir fakat üç ay üzeri kullanımdaki getirileri açısından veri bulunmamaktadır.<sup>90</sup>

### 10.3.2. Tedaviye uyum

Tedaviye uyum; hastanın sağlık hizmeti sağlayan kişi veya kurumların tavsiyelerine aktif, kooperatif ve istemli bir şekilde katılım sağlamasıdır. Kişinin irade, otonomi ve algısal yetkinliği hastanın kendini tedavi etmesi noktasında, tedaviye uyum gibi pozitif davranışlar göstermesinde yardımcı olur. Özellikle kronik rinosinüzit hastalarında uzun dönem ilaç kullanımı, hastalarda yan etki kaygısının ortaya çıkmasına neden olabilir.

Randomize kontrollü çalışmalarda tedaviye uyum oranı yüksektir. Fakat bu gerçek hayatı yansıtmaz.<sup>91-93</sup> Gerçek hayatta, özellikle "sürekli tedavi" yerine "istenildiği zaman" tedavi uygulanan hafif ve orta dereceli hastalarda, tedaviye uyum düşüktür.<sup>94</sup> Tedaviye bağlı olmamak, sağlık hizmetlerinin ulaştırılmasında önemli bir engeldir. Uyum arttıkça kontrol edilmeyen hastalıkların oluşturduğu yük azalır ve daha klinik sonuçlar alınmasını sağlar.

Eczacılar devam edilmeyen ve hastaların bağımlılık oluşturmadığı tedavilerin yarattığı riskleri azaltmak konusunda, yeni tedaviler başlayarak ve mevcut tedavinin devamlılığını sağlayarak eşsiz bir pozisyonda yer alır. Hastalar, intranasal steroidlerin etkisinin ilk iki hafta içinde belirgin olmayacağı yönünde bilgilendirilmelidir. Hastanın tedavisine devam etmeye teşvik edilmesi ve intranasal ilaçları uygulama yöntemi ile ilgili yönlendirilmesi gerekir (özellikle septuma doğru uygulamadan kaçınılması). Nazal dekonjestan kullanımında özellikle dikkatli olunmalıdır. Eczacı mutlaka bu ilaçların kısa dönem kullanılması gerektiğini hastaya vurgulamalıdır. Aksi halde uzamış kullanımı rinitis medikamentozaya neden olabilir.<sup>90</sup> PGEU'nun (Pharmaceutical Group of European Union) 2017 ve 2018 yılı yıllık raporlarına göre cevaplayan ülkelerin %53'ü tip 2 tedavi önerilerini uygulamaktadır. Bu da hasta ve eczacı arasında ilaçlara bağıllığın, ilaçların güvenliğinin, etkinliğinin ve mantıklı kullanımının ele alındığı özel, yapısal bir danışma çerçevesine dayanır. Dahası, eczacılar hastalık tedavi programları içinde yer alarak soğuk algınlığı, KBB hastalıkları, influenza gibi kış hastalıkları konusunda ilk danışmanlık ve reçetesiz ilaç hizmetini sunarlar.<sup>7</sup> Tedavi ve eğitimsel öğütlerin yanı sıra eczacılar hasta takibi ve monitörizasyonunda hayati rol üstlenirler.<sup>95</sup> Hasta değerlendirme,

kişisel tedavi önerileri ve takibi bu yapıda ilgi çekebilir.<sup>96</sup> Belirli aralıklarla hastanın tedaviyi uygulama teknikleri ve tedavi bağıllığını değerlendirmek amacıyla, tedavi planı gözden geçirilebilir.

Bilgilendirme broşürleri iletişime destek amacıyla hastaya verilebilir. Broşürler farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedaviler, uygulama teknikleri ve şüphe anında iletişim kurulacaklar hakkında destekleyici öneriler ve bilgiler sunmalıdır.

Birçok cep telefonu uygulaması hastaların ilaçlarını alması/ilaç uyumu sağlaması konusunda destek sağlamaktadır.<sup>97-100</sup> Fakat bir metaanalize göre uygulamaların çoğunluğu istenilen özelliklere sahip değildir ve düşük kalitededir.<sup>97</sup> Yine de mobil uygulamalar, hastaların kendilerini takip etmesini ve ilaç uyumunu geliştirmesini sağlayarak, hastaların kendi hastalıkları üzerinde kontrol sahibi olmalarını sağlayabilir.<sup>99,101,102</sup>

mySinusitisCoach programı hastaların rinosinüzit semptomlarını ve alt hava yolu semptomlarını, uyku kalitesini, günlük yaşamına olan etkileri takip etmeleri amacıyla geliştirilmiş bir 1. grup tıbbi cihazdır. Cihaz aynı zamanda sağlık hizmeti sunucusuna hastalık kontrolü ve hastanın tedaviye uyumu hakkında bilgiler sağlar.<sup>103</sup>

MASK ise alerjik rinit hastalarının nazal, oküler ve akciğer semptomlarını takip etmeye yarayan ve verileri sağlık hizmeti sunucusuna ileten bir uygulamadır.<sup>94</sup>

### 10.4. Hekime veya uzmana (KBB) ne zaman ve nasıl yönlendirmek gerekir?

Akut viral ve post-viral rinosinüzit semptomatik olarak ve ayrıca post-viral rinosinüzitler İKS ile yukarıda anlatıldığı üzere tedavi edilebilir. Bazı semptom ve bulgular acil ve ciddi hastalığı gösterebilir ve hastanın derhal acil servise veya KBB hekimine sevkini gerektirebilir (Kutu 1).

Orbital ve nörolojik komplikasyonlar acil olarak kabul edilirler.

Bunun yanında gebeler, dispne semptomu gösteren hastalar, astım hastaları, immün yetmezliği olanlar veya semptomu ortaya çıkarabilecek ilaç kullanımı olanlar (aspirin, NSAİ'ler, ACE inhibitörleri, alfa blokörler, beta blokörler) mutlaka hekime yönlendirilmelidir. Uygun tedavi, teknik ve ilaç uyumuna karşın devam eden rinosinüzit hastalarına özel ilgi gösterilmelidir.<sup>11</sup>

Kronik rinosinüzitte İKS ile tedaviye rağmen semptomlar kontrol altında olmadığı durumda hekime yönlendirme söz konusu olabilir.<sup>19,104</sup>

#### Kutu 1. Acil veya şiddetli hastalığın belirti ve bulguları (Bölüm 1 entegre tedavi şemalarına bakınız).

- Periorbital ödem/eritem
- Göz küresinin yer değiştirmesi
- Çift görme
- Oftalmopleji
- Görme keskinliğinde azalma
- Şiddetli unilateral ya da bilateral frontal baş ağrısı
- Frontal şişlik
- Nörolojik bulgular (menenjit bulgusu)
- Bilinç bulanıklığı (menenjit bulgusu)

## 10.5. Eczacılar, hastalara ilaç kullanımını anlatmaya yönelik tavsiyeler

### 10.5.1. Nazal spreyler

Eczacıların rinit ve rinosit hastalarının nazal spreylerini uygulamasında çok önemli bir rolü vardır. Bu da hastanın doğru tedaviyi almasını, semptomlarının azalmasını ve hastaların yaşam kalitesinin artmasını sağlar. Eczacıların rolü intranasal kortikosteroidlerin reçeteli ilaçtan, reçetesiz verilebilen ilaca evrildiği bu dönemde daha çok konuşulur olmuştur.<sup>66,68</sup>

Bütün nazal sprey ürünleri, prospektüslerinde doğru kullanımı ile ilgili yönergeler barındırır. Yine de, eczacıların plasebo aleti kullanarak hastalara nazal spreyi doğru uygulamayı göstermeleri önerilir.<sup>19</sup> Hastanın doğru tekniği uygulaması ilacın etkisini artırabilir, yan etki ihtimalini azaltır, hasta uyumu/kompliansını artırır.<sup>7,105,106</sup>

Nazal spreylerdeki prospektüslerde önerilen baş pozisyonu, burun içindeki nazal sprey yönü, uygulama esnasında solunum paterni ve açık nostrili kapatma yönü açısından bilgi farklılıkları olabilir.

#### EPOS 2020 Yönlendirme Grubu Öneriyor:

- İlk kullanımdan önce şişeyi hazırlayın.
- Kullanmadan önce şişeyi çalkalayın. Nazal spreyler süspansiyon yapıda olduğundan viskoziteyi artırıcı tiktotropik ajanlar içerirler. Kullanımdan önce çalkalamayla viskozite azalır, sprey kullanıldığında burun içinde yeterli ilaç birikimini sağlayacak bir buğu oluşturulur.<sup>107,108</sup>
- Spreyi kullanmadan önce burnunuzu temizleyin.
- Başınızı dik tutun.
- Şişeyi kullanılacak nostrile göre karşı elde tutun.<sup>109,110</sup> Bu yolla sprey septumdan uzak tutulacak ve istenmeyen burun kanaması hatta perforasyonların önüne geçilecektir.<sup>106,111</sup> İntranazal kortikosteroid sprey kullanan hastalarda yapılan ankette, kullanılacak nostrile göre ipsilateral uygulama yapan hastalarda kontralateral yapan hastalara göre dört kat daha fazla burun kanaması ve üç kat daha fazla tedaviyi bırakma görülmüş.<sup>106</sup>
- Spreyi uygularken hafif ve yavaşça nefes alın.
- Diğer nostrili, septumu sprey yoluna itmemesi için, elinizle kapatmayın.

Tuzlu su irrigasyonu önerilen hastalarda, hastanın irrigasyonu ilacı burundan temizlememek amacıyla sprey kullanımından önce yapması tavsiye edilmelidir.<sup>112</sup>

Artrit ve Parkinson gibi fiziksel engellerin yanında, burun spreyi kullanma zorlukları olup önerilen nefes alma paternlerini uygulamayacak hastalara özel önem gösterilmelidir.<sup>113,114</sup> Nazal sprey kullanımı ile ilgili bilgiler eksiktir. Bunun yanında bir sistematik derleme; yaşa, komorbiditelere, eğitime, sosyoekonomik duruma göre astım ve KOAH hastalarında artan kritik inhaler kullanma hatalarını ortaya koymuştur.<sup>115</sup> Beş ve on altı yaş arasındaki orta-ciddi, aralıklı-sürekli alerjik rinit hastalarını dahil eden bir randomize kontrollü çalışmaya göre, çizgi film ile intranasal kortikosteroid kullanımı anlatılan hastalarda ilaç uyumu,

sadece sözel olarak anlatılan gruba göre daha yüksek oranda bulunmuştur.<sup>116</sup> Bu da; bu gibi popülasyondaki hastalara özel ilgi ve yaklaşım gerekliliğini göstermektedir. Aynı çalışma tekrarlayan eğitim uygulamalarının, nazal spreylerin uzun vadeli doğru kullanımını sağlayabileceğini önermektedir.

Eczacının, nazal spreyin kullanımı dışında, gecikmiş etki başlangıcı (12 saat) ve maksimal etkiye günler hatta haftalar içinde ulaşılacağı gibi spreyin etki profili hakkında bilgi vermesi gereklidir.<sup>117</sup> Hastaların intranasal kortikosteroidlerini düzenli kullanması öğütlenmeli, ihtiyaç halinde kullanma şeklinde bir yaklaşımda bulunmamaları önerilmelidir.<sup>68</sup>

### 10.5.2 Nazal damlalar

Nazal damlalar tek dozluk ya da çoklu doz içeren konteynırlarda bulunabilir. Nazal spreyler gibi nazal damlalar da prospektüslerinde bulunan öneriler ile dağıtılır. Birçok üretici damla uygulamasında başın geriye doğru ekstansiyonunu önermektedir. Fakat çalışmaların elde edilen kanıtlar damlaların, başın baş-aşağı pozisyondayken uygulanmasını desteklemiştir;<sup>118-119</sup> bu pozisyona en kolay yatağın yanından başın aşağı doğru sarkıtılmasıyla (ör: Mygind pozisyonu)<sup>120</sup> ya da baş aşağıdayken yan yatıp damlanın aşağıdaki nostrile damlatılmasıyla (ör: Ragan pozisyonu) ulaşılabilir.<sup>121-122</sup> Mygind pozisyonu daha kolay uygulama sağlarken, Ragan pozisyonu ise hasta için daha konforludur.<sup>121</sup> Krinsky ve ark. Myging pozisyonu ile (yani yatağın yanından başın aşağı doğru sarkıtılması) damlanın kullanımından sonra kafanın hafifçe sağa ve sola çevrilmesini önerir.<sup>123</sup>

Olfaktör epitele damla ulaşımı (anosmi tedavisi) Kaiteki pozisyonuyla sağlanabilir; yani baş aşağı 20-30° eğik ve çene 20-40° yukarı dönük olarak yan yatarken, damlalar üst burun deliğine, nazal septal mukozanın üst kenarını hedefleyerek verilir ve 30 saniye boyunca bu pozisyonda tutulur.<sup>124</sup>

Opere olan hastalarda dahi<sup>125-126</sup> nazal sprey ve damlaların sinüslere penetrasyonu minimal olduğundan dolayı, çoğu rinolog artık nazal damlaların tuzlu su irrigasyonu ile birlikte kullanılmasını önermektedir. Büyük hacimdeki irrigasyonların nazal spreye göre sinüslere geçişinin ve etkinliğinin daha fazla olduğu bulunmuştur.<sup>127</sup> Nazal damlalara göre daha etkili olup olmadığını anlayabilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Enfeksiyon yayılımını engellemek amacıyla hastalara nazal uygulama aparatlarını başkaları ile paylaşmamaları öğütlenmelidir.<sup>128</sup>

EPOS grubu tarafından önerilen nazal sprey ve damla kullanımı tablo 10.5.1'de gösterilmektedir. Ancak uygulama tekniği dışında ilaç birikim paternlerini belirleyen faktörler; ilacın nazal formülasyonu, uygulanan doz miktarı, uygulama aparatının performansı, kişisel anatomik farklılıklar ve patolojik durumlar olarak sıralanabilir. Bu nedenle nazal uygulamada tek bir yöntem olduğunu söylemek ve kesin sonuçlara varmak mümkün değildir.<sup>125-126</sup>

Table 10.5.1. Nazal sprey ve nazal damla kullanımı için EPOS 2020 önerileri.

Nazal ilaç ürünü	Burun Spreyi/ Damlası uygulama öncesi	Kafa Pozisyonu	Sprey/damlalık ucunun yönü	İlaç verilmeyen nostril	Sprey/damla uygulanırken nefes alma paterni	Sprey/damla uygulamasından sonra
Nazal sprey	1. Nazıkçe sümkürün 2. Nazal spreyi kuvvetlice çalkalayın 3. Başlığı çıkartın	4. Başınızı dik tutun	5. Spreyin ucunu nostrilin içine nazıkçe sokun 6. Ürünü septumdan uzağa doğru hedefleyin; sol nostril için sağ, sağ nostril için sol elinizi kullanın.	7. İlaç uygulamadığınız nostrili KAPATMAYIN.	8. Hafifçe nefes alırken spreyi uygulayın 9. Doktor tarafından önerilen sayıda uygulama yapın	10. Sprey ucunu dışarı alın ve ağızınızdan nefes verin 11. Diğer nostril için sprey uygulama adımlarını tekrarlayın. 12. Sprey ucu ürün yönergelerine göre temizlenip, başlığı takılmalıdır.
Nazal Damla	1. Nazıkçe sümkürün 2. Damlalığı çalkalayın	3. Başınız yatak kenarından sarkacak ve çeneniz başınızın en üstte kalacak yeri olacak şekilde sırtüstü uzanın			4. Normal nefes alırken, damlaları ürün yönergelerine göre her bir nostrile uygulayın	5. Damla uygulamasından sonraki iki dakika boyunca pozisyonunuzu bozmayın. 6. Damlalığı ürün yönergelerine göre temizleyin.

## Kaynaklar

- Tan R, Cvetkovski B, Kritikos V, et al. Management of allergic rhinitis in the community pharmacy: identifying the reasons behind medication self-selection. *Pharm Pract (Granada)* 2018;16:1332.
- Tan R, Cvetkovski B, Kritikos V, et al. The Burden of Rhinitis and the Impact of Medication Management within the Community Pharmacy Setting. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:1717-25.
- McKeirnan KC, Garrelts MacLean L. Pharmacist, physician, and patient opinions of pharmacist-treated minor ailments and conditions. *J Am Pharm Assoc (2003)* 2018;58:599-607.
- Cvetkovski B, Tan R, Kritikos V, et al. A patient-centric analysis to identify key influences in allergic rhinitis management. *NPJ Prim Care Respir Med* 2018;28:34.
- Garcia-Cardenas V, Armour C, Benrimoj SJ, Martinez-Martinez F, Rotta I, Fernandez-Llimos F. Pharmacists' interventions on clinical asthma outcomes: a systematic review. *Eur Respir J* 2016;47:1134-43.
- Zhong H, Ni XJ, Cui M, Liu XY. Evaluation of pharmacist care for patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pharm* 2014;36:1230-40.
- Arsoy G, Varis A, Saloumi LM, Abdi A, Basgut B. Insights on Allergic Rhinitis Management from a Northern Cyprus Perspective and Evaluation of the Impact of Pharmacist-Led Educational Intervention on Patients' Outcomes. *Medicina (Kaunas)* 2018;54.
- Tan R, Cvetkovski B, Kritikos V, et al. Identifying the hidden burden of allergic rhinitis (AR) in community pharmacy: a global phenomenon. *Asthma Res Pract* 2017;3:8.
- Mayrhuber EA, Peersman W, van de Kraats N, et al. "With fever it's the real flu I would say": laypersons' perception of common cold and influenza and their differences - a qualitative study in Austria, Belgium and Croatia. *BMC Infect Dis* 2018;18:647.
- Topal E, Bakirtas A, Yılmaz O, et al. Predictive factors to differentiate between allergic and nonallergic rhinitis in children. *Int Forum Allergy Rhinol* 2014;4:447-52.
- Carter A, Dattani N, Hannan SA. Chronic rhinosinusitis. *BMJ* 2019;364:1131.
- Thornley T, Marshall G, Howard P, Wilson AP. A feasibility service evaluation of screening and treatment of group A streptococcal pharyngitis in community pharmacies. *J Antimicrob Chemother* 2016;71:3293-9.
- Llor C, Bjerrum L, Munck A, et al. Access to point-of-care tests reduces the prescription of antibiotics among antibiotic-requesting subjects with respiratory tract infections. *Respir Care* 2014;59:1918-23.
- Jayawardena ADL, Chandra R. Headaches and facial pain in rhinology. *Am J Rhinol Allergy* 2018;32:12-5.
- Charleston Lt, Strabbing R, Cooper W. Is sinus disease the cause of my headaches? An update on sinus disease and headache. *Curr Pain Headache Rep* 2014;18:418.
- Eross E, Dodick D, Eross M. The Sinus, Allergy and Migraine Study (SAMS). *Headache* 2007;47:213-24.
- Wu D, Gray ST, Holbrook EH, BuSaba NY, Bleier BS. SNOT-22 score patterns strongly negatively predict chronic rhinosinusitis in patients with headache. *International Forum of Allergy & Rhinology*. 2019;9:9-15.
- Workshops Mot. ARIA in the pharmacy: management of allergic rhinitis symptoms in the pharmacy. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *Allergy* 2004;59:373-87.
- Bosnic-Anticevich S, et al. ARIA pharmacy 2018 "Allergic rhinitis care pathways for community pharmacy": AIRWAYS ICPS initiative (European Innovation Partnership on Active and Healthy Ageing, DG CONNECT and DG Sante) POLLAR (Impact of Air POLLution on Asthma and Rhinitis) GARD Demonstration project. *Allergy* 2018;39.
- Bertsche T, Nachbar M, Fiederling J, et al. Assessment of a computerised decision support system for allergic rhino-conjunctivitis counselling in German pharmacy. *Int J Clin Pharm* 2012;34:17-22.
- Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinol Suppl* 2012;23:3 p preceding table of contents, 1-298.
- Jorgensen LC, Friis Christensen S, Cordoba Correa G, Llor C, Bjerrum L. Antibiotic prescribing in patients with acute rhinosinusitis is not in agreement with European recommendations. *Scand J Prim Health Care* 2013;31:101-5.
- Kenealy T, Arroll B. Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013;CD000247.
- Lemiengre MB, van Driel ML, Merenstein D, Liira H, Makela M, De Sutter AI. Antibiotics for acute rhinosinusitis in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018;9:CD006089.
- Alves Galvao MG, Rocha Crispino Santos MA, Alves da Cunha AJ. Antibiotics for preventing suppurative complications from undifferentiated acute respiratory infections in children under five years of age. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2:CD007880.

26. Zawahir S, Lekamwasam S, Aslani P. A cross-sectional national survey of community pharmacy staff: Knowledge and antibiotic provision. *PLoS One* 2019;14:e0215484.
27. Erku DA, Aberra SY. Non-prescribed sale of antibiotics for acute childhood diarrhea and upper respiratory tract infection in community pharmacies: a 2 phase mixed-methods study. *Antimicrob Resist Infect Control* 2018;7:92.
28. Markovic-Pekovic V, Grubisa N, Burger J, Bojanic L, Godman B. Initiatives to Reduce Nonprescription Sales and Dispensing of Antibiotics: Findings and Implications. *J Res Pharm Pract* 2017;6:120-5.
29. Yaacoub SG, Lahoud NA, Francis NJ, et al. Antibiotic Prescribing Rate in Lebanese Community Pharmacies: A Nationwide Patient-Simulated Study of Acute Bacterial Rhinosinusitis. *J Epidemiol Glob Health* 2019;9:44-9.
30. Roque F, Soares S, Breitenfeld L, Figueiras A, Herdeiro MT. Influence of community pharmacists attitudes on antibiotic dispensing behavior: a cross-sectional study in Portugal. *Clin Ther* 2015;37:168-77.
31. Zapata-Cachafeiro M, Gonzalez-Gonzalez C, Vaquez-Lago JM, et al. Determinants of antibiotic dispensing without a medical prescription: a cross-sectional study in the north of Spain. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:3156-60.
32. Morgan DJ, Okeke IN, Laxminarayan R, Perencevich EN, Weisenberg S. Non-prescription antimicrobial use worldwide: A systematic review. *The Lancet Infectious Diseases* 2011;11:692-701.
33. Mohamed Ibrahim MI, et al.,. Do community pharmacists in Qatar manage acute respiratory conditions rationally? A simulated client study. *J of Pharmaceutical Health Services Research* 2018;9:33-9.
34. Alhomoud F, Aljamea Z, Almahasnah R, Alkhalifah K, Basalelah L, Alhomoud FK. Self-medication and self-prescription with antibiotics in the Middle East-do they really happen? A systematic review of the prevalence, possible reasons, and outcomes. *Int J Infect Dis* 2017;57:3-12.
35. Okuyan B, Savan M, Izzettin F, Sancar M. Evaluation of rational antibiotic dispensing in the community pharmacy setting: A simulated patient study. *ACTA Pharmaceutica Scientia* 2017;55:7.
36. Kibuule D, Kagoya HR, Godman B. Antibiotic use in acute respiratory infections in under-fives in Uganda: findings and implications. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2016;14:863-72.
37. Berzanskyte A, Valinteliene R, Haaijer-Ruskamp FM, Gurevicius R, Grigoryan L. Self-medication with antibiotics in Lithuania. *Int J Occup Med Environ Health* 2006;19:246-53.
38. Skliros E, Merkouris P, Papazafropoulou A, et al. Self-medication with antibiotics in rural population in Greece: a cross-sectional multicenter study. *BMC Fam Pract* 2010;11:58.
39. Tomas A, Paut Kusturica M, Tomic Z, et al. Self-medication with antibiotics in Serbian households: a case for action? *Int J Clin Pharm* 2017;39:507-13.
40. Arunkumar, Kumar, Vembu, Abirami. CONSUMPTION OF ANTIBIOTICS AS SELF-MEDICATION FROM OVER-THE-COUNTER PURCHASE: AN EMPIRICAL STUDY ARUNKUMAR. *Asian J of Pharmaceutical and Clinical Research* 2017;10:82.
41. Auta A, Hadi MA, Oga E, et al. Global access to antibiotics without prescription in community pharmacies: A systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2019;78:8-18.
42. Olczak A, Grzesiowski P, Hryniewicz W, Haaijer-Ruskamp FM. [Self-medication with antibiotics in Poland]. *Pol Merkuriusz Lekarski* 2006;20:151-4.
43. Grigoryan L, Burgerhof JG, Haaijer-Ruskamp FM, et al. Is self-medication with antibiotics in Europe driven by prescribed use? *J Antimicrob Chemother* 2007;59:152-6.
44. Sawair FA, Baqain ZH, Abu Karaky A, Abu Eid R. Assessment of self-medication of antibiotics in a Jordanian population. *Med Princ Pract* 2009;18:21-5.
45. Zoorob R, Grigoryan L, Nash S, Trautner BW. Nonprescription Antimicrobial Use in a Primary Care Population in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60:5527-32.
46. Torres NF, Chibi B, Middleton LE, Solomon VP, Mashamba-Thompson TP. Evidence of factors influencing self-medication with antibiotics in low and middle-income countries: a systematic scoping review. *Public Health* 2019;168:92-101.
47. (FIP) IPF. Fighting Antimicrobial Resistance: The Contribution of Pharmacists. The Hague: International Pharmaceutical Federation 2015.
48. Essack S, Bell J, Shephard A. Community pharmacists-Leaders for antibiotic stewardship in respiratory tract infection. *J Clin Pharm Ther* 2018;43:302-7.
49. Essack S, Pignatari AC. A framework for the non-antibiotic management of upper respiratory tract infections: towards a global change in antibiotic resistance. *Int J Clin Pract Suppl* 2013, 10.1111/ijcp.12335:4-9.
50. Aly M, Garcia-Cardenas V, Williams K, Benrimoj SI. A review of international pharmacy-based minor ailment services and proposed service design model. *Res Social Adm Pharm* 2018;14:989-98.
51. Paudyal V, Watson MC, Sach T, et al. Are pharmacy-based minor ailment schemes a substitute for other service providers? A systematic review. *Br J Gen Pract* 2013;63:e472-81.
52. Liu HH. Overuse of antimicrobial therapy for upper respiratory infections and acute bronchitis: who, why, and what can be done? *Pharmacotherapy* 1999;19:371-3.
53. Azor-Martinez E, Cobos-Carrascosa E, Seijas-Vazquez ML, et al. Hand Hygiene Program Decreases School Absenteeism Due to Upper Respiratory Infections. *J of school health* 2016;86:873-81.
54. Cho HJ, Hong SJ, Park S. Knowledge and beliefs of primary care physicians, pharmacists, and parents on antibiotic use for the pediatric common cold. *Soc Sci Med* 2004;58:623-9.
55. Pechere JC. Patients' interviews and misuse of antibiotics. *Clin Infect Dis* 2001;33 Suppl 3:S170-3.
56. Holloway KA, Rosella L, Henry D. The Impact of WHO Essential Medicines Policies on Inappropriate Use of Antibiotics. *PLoS One* 2016;11:e0152020.
57. Wu J, Taylor D, Ovchinnikova L, et al. Relationship between antimicrobial-resistance programs and antibiotic dispensing for upper respiratory tract infection: An analysis of Australian data between 2004 and 2015. *J Int Med Res* 2018;46:1326-38.
58. Dehn Lunn A. Reducing inappropriate antibiotic prescribing in upper respiratory tract infection in a primary care setting in Kolkata, India. *BMJ Open Quality* 2018;7:e000217.
59. Gulliford MC, Juszczak D, Prevost AT, et al. Electronically delivered interventions to reduce antibiotic prescribing for respiratory infections in primary care: cluster RCT using electronic health records and cohort study. *Health Technol Assess* 2019;23:1-70.
60. Ranji SR, Steinman MA, Shojania KG, Gonzales R. Interventions to Reduce Unnecessary Antibiotic Prescribing: A Systematic Review and Quantitative Analysis. *Medical Care* 2008;46:847-62.
61. Arroll B, Kenealy T, Kerse N. Do delayed prescriptions reduce antibiotic use in respiratory tract infections? A systematic review. *British J of General Practice* 2003;53:871-7.
62. Spurling GK, Del Mar CB, Dooley L, Foxlee R, Farley R. Delayed antibiotic prescriptions for respiratory infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017;9:CD004417.
63. Arnold SR, Straus SE. Interventions to improve antibiotic prescribing practices in ambulatory care. *Cochrane Database Syst Rev* 2005, 10.1002/14651858.CD003539.pub2:CD003539.
64. de la Poza Abad M, Mas Dalmau G, Moreno Bakedano M, et al. Prescription Strategies in Acute Uncomplicated Respiratory Infections: a Randomized Clinical Trial. *JAMA internal medicine* 2016;176:21-9.
65. Ngadimon IW, et al. Development of a pharmacists' antibiotic shared decision-making tool for adolescents in upper respiratory tract infections. *J of Public Health (Germany)* 2019.
66. Carr WW, Yawn BP. Management of allergic rhinitis in the era of effective over-the-counter treatments. *Postgrad Med* 2017;129:572-80.

67. Guppy MP, Mickan SM, Del Mar CB, Thorning S, Rack A. Advising patients to increase fluid intake for treating acute respiratory infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2011, 10.1002/14651858.CD004419.pub3:CD004419.
68. Bridgeman MB. Overcoming barriers to intranasal corticosteroid use in patients with uncontrolled allergic rhinitis. *Integr Pharm Res Pract* 2017;6:109-19.
69. Ta NH, Hopkins C, Vennik J, Philpott C. Optimising trial outcomes and patient retention for the MACRO trial for chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 2019;57:358-66.
70. Blaiss MS, Steven GC, Bender B, Bukstein DA, Meltzer EO, Winders T. Shared decision making for the allergist. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019;122:463-70.
71. Noone J, Blanchette CM. The value of self-medication: summary of existing evidence. *J Med Econ* 2018;21:201-11.
72. Karatzanis A, Chatzidakis A, Milioni A, et al. Contemporary Use of Corticosteroids in Rhinology. *Curr Allergy Asthma Rep* 2017;17:11.
73. Yanez A, Dimitroff A, Bremner P, et al. A patient preference study that evaluated fluticasone furoate and mometasone furoate nasal sprays for allergic rhinitis. *Allergy & rhinology (Providence, RI)* 2016;7:183-92.
74. Sher ER, Ross JA. Intranasal corticosteroids: the role of patient preference and satisfaction. *Allergy and asthma proceedings* 2014;35:24-33.
75. Bachert C, El-Akkad T. Patient preferences and sensory comparisons of three intranasal corticosteroids for the treatment of allergic rhinitis. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 2002;89:292-7.
76. Mener DJ, Shargorodsky J, Varadhan R, Lin SY. Topical intranasal corticosteroids and growth velocity in children: a meta-analysis. *International forum of allergy & rhinology* 2015;5:95-103.
77. Klimek L, Schumacher H, Schutt T, Grater H, Mueck T, Michel MC. Factors associated with efficacy of an ibuprofen/pseudoephedrine combination drug in pharmacy customers with common cold symptoms. *International journal of clinical practice* 2017;71.
78. Mehuys E, Gevaert P, Brusselle G, et al. Self-medication in persistent rhinitis: overuse of decongestants in half of the patients. *The journal of allergy and clinical immunology In practice* 2014;2:313-9.
79. Kushnir NM. The Role of Decongestants, Cromolyn, Guafenesin, Saline Washes, Capsaicin, Leukotriene Antagonists, and Other Treatments on Rhinitis. *Immunology and Allergy Clinics of North America* 2011;31:601-17.
80. Graf P. Rhinitis medicamentosa: a review of causes and treatment. *Treatments in respiratory medicine* 2005;4:21-9.
81. Karsch-Völk M, Barrett B, Kiefer D, Bauer R, Ardjomand-Woelkart K, Linde K. Echinacea for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014.
82. Hemila H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013:CD000980.
83. Hawke K, van Driel ML, Buffington BJ, McGuire TM, King D. Homeopathic medicinal products for preventing and treating acute respiratory tract infections in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018;4:CD005974.
84. Lowry JA, Leeder JS. Over-the-Counter Medications: Update on Cough and Cold Preparations. *Pediatrics in review* 2015;36:286-98.
85. Yang M, So T-Y. Revisiting the safety of over-the-counter cough and cold medications in the pediatric population. *Clinical pediatrics* 2014;53:326-30.
86. Schmiedl S, Fischer R, Ibanez L, et al. Utilisation and off-label prescriptions of respiratory drugs in children. *PLoS one* 2014;9:e105110.
87. Rachelefsky G, Farrar JR. Are you comfortable with over-the-counter intranasal steroids for children? A call to action. *The journal of allergy and clinical immunology In practice* 2014;2:271-4.
88. Shaikh N, Wald E. Decongestants, antihistamines and nasal irrigation for acute sinusitis in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014.
89. Hao Q, Dong B, Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015.
90. Head K, Snidvongs K, Glew S, et al. Saline irrigation for allergic rhinitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018.
91. Ocak E, Acar B, Kocaoz D. Medical adherence to intranasal corticosteroids in adult patients. *Brazilian journal of otorhinolaryngology* 2017;83:558-62.
92. Ocak E, Kocaoz D, Acar B. How can we improve medical adherence to intranasal corticosteroids in children? *International journal of pediatric otorhinolaryngology* 2017;100:194-7.
93. Rudmik L, Xu Y, Liu M, Bird C, Kukec E, Quan H. Utilization Patterns of Topical Intranasal Steroid Therapy for Chronic Rhinosinusitis: A Canadian Population-Based Analysis. *JAMA otolaryngology-- head & neck surgery* 2016;142:1056-62.
94. Menditto E, Costa E, Midao L, et al. Adherence to treatment in allergic rhinitis using mobile technology. *The MASK Study*. *Clin Exp Allergy* 2019;49:442-60.
95. Yap JSY, Tang CWQ, Hor HML, Chong JBK, Yap KZ. Process Evaluation of the Community Pharmacist-Led Allergic Rhinitis Management (C-PhARM) Service in Singapore. *Pharmacy (Basel, Switzerland)* 2019;7.
96. Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T, et al. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014.
97. Santo K, Richtering SS, Chalmers J, Thiagalilingam A, Chow CK, Redfern J. Mobile Phone Apps to Improve Medication Adherence: A Systematic Stepwise Process to Identify High-Quality Apps. *JMIR Mhealth Uhealth* 2016;4:e132.
98. Feng S, Liang Z, Zhang R, et al. Effects of mobile phone WeChat services improve adherence to corticosteroid nasal spray treatment for chronic rhinosinusitis after functional endoscopic sinus surgery: a 3-month follow-up study. *European archives of oto-rhino-laryngology* 2017;274:1477-85.
99. Braidó F, Baiardini I, Puggioni F, Garuti S, Pawankar R, Walter Canonica G. Rhinitis: adherence to treatment and new technologies. *Current opinion in allergy and clinical immunology* 2017;17:23-7.
100. Wang K, Wang C, Xi L, et al. A randomized controlled trial to assess adherence to allergic rhinitis treatment following a daily short message service (SMS) via the mobile phone. *International archives of allergy and immunology* 2014;163:51-8.
101. Zhou AH, Patel VR, Baredes S, Eloy JA, Hsueh WD. Mobile Applications for Allergic Rhinitis. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology* 2018;127:836-40.
102. Thakkar J, Kurup R, Laba TL, et al. Mobile Telephone Text Messaging for Medication Adherence in Chronic Disease: A Meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2016;176:340-9.
103. Seys SF, Bousquet J, Bachert C, et al. mySinusitisCoach: patient empowerment in chronic rhinosinusitis using mobile technology. *Rhinology*. 2018;56:209-15.
104. Brozek JL, Bousquet J, Agache I, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:950-8.
105. Bartle J. Patient education in the effective management of hay fever. *Nursing standard (Royal College of Nursing (Great Britain))* 2016;30:48-53.
106. Ganesh V, Banigo A, McMurrin AEL, Shakeel M, Ram B. Does intranasal steroid spray technique affect side effects and compliance? Results of a patient survey. *The J of laryngology and otology* 2017;131:991-6.
107. Petty DA, Blaiss MS. Intranasal corticosteroids topical characteristics: side effects, formulation, and volume. *American journal of rhinology & allergy* 2013;27:510-3.
108. Ciprandi G, Varricchio A. The relevance of the mometasone furoate nasal spray in clinical practice. *J of Biological Regulators and Homeostatic Agents* 2018;32:1051-4.



109. Benninger MS, Hadley JA, Osguthorpe JD, et al. Techniques of intranasal steroid use. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2004;130:5-24.
110. Scadding GK, Kariyawasam HH, Scadding G, et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of allergic and non-allergic rhinitis (Revised Edition 2017; First edition 2007). *Clinical and Experimental Allergy* 2017;47:856-89.
111. Benninger MS. Epistaxis and its relationship to handedness with use of intranasal steroid spray. *Ear, Nose, & Throat J* 2008;87:463-5.
112. Stokken JK. Saline Irrigation and Topical Nasal Steroids. *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2019, 10.1001/jamaoto.2019.1713.
113. Hoyte FCL, Meltzer EO, Ostrom NK, et al. Recommendations for the pharmacologic management of allergic rhinitis. *Allergy and asthma proceedings* 2014;35:520-7.
114. Bukstein D, Luskin AT, Farrar JR. The reality of adherence to rhinitis treatment: identifying and overcoming the barriers. *Allergy and asthma proceedings* 2011;32:265-71.
115. Usmani OS, Lavorini F, Marshall J, et al. Critical inhaler errors in asthma and COPD: a systematic review of impact on health outcomes. *Respir Res* 2018;19:10.
116. Indradat S, Jirapongsananuruk O, Visitsunthorn N. Evaluation of animated cartoon-aided teaching of intranasal corticosteroid administration technique among Thai children with allergic rhinitis. *Asian Pacific journal of allergy and immunology* 2014;32:166-70.
117. van Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G, et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. *European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy* 2000;55:116-34.
118. Moren F, Bjornek K, Klint T, Wagner ZG. A comparative distribution study of two procedures for administration of nose drops. *Acta Otolaryngol.* 1988;106:286-90.
119. Wilson R, Sykes DA, Chan KL, Cole PJ, Mackay IS. Effect of head position on the efficacy of topical treatment of chronic mucopurulent rhinosinusitis. *Thorax* 1987;42:631-2.
120. Kubba H. How uncomfortable are the various positions recommended for the instillation of nose drops? *J Laryngol. Otol.* 1999;113:326-8.
121. Raghavan U, Jones NS. A prospective randomized blinded cross-over trial using nasal drops in patients with nasal polyposis: an evaluation of effectiveness and comfort level of two head positions. *American journal of rhinology* 2006;20:397-400.
122. Karagama YG, Lancaster JL, Karkanevatos A, O'Sullivan G. Delivery of nasal drops to the middle meatus: which is the best head position? *Rhinology.* 2001;39:226-9.
123. Krinsky DL, Ferreri SP, Hemstreet B, et al. *Handbook of Nonprescription Drugs: An Interactive Approach to Self-Care.* Washington, DC: American Pharmacists Association, 2017.
124. Mori E, Merkonidis C, Cuevas M, Gudziol V, Matsuwaki Y, Hummel T. The administration of nasal drops in the "Kaiteki" position allows for delivery of the drug to the olfactory cleft: a pilot study in healthy subjects. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016;273:939-43.
125. Merkus P, Ebbens FA, Muller B, Fokkens WJ. The 'best method' of topical nasal drug delivery: comparison of seven techniques. *Rhinology.* 2006;44:102-7.
126. Merkus P, Ebbens FA, Muller B, Fokkens WJ. Influence of anatomy and head position on intranasal drug deposition. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2006;263:827-32.
127. Harvey RJ, Snidvongs K, Kalish LH, Oakley GM, Sacks R. Corticosteroid nasal irrigations are more effective than simple sprays in a randomized double-blinded placebo-controlled trial for chronic rhinosinusitis after sinus surgery. *International forum of allergy & rhinology* 2018;8:461-70.
128. Meltzer EO. An overview of current pharmacotherapy in perennial rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:1097-110.
129. Mygind N. Upper airway: structure, function and therapy. In: Moren F, Newhouse MT, and Dolovich MB (eds). *Aerosols in Medicine Principles, Diagnoses and Therapy.* Amsterdam: Elsevier, 1985; 1-20.

# 11. Önümüzdeki on yıl için araştırma ihtiyaçları ve gündemi

## 11.1 Giriş

Her ne kadar EPOS 2012'den sonra önemli ilerlemeler kaydedildiyse de, EPOS 2020'nin kapsadığı hemen her alanda daha yüksek kaliteli çalışmalara duyulan ihtiyacın farkına varılmıştır. Bu bölümde sunulacak olanlar, şu ana kadarki bilgilerimize göre daha detaylı araştırma gerektiren bu ihtiyacın bir özetidir (Şekil 11.1). Araştırma ihtiyaçları önceliğe göre değil, EPOS 2020 içindeki bölümlerin sırasına göre sunulmaktadır:

## 11.2. Sınıflandırma ve tanımlar

- Terminoloji üzerinde uluslararası bir anlaşma
- Klinik çalışmaların tasarlanmasında aşağıdakileri belirten, açık ve geniş kabul gören rehberlere ihtiyaç vardır:
- Çalışma popülasyonunun nasıl tanımlandığı;
- Sonuç ölçütlerinin seçilmesi;
- Yaşam kalitesini değerlendirecek araçların seçimi (YK).
- Ayrıca, Uluslararası Hastalık Sınıflandırması (ICD) kodlamasına dayalı olabilecek sınıflandırma sistemlerimize bir tür ek etiyolojik nitelik kazandırmak da avantajlı olabilir.

## 11.3. Akut ve kronik rinosinüzitin yükü

- Akut rinosinüzitin (ARS) yaşam kalitesi üzerine etkisini değerlendirmek için ileri çalışmalar.
- Şu ana kadar olan verilerin büyük bir kısmı ABD kaynaklı çalışmalardan elde edildiğinden, global ve Avrupa menşeli, doğrudan veya dolaylı maliyetler üzerine çalışmalar.
- Polipsiz hastalık hakkında hükümet ve endüstriyel kurumlarda farkındalık yaratmak.
- Özellikle akut postviral ve bakteriyel rinosinüzit prevalansı hakkında ARS'nin geçerli tanıları ile dikkatli bir şekilde yapılandırılmış prospektif epidemiyolojik çalışmalar ile ARS'nin gerçek sorunları üzerine daha net bir tablo ortaya koymak.
- Akut rinosinüzit hastalığına özgü geçerli bir YK (yaşam kalitesi) anketi geliştirmek.
- Şu anki mevcut ölçümlerin kapsamadığı kronik rinosinüzitin tüm yönlerini kapsayan, hasta beyanına dayalı sonuç ölçütü (HBSÖ) geliştirmek.
- Görsel analog skala veya diğer kontrol ölçütleri için eşik değerleri değerlendirip doğrulayan gerçek güncel çalışmalar.
- Hasta tedavisinde fenotipleme ve endotipleme uygulanmasının maliyet etkinliği ve sosyoekonomik etkilerine ilişkin çalışmalar.

## 11.4. Çocuk ve erişkinlerde rekürren ARS ve soğuk algınlığını da içeren akut rinosinüzit

### 11.4.1. Akut rinosinüzit epidemiyolojisi

- Toplumdaki ARS hastasının doktora, eczacıya başvurma ya da profesyonel yardım almadan kendi yönetiminde olma kriterlerinin hangi faktörler ile belirlendiğini bilmek.
- Düşük, orta, yüksek gelir grubunda olan ülkelerde ARS prevalansını ortaya koymak ve gelire bağlı herhangi bir predispozan faktör olup olmadığını dikkate almak.
- ARS'li hastalarda ko-morbiditeler veya risk faktörlerinin karakteristik özelliklerini belirleyen, eşleştirilmiş kontrollü, geniş popülasyonlu, kontrollü çalışmalar.

### 11.4.2. ARS patofizyolojisi

- Alerjik rinitin rinosinüzite olan yatkınlık ve özellikle S. pneumoniae sinus enfeksiyonu olasılığını arttırıp arttırmadığını ortaya koyan çalışmalar.
- Bunun doğrulandığı varsayılarak, düzenli antihistaminiklerin ve/veya lökotrien reseptörü antagonistlerin alerjik rinitli hastalarda ARS ataklarını azaltmada etkili olup olmadığını ortaya koyan çalışmalar.
- ARS patogeneğinde gastroözafajiyal reflü hastalığının rolü.
- Sigara dumanına maruz kalmanın ARS için nasıl yatkınlık oluşturduğunu belirlemek, alerjik rinitli hastalarda ARS yatkınlığını ortaya koymak, sigarayı bırakmanın, ARS sıklığını aktif sigara içenlere göre azalttığını ortaya koymak.

### 11.4.3. Tanı ve ayırıcı tanı

- Birinci ve ikinci basamak sağlık hizmetlerinde akut bakteriyel rinosinüziti öngören bulgu ve belirti kombinasyonu olup olmadığını doğrulamak.
- ARS'deki farklı semptom ve bulguların nispi sıklığının topikal steroidler ve antibiyotikler gibi farklı tedavilere farklı bir yanıt tahmin edip etmediğini göstermek.
- Burun akıntısının pürülansının gerçekten bakteriyel enfeksiyonun bir göstergesi olup olmadığını ve kronik rinosinüzitte (KRS) antibiyotiklere klinik olarak önemli bir yanıt olarak kullanılabileceğini ve ARS'de antibiyotiklere klinik olarak önemli bir yanıtı neyin oluşturduğunu gösteren bir çalışma, ör. burun akıntısının pürülansında değişiklik.
- Akut bakteriyel rinosinüziti veya ARS'de antibiyotiklere klinik olarak önemli bir yanıtı öngörebilen biyobelirteçleri (ör. C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin) belirlemek.

#### 11.4.4. ARS'de medikal tedavi

- Birinci basamak merkezlerde topikal nazal kortikosteroidlerin ARS tedavisinde ilk seçenek tedavi olup olmadığı ve farklı topikal nazal kortikosteroid moleküllerinin ve doz rejimlerinin klinik olarak önemli farklılıklar yaratıp yaratmadığının ortaya konulması.
- Akut bakteriyel rinosinüzitte çeşitli ilaçlar, özellikle topikal ve oral kortikosteroidler, antihistaminikler, dekonjestanlar, tuzlu su ve buhar inhalasyonları ile ilgili daha fazla randomize kontrollü çalışmalar.
- Çocuklarda antibiyotiklerin ABRS semptomlarında düzelleme/kür üzerine etkileri, çocuk ve erişkinlerde yanıtta neden belirgin fark olduğunun değerlendirilmesi üzerine geniş seriler içeren randomize kontrollü çalışmalar.
- Hastalar için eğitim ve bilgi materyallerinin sağlanmasının ARS sonuçlarını iyileştirip iyileştirmediğini ve gereksiz antibiyotik kullanımını azaltıp azaltmadığını göstermek.
- Profesyonel eğitimin ve kanıta dayalı kılavuzların klinisyenlere verimli bir şekilde dağıtılmasının ARS'nin sonuçlarını iyileştirip iyileştirmediğini ve uygunsuz antibiyotik kullanımını azaltıp azaltmadığını göstermek.
- Akut viral rinosinüzitte C vitamini, aşular, probiyotikler, Ekinezya ve çinko dahil olmak üzere profilaktik ilaçlarla ilgili başka randomize kontrollü çalışmalar (RKÇ'ler).
- Akut rinosinüzit için maksiller ponksiyon şu anda sadece sınırlı sayıda ülkede uygulanmaktadır çünkü etkili olduğunu kanıtlayacak hiçbir kanıt yoktur. Bu nedenle, bu ülkelerdeki klinisyenler, ponksiyonun akut fazda ağrıyı azaltıp azaltmadığını değerlendirmek için çalışmalar yapmaya teşvik edilmelidir.
- ARS'nin klinik ve ekonomik sonuçlarının hangi sağlık profesyonellerinin (örneğin rinologlar, KBB uzmanları, pratisyen hekimler, eczacılar?) hastaları tedavi ettiğine göre farklılık gösterip göstermediğini göstermek.
- ARS'deki komplikasyonların gerçek insidansı hakkında geniş epidemiyolojik veri toplama, birinci basamak hekimlerinin komplikasyonların saptanması ve/veya önlenmesindeki rolünün ve ARS komplikasyonlarının tıbbi bakıma erişimle ilişkili olup olmadığı belirlenmesi.
- Viral ÜSYE'de tedavilerin erken kullanımının, özellikle tekrarlayan ARS'isi olanlarda veya komplikasyon riski taşıyanlarda bakteriyel ARS'yi önleyip önlemediğini belirlemek.
- Akut komplikasyonların önlenmesinde antibiyotiklerin rolü üzerine geniş bir prospektif çalışma.
- Çocuklarda küçük boyutlu apselerde (orbital ve intrakranial) intravenöz antibiyotik ve drenajı karşılaştıran randomize bir çalışma.
- ABRS komplikasyonlarının tedavisinde endoskopik ve açık cerrahinin karşılaştırıldığı çok merkezli çalışmalar yürütmek.

#### 11.5. Epidemiyoloji, predispozan faktörler, patofizyoloji ve KRS tanısı

##### 11.5.1. Epidemiyoloji

- Tedavi edilmemiş KRS'nin doğal seyrini ve yaşın hastalık üzerindeki etkisini değerlendiren çalışmalar.
- Hastalık süreci ile ilgili epidemiyolojik çalışmalar [nazal polipli veya polipsiz kronik rinosinüzit (NP'li/NP'siz KRS), astım, N-ERD], prevalans ve bertaraf eden faktörler, yeterli verinin olmadığı ülkelerdeki etkilenimler, Uzakdoğu, Afrika, Güney Amerika gibi, ve düşük, orta ve yüksek gelire sahip ülkelerin karşılaştırılması.
- KRS etkileri ile ilgili iyi bir epidemiyolojik veri tabanı oluşturmak ve global olarak uygulanabilecek aynı anketi geliştirmek için dünyanın dört bir yanındaki kurumlarla bilgi ağı oluşturmak.
- Eğer varsa, NP'li KRS gelişme riskini arttıran çocukluk çağı olayları olup olmadığını ortaya koymak.
- Sigara içmenin kronik rinosinüzit (KRS) riskini nasıl arttırdığını ve sigarayı bırakma ile riskin azaltılıp azaltılmadığını kanıtlamak.
- Alerjik rinitin tanınmasının ve uygun şekilde tedavi edilmesinin NP'siz KRS ve NP'li KRS insidansını azaltıp azaltmadığını göstermek.
- Gastroözafajial reflü hastalığının kronik rinosinüzitteki rolünü değerlendirmek.
- Hava kirliliği ve iklim değişikliğinin kronik rinosinüzit hastalığı sürecindeki rolünü araştırmak.
- KRS'de obezite dahil beslenmenin etkilerini araştırmak.

##### 11.5.2.1. NP'siz KRS ve NP'li KRS nin genetik ve epigenetiği.

- Gelişen teknolojiyi kullanarak genetiğin rolü.
- KRS'ye öncül olabilen gen ekspresyonunu değiştiren çevresel faktörleri anlamak, hastalığa sebep olan, alevlendiren veya hastalığı modifiye edici ajanları tanınamızı sağlayarak karşılığında bize genetik predispozisyona ve ters epigenetik predispozisyon sağlayabilecek davranım değişiklikleri veya karşı koyabilecek tedavileri tanımak.
- Üst solunum yolu hastalıklarının epigenetik düzenlemesini anlamak.

##### 11.5.2.2. Kronik rinosinüzitin (KRS) inflamatuvar mekanizmaları

- "Hipotezsiz" küme analizlerine dayalı olarak fenotiplerin / endotiplerin KRS sınıflandırmasını geliştirmek.
- TGF-β ve ilgili moleküllerin, remodeling sürecindeki regülasyonunu anlamak.
- Nazal polip hastalığında T regülatuar hücre eksikliğinin ve T efektör hücrelerin rolünü anlamak.
- KRS'de dendritik hücrelerin rolünü anlamak.
- ILC'nin rolü ve epitelial bariyer ile ilgili bilgilerimizi artırmak.
- İnflamasyon ve remodeling arasındaki ilişkiyi anlamak.
- Mikrobiyomun inflamasyon üzerindeki etkisini anlamak.

Bakteriyel, fungal veya diğer mikrobiyal kolonizasyon/ enfeksiyonun etkisi hakkında, bu tür etkinin net bir tanımıyla daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır ve araştırma için bazı standart metodolojilere ihtiyacımız vardır. Örneğin, PCR gibi minimum saptanamayan kolonizasyon belirleme metotları veya moleküler kültür teknikleri veya koloni yapana karşı zor saptanabilir immün tepki dikkate alınmalı mı ve eğer öyleyse, ne zaman?

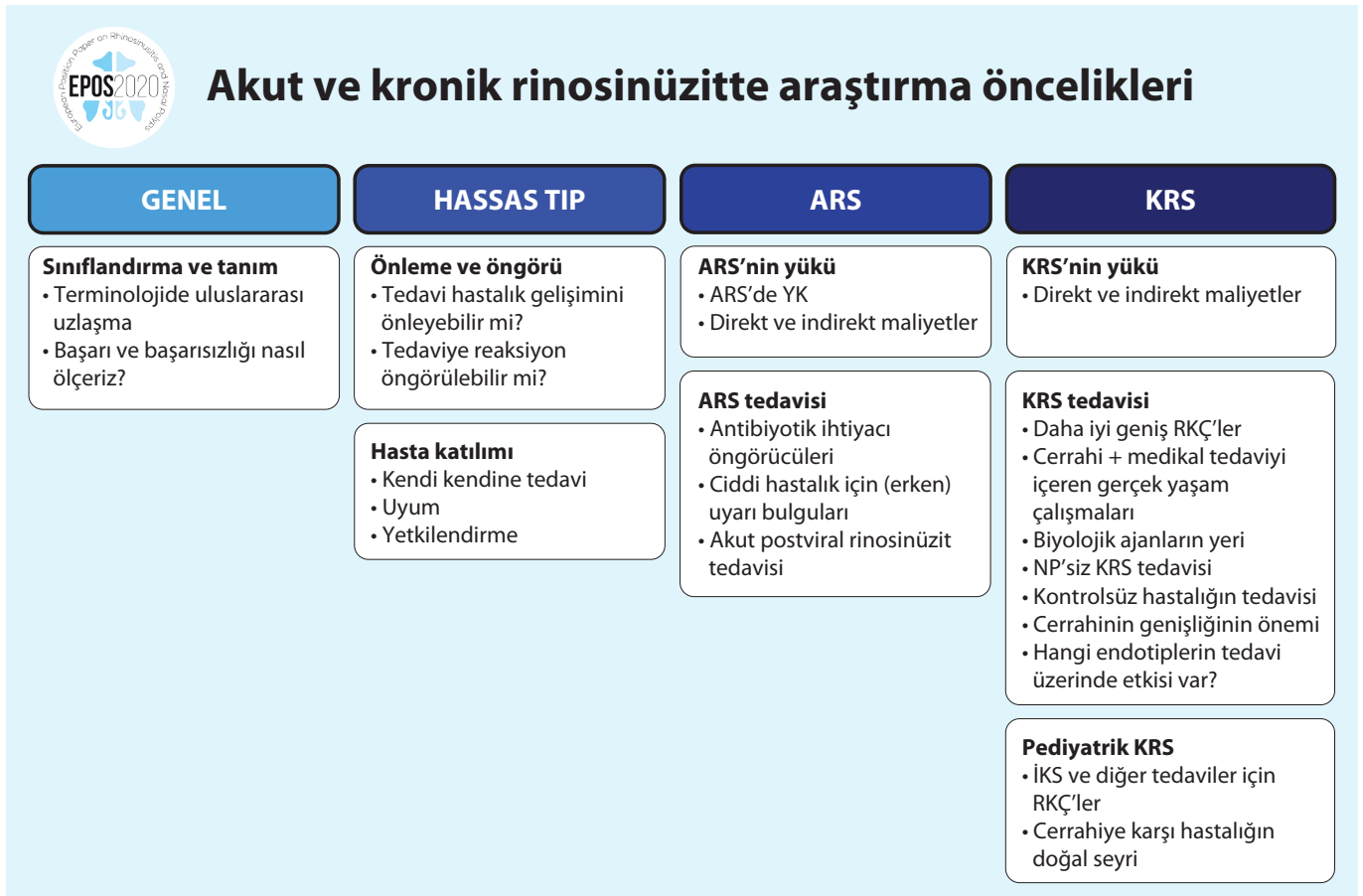
- Eğer enfeksiyon, invazyon ile olduğu kadar mikro organizmaya immün yanıt ile de karakterize ise, bu invazyonun hem lokal hem sistemik seviyede nasıl kurulduğunu tanımlamak.
- Lokal anatomik immün yanıtta hava akımı ve çevresel maruziyet ile ilişkili olmayan varyasyonlar bulunmaktadır. Örneğin, septum veya alt konkanın mukozal tepkisinden farklı olup olmadığı açısından, etmoid / orta me'a'nın bağışıklık tepkisindeki varyasyonlara yönelik araştırmalara ihtiyaç vardır.
- Dolayısıyla, KRS'de yenilikçi deneysel modellere ihtiyaç vardır. Şu anda yürütülen insan araştırmalarının neredeyse tamamı hastalık tespit edilmiş hastalar ve hasta olmayan kontrol grupları ile gerçekleştirilmektedir. Bu, KRS patofizyolojisine ve sonraki tedavilere özgün şekilde katkıda bulunanları belirlemede faydalı olsa da, hastalığın gerçek nedenini belirlemez. Halihazırda mevcut hayvan modelleri, ya alerjik modeller ya da yapay olarak bir inflamatuvar yanıt oluşturan ve yine hastalığın nedenine cevap vermeyen genetik olarak manipüle edilmiş hayvanlardır.

- Dünyanın batısındaki NP'li KRS hastaları ile dünyanın herhangi bir yerindeki hastalar arasındaki farklar. Epitelial bariyerde Th2'ye doğru kaymaya aracılık eden anahtar sitokinler nelerdir: TSLP mi, IL-25 mi, IL-33 mü? Anahtar efektör hücrelerin tanınması: mast hücreleri mi, eozinofiller mi, nötrofiller mi?
- Endotipleme ve fenotipleme için, sinus inflamasyonunu ölçmede kullanılan minimal kriterleri tanımlama, ör: örnekleme prosedürleri ve veri ifadelerinin standardize olması, meta-analiz yapılabilmesine olanak sağlar (ml, doku mg'ı veya protein içeriği başına sitokin ng)
- Osteitlerin doğal gidişi üzerine uzun süreli bir çalışma.
- KRS'nin akut alevlenmesi patogeneziindeki virüsler ve mikrobiyal disbiyozun rolü.
- 'Alerjik' fungal rinosinüzit ve N-ERD patogenezi anlamak.

### 11.5.3. Tanı ve ayırıcı tanı

- Birinci basamakta NP'siz KRS ve NP'li KRS'nin farklı semptom ve bulgularının göreceli sıklığı ve prognostik önemini belirlemek.
- Direkt veya indirekt olarak KRS'nin (şiddet vb.) mental sağlıkla korelasyonu.
- Bir mukus örneğinin ne zaman sinüziti gösterdiğini belirlemek, sonra KRS alt tiplerine yol açan kriterleri ve kişiselleştirilmiş tedavi kriterlerini belirlemek.

Şekil 11.1. Akut ve kronik rinosinüzitte araştırma öncelikleri.



- KBB dışı kontrol gruplarına dahil edilme kriterleri.
- Subjektif hastalık şiddeti puanlarında depresyon, strese maruziyet ve anksiyete gibi psikolojik problemlerin etkilerini araştırmak, nonalerjik rinitte rol oynayabilen ve rinosinüzit skorları üzerine etkisi olabilen kronik yorgunluk, post-travmatik stres bozukluğu, nörolojik hiposmi ve diğer nöral kökenli bozuklukların etkilerini tanımlamak.
- Yüz ağrısı, baş ağrısı, koku bozuklukları ve hipersekresyonun nöral yönlerini dikkate almak ve yüz ağrısının tanı ve ayırıcı tanısı için daha iyi araçlar araştırmak.
- KRS, alerjik rinit, nonalerjik riniti ayırt eden semptom prevalansı ve şiddetini değerlendiren karşılaştırmalı çalışmalar.
- Mukozal kalınlaşmanın derecesi ve paterni, etkilenen sinüs sayısı ve ostiomeatal kompleksin durumu gibi hangi değişikliklerin KRS ile klinik olarak ilişkili olduğunu belirlemek için sinüs bilgisayarlı tomografi (BT) üzerinde yapılan çalışmalar.
- Olfaktör bozuklukların varlığını belirlemek için objektif koku testi geliştirilmesi.
- Retronazal koku alma için piyasada bulunabilen güvenilir bir test geliştirilmesi.
- Eozinofil sayısı / yüksek büyüme alanı için uluslararası kabul görmüş bir değeri belirlemek için doku eozinofilisi üzerine çalışmalar.
- Özel histopatolojik ve serolojik inflamasyon belirteçlerinin prognoz göstergeleri veya kişiye özel tedavi hedefleri olarak rollerini belirlemek için yapılan çalışmalar.
- KRS'de mikrobiyal örnekleme rolü ve metodolojisi üzerine çalışmalar.

## 11.6. Erişkinlerde kronik rinosinüzit tedavisi

- NP'li KRS ve NP'siz KRS'deki farklı semptom ve bulguların nispi sıklığının topikal steroidler ve antibiyotikler gibi farklı tedavilerle farklı bir yanıtı tahmin edip etmediğini göstermek.
- Tedaviye başlamadan önce (cerrahi, steroid veya biyolojik) optimum biyobelirteci belirleme ile ilgili çalışmalar.
- Yaşam tarzı faktörlerine göre tedavi önerilerinin araştırılması.
- Sonuçları optimize etmek ve ikinci basamağa sevk oranlarını azaltmak için mesleki eğitimin geliştirilmesi ve kanıta dayalı kılavuzların etkin bir şekilde yaygınlaştırılması.
- KRS'de cerrahi ve tedavisiz izlemin farklı fenotiplerde karşılaştırıldığı, hastalığın doğal seyrinin ortaya koyulduğu çok merkezli RKÇ'ler.
- Belirgin osteiti olan KRS'li hastalarda farklı tedavi seçeneklerini karşılaştıran randomize bir çalışma.
- Veri açısından kontrol kavramı için kriterleri test etmek.

### 11.6.1. Medikal tedavi

- Hastalığın endotiplerine göre teröpatik yaklaşımlar geliştirmek.
- Yeterli bir tıbbi tedavi denemesini neyin oluşturduğuna (hem terapötik sınıflar, uygulama biçimleri hem de süre açısından),

hastanın tedaviye uyumunun önemi ve bu yaklaşımın başarısızlığının nasıl belirleneceğine ilişkin çalışmalar.

- Özellikle KRS'ni akut alevlenmesinde ilaçlarla ilgili çalışmalar, özellikle KRS'nin akut alevlenmelerinde kısa süreli antibiyotik kullanımını değerlendirmek için geniş, yüksek kaliteli çalışmalar.
- KRS'de topikal antibiyotikler ile ilgili kaliteli RKÇ'ler.
- Topikal intranasal kortikosteroidlerin farklı uygulama yöntemleri, doz ve sürelerini karşılaştıran RKÇ'ler.
- NP'li KRS'de oral steroid tedavisinin cerrahi ile uzun dönemle karşılaştırıldığı RKÇ.
- NP'li KRS'de oral kortikosteroidlerin olfaktör fonksiyonlar üzerine etkisi ile ilgili RKÇ.
- Bazı KRS vakalarında kortikosteroid yanıtızlığın ör: koku, YK, vb. nedeninin araştırılması.
- Steroid salan stentlerin etkinliği ve güvenilirliği ile ilgili uzun dönemli, geniş serili çalışmalar.
- Her bir KRS alt tipi hakkında hangi hastanın uzun dönem antibiyotik tedavisinden, daha spesifik olmak gerekirse makrolid antibiyotik tedavisinden fayda görebileceğini belirleyen ileri çalışmalar. İmmün modülasyon için daha iyi lokal terapiler aramak.
- NP'siz KRS'li hastalarda antihistaminiklerin etkisini değerlendiren çalışmalar.
- Nazal kortikosteroid tedavisinden fayda görmeyen NP'li KRS hastaları için montelukastin etkisini araştıran çalışmalar.
- Büyük hacimli tuzlu su irrigasyonunun nazal spreyden daha etkin olup olmadığı ile ilgili çalışmalar.
- Topikal lizin aspirin ile aspirin desensitizasyonunu değerlendiren RKÇ'ler.
- KRS'de probiyotiklerin etkisini değerlendiren RKÇ'ler.
- Lokal furosemid ve lokal verapamilin etkinliğini değerlendirmek ve uygun hasta seçimi ile ilgili ileri plasebo kontrollü çalışmalar.
- Bakteriyel lizatlar için uygun hasta seçimi olan ve sonuçların değerlendirildiği daha uzun süreli, geniş serili çalışmalar.
- N-ERD hastalarında aspirin desensitizasyonunun mu, biyolojiklerin mi daha etkili olduğunu belirlemek.
- Bütün biyolojik ajanlar için daha geniş hasta sayıları ve daha uzun takip süreli çalışmalar.
- Biyolojik tedavi gören hastaların kayıtlarını oluşturur.
- Biyolojik tedavi hayat boyu devam etmeli midir?
- Biyolojik ajanlarla tedavi için yaşa dayalı bir kayma var mı?
- Oto-immünitenin etkisi?
- Tip 1 KRS hastalarını incelemek.
- Farklı biyolojik ajanlar arasında nasıl seçim yapılır?
- Kombine tedavi ve biyolojik ajanlar arasında seçim nasıl yapılmalıdır?

### 11.6.2. Cerrahi tedavi

- Cerrahi prosedürlerin tanımları hakkında fikir birliğine varmak için çalışmalar.
- Endoskopik sinus cerrahisine (ESC) en iyi yanıt verdiği düşünülen KRS endotiplerinin karakteristik özelliklerinin belirlenmesi.
- Preoperatif medikasyonun cerrahi sahaya olan pozitif etkisini ve preoperatif antibiyotik ve oral steroidlerin etkisini gösteren çalışmalar.
- Kanamayı azaltan ve cerrahi sahada görüşü optimize eden en iyi lokal anestezi ve vazokonstriksiyon rejimini gösteren çalışmalar.
- Cerrahi endikasyonlarının standardizasyonunu belirleyen çalışmalar/ Delphi konsensüsü.
- Medikal ve cerrahi tedaviyi karşılaştıran RKÇ'ler
- Astım ve uyku bozuklukları gelişiminde cerrahinin etkisi üzerine ileri çalışmalar.
- ESC endikasyon ve zamanlaması hastalığın seyrini değiştirip değiştirmediğini gösteren çalışmalar.
- ESC'de minimal ve geniş cerrahinin RKÇ'ler ile karşılaştırılması.
- Ek cerrahiler hakkında RKÇ'lerden kanıtlar- muhtemelen farklı merkezleri karşılaştıran pragmatik çalışmalar.
- ABD dışında, daha yüksek hasta yükü olan ülkelerde balon sinoplasti için RKÇ'ler.
- İlaç salın stentlerin etkinliği, güvenliği ve ekonomik faydaları üzerine uzun dönem veriler.
- Postoperatif debride edilen ve edilmeyen ESC vakalarının uzun dönemli takibi.
- İlerledikçe, transnazal robotik cerrahi kullanımı üzerine çalışmalar.
- Antimikrobiyal fotodinamik tedavi gibi yeni girişimler üzerine RKÇ'ler.
- Optimal peri-operatif medikal tedavi ve tampon kullanımı ile ilgili RKÇ'ler.
- Komplikasyonlar, revizyon oranları, mukosel oluşumlarını da içeren ESC sonuçlarının çok merkezli veri havuzlarında toplanması.
- Geniş cerrahi ile sınırlı (kötü?) cerrahi karşılaştıran veriler- Elimizde "kötü" cerrahi eşittir kötü sonuç olduğunu gösteren bir kanıt yoktur.
- Revizyon cerrahisinin ne zaman yapılacağını belirlemek, amaç ve kapsamını tanımlamak.
- Endoskopik sinus cerrahisi sonrası postoperatif kısa süreli antibiyotikler, oral ve topikal kortikosteroidler, tuzlu su irrigasyonu faydalı mıdır sorusuna cevap vermeyi hedefleyen büyük ölçekli RKÇ'ler.
- Eğitim: arttırılmış gerçeklik, yapay zeka ve en son görüntüleme rehberleri gibi yeni teknolojiler hakkında çalışmalar.

### 11.7. Pedyatrik kronik rinosinüzit

- Çocuklarda KRS prevalansı ile ilgili popülasyon çalışmaları.

- Pedyatrik KRS'de gen mutasyonları ile ilgili ileri çalışmalar.
- Pedyatrik KRS gelişmesine viral enfeksiyonun katkısı.
- Çocuklarda KRS patogeneğinde alerjik hastalıkların önemi.
- Çocuklarda KRS ve astım ilişkisi.
- KRS'de patojen bakteriler için depo ya da obstruksiyon kaynağı olarak adenoidin rolü.
- Pedyatrik KRS'de inflamatuvar mekanizmaların rolünü iyi organize edilmiş çok merkezli ortak çalışmalar ile cerrahi esnasında alınan dokuların detaylı bir şekilde gözden geçirilmesi sonucu endotipleme ile ortaya koymak.
- Kronik burun şikayeti olan çocuklarda kronik adenoiditin rolünü kronik rinosinüzitten ayırt etmek için klinik araştırmalar bağlamında araçlar/testler geliştirmek.
- Kronik nazal semptomları olan çocuklarda CT anormallikleri ile ilişkisini belirlemek.
- Çocuklarda koku testi uygulama ve raporlamalarını geliştirmek.
- Pedyatrik popülasyonda neyin 'kontrollü yanıt' oluşturduğuna dair tanımlamalar yapmak.
- KRS'li çocuklarda intranasal steroidlerin kullanımı ile ilgili çalışmalar.
- KRS'li çocuklarda uzun ve kısa dönem oral antibiyotik kullanımını değerlendirme ile ilgili randomize kontrollü çalışmalar.
- Çocuklarda GERH'in rolü ve tedaviye etkisi ile ilgili daha iyi çalışmalar.
- KRS'de çocuklar için en uygun cerrahi prosedürleri araştırma ihtiyacı gereklidir. BT'de hastalığın ciddiyetinin ve semptom anketinin ameliyat öncesi eşleştirileceği ve aşağıdaki müdahalelerin karşılaştırılacağı prospektif, randomize, çok merkezli çalışmalar yapılmalıdır: sadece adenoidektomi, adenoidektomi ve yıkama, balon maksiller sinuplastinin eşlik ettiği adenoidektomi ve yıkama, endoskopik sinus cerrahisi. Bu çalışmaya sadece medikal tedaviyi içeren bir grup da dahil edilmelidir.

### 11.8. Kronik rinosinüziti olan hastalarda eşlik eden hastalıklar

#### 11.8.1. Alerjinin rolü ve kronik sinüzit

- Alerjik rinit tedavisinin yerleşik KRS'nin sonucu üzerindeki etkinliği veya daha sonra KRS gelişme riskini değerlendirmeye yönelik çalışmalar.

#### 11.8.2. İmmün yetmezlikler

- KRS için predispozan bir faktör olarak genel popülasyonda IgG alt sınıf eksikliğinin gerçek insidansını ve önemini belirleyen büyük ölçekli çalışmalar.

#### 11.8.3. Astım dahil alt havayolu hastalıkları

- Nemlendirme ve ısı değişimi dahil olmak üzere burnun temel fizyolojisi ve solunum fonksiyonuna etkisi hakkında araştırma yapmak.

- KRS tedavisinin komorbid alt solunum yolları hastalığının sonuçlarını etkileyip etkilemediğini belirlemek [ör. astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH)].
- NP'li KRS ve eşlik eden astımda cerrahinin ve tıbbi tedavinin alt solunum yolları (akciğer fonksiyonu/YK/semptomlar) üzerindeki etkilerini inceleyen başka RKÇ'ler yapmak.
- Önleyici stratejilerin uygulanmasına izin vererek, KRS hastalarında astım gelişimi için öngörücü faktörleri belirlemek.
- N-ERD'de hastalığın doğal seyrini ve mekanizmalarını, üst solunum yolunun alt solunum yolu inflamasyonu üzerindeki etkisini ve bunun tersini anlamak.
- KRS ve astım/KOAH gelişimi ile ilgili olarak mikrobiyomun katılımı ve mikrobiyota bağımsızlık tepkilerinin daha fazla araştırılması.
- Nazal ve bronşiyal hiperreaktivitenin tedavisi için araçları ve terapötik seçenekleri daha iyi anlayarak, KRS ve astım/KOAH'ta yer alan nörojenik yolu incelemek.
- KRS ve astım/KOAH hastalarının sonuçlarında üst ve alt hava yolu inflamasyonunun taranması için ilgililiği ve en iyi yöntemi çalışmak.
- E-sağlık araçları aracılığıyla kişiselleştirilmiş takip ve hasta eğitiminin etkisini vurgulayan, KRS ve astım/KOAH'lı hastalarda erken tanı ve daha iyi tedavi sonuçları sağlayan çalışmalar.

#### 11.8.4. Kistik fibrozis

- Sinonazal hastalığın derecesi ve kistik fibrosis (KF) genotipi korelasyonu ile ilgili bir çalışma.
- KRS ve heterozigot KF hastalar arasındaki ilişkiyi açıklayan bir çalışma.
- Bu hastalıkta BT evreleme sistemlerinden en uygun olanı belirleyen çalışma.
- KF'de sinüs cerrahisinin genişliğinin önemli olup olmadığını tartışan bir çalışma.

#### 11.8.5. Primer siliyer diskinezi

- Primer siliyer diskinezinin (PSD) kesin insidansı ve prevalansını belirlemek için bir çalışma.
- Primer siliyer diskinezli popülasyonda ARS prevalansını ortaya koymak, PSD tanılı ARS hastalarında agresif tedavinin rekürrensi, KRS gelişimini veya PSD ilişkili bronşiektatik akciğer hastalığını önleyip önlemediğini belirlemek.
- Randomize kontrollü çalışmaların cerrahi ve ek tedavinin etkilerini tarif etmesine ihtiyaç vardır.

#### 11.8.6. Fungal rinosinüzit

- Alerjik fungal rinosinüzit (AFRS) için yatkınlığa neden olan faktörlerin daha detaylı çalışılmasına ihtiyaç vardır.
- AFRS'de oral ve topikal kortikosteroidlerin süre ve dozajları ile ilgili geniş RKÇ'ler.
- AFRS'de immünoterapi ve oral/topikal antifungallerin rolünü dikkate alan bir RKÇ.

#### 11.8.7. Vaskülit, granülatöz hastalık

- Polianjitli granülatözis (GPA) ve polianjitli eozinofilik granülatözis (EGPA) sınırlı rinolojik vakalarında antinötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) kullanımının değerlendirilmesi için geniş bir prospektif çalışma.
- Vaskülitte kullanılan topikal medikasyonlar için bir çalışma.
- Sınırlı GPA'da en iyi tedavi nedir?

#### 11.9. Hasta katılımı, öngörü, hassas tıp ve uygulama

- KRS kontrolünün değerlendirilmesi için mevcut araçların rutin uygulamasında ve yorumlanmasında birlik sağlamak.
- Daha önceki raporlarda gösterilen, ameliyat sonrası kontrolsüz hastaların yüksek yüzdesini doğrulamak için büyük ölçekli çalışmalar.
- EPOS kriterlerinin tedaviye yanıtını daha iyi değerlendirmek için ameliyat öncesi ve sonrası EPOS kontrol kriterlerini uzun takip ile karşılaştıran prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.
- Hastalık kontrolü açısından (EPOS kriterlerine göre) erkek –kadın, primer-revizyon fonksiyonel sinüs cerrahisi (FESC) geçirme, nazal polipli veya polipsiz gibi farklı fenotipler, alerjik rinit, astım, N-ERD ve endotiplerde farkları keşfetmek ve öngörülen hastalarda kontrolsüz hastalık riskini inflamatuvar paternlere dayanarak öngörebilmek.
- Hasta katılımı, uyum ve kendi kendine tedavi üzerine ileri çalışmalar gereklidir.

#### 11.10. Rinosinüzite eczacı bakış açısı

- Akut bakteriyel rinosinüziti öngörmek için en iyi yolu belirlemek.
- Hastalar için eğitim ve bilgi materyallerinin sağlanmasının ARS sonuçlarını iyileştirip iyileştirmediğini ve zorunlu olmayan antibiyotik kullanımını azaltıp azaltmadığını göstermek.
- Profesyonel eğitim ve kanıta dayalı rehberlerin eczacılara etkin dağıtımının ARS sonuçlarını iyileştirip, uygunsuz antibiyotik kullanımını azaltıp azaltmadığını ortaya koymak.

#### 11.11. Genel ilkeler

- Kılavuz ilkelerinin uygulanması üzerine araştırmalar.
- Disiplinler arası işbirliği gereklidir.
- AR ve KRS'deki müdahalelerin etkinlik ve güvenilirliğini daha iyi anlamak açısından pozitif olduğu kadar negatif çalışmaların da yayınlanması teşvik edilmelidir.
- Gerçek hayattan, geniş rakamlı hasta serilerini değerlendiren nicelik araştırmaları teşvik edilmelidir.
- Veri toplama için sağlık bilgi teknolojisi uygulamaları, gerçek zamanlı analizler, klinik ve eğitim için karar verme destek sistemleri: tüm hastalar, araştırmacılar, klinisyenler, yöneticiler ve politikacılar için de sağlanmalıdır.
- Yeni adaylar için biyo-ışaretleyici madenciliği ve hızlı doğrulama konusunda biyobankalar kurulması.

## 12. EPOS 2020'de kullanılan yöntemler

### 12.1 Giriş

Akut ve kronik rinosinüziti olan hastalar, hastalıklarının mümkün olan en iyi tedavisini hak ederler. Bir sonraki Rinosinüzit ve Nazal Polipler Üzerine Avrupa Durum Raporu'nda amacımız; hastaları, toplum üyelerini, klinisyenleri ve halk sağlığı ile ilgilinen ve sağlık düzenleyici yetkilileri rinosinüzit yönetimi konusunda daha iyi bilgilendirilmiş bir şekilde karar vermeye teşvik etmektir.

Rinosinüzit ve Nazal Polipler Üzerine Avrupa Durum Raporu (EPOS 2020), rinosinüzit hakkında, alanında uzman kişilerinden oluşan uluslararası bir grup tarafından hazırlanan EPOS kılavuzlarının en yenisidir.

İlk Rinosinüzit ve Nazal Polipler Üzerine Avrupa Durum Raporu (EP<sup>3</sup>OS)<sup>1</sup> 2005'te yayımlanmıştır ve son derece olumlu tepkiler alması ve bu alandaki çalışmaların giderek artması nedeniyle kısa bir süre sonra da EP<sup>3</sup>OS 2007<sup>2,3</sup> yayımlanmıştır.

Kılavuz geliştirme grubuna, konu ile ilgili tüm tıp uzmanları, mikrobiyologlar, aile hekimleri, eczacılar ve hastalar dahil edildi. Dünyanın her yerinden ilgili uzmanlardan oluşan daha geniş bir gruptan da dokümanı incelemesi ve yorumlaması istendi. Yorumlar belgeyi daha da geliştirmek için kullanıldı.

EPOS 2020'de kullanılan geliştirme stratejisi, çalışmaya başlamadan önce yayımlanmıştır<sup>4</sup> ve kullanılan yöntemlerin ayrıntıları için bu belgeye başvurulabilir. Klinik uygulama kılavuzlarının kalitesinde tutarlılık sağlamayı, kılavuzların geliştirilmesi için metodolojik bir strateji sunmayı ve hangi bilgilerin ne şekilde kılavuzlarda raporlanması gerektiğini netleştirmeyi amaçlayan bir araç olan AGREE II sistemi<sup>5</sup> izlenmiştir. Özet olarak, EPOS 2020 kılavuzu ARS (viral/soğuk algınlığı, postviral, bakteriyel) ve tüm KRS çeşitlerine sahip erişkin ve pediyatrik hasta popülasyonunda kullanılacaktır. EPOS yönlendirme grubu, EPOS'un önceki versiyonlarında yapılan tanımların ve sınıflandırmaların hala uygun ve açık olup olmadığını gözden geçirmiştir. ARS'nin, EPOS 2012'de önerilen sınıflandırması akut viral rinosinüzit (soğuk algınlığı, akut post viral rinosinüzit) ve akut bakteriyel rinosinüzitin (ABRS) uygun olduğu düşünülmüştür ve şimdi bölüm 4'ün tamamı kanıtları değerlendirmek için bu sınıflandırmayı kullanmaktadır.

KRS'nin farklı fenotipleri ve endotipleri hakkında geçtiğimiz on yıl içinde geliştirilen yeni görüşlere dayanarak, fenotipik sınıflamadan NP'li KRS ve CRSsNP'ye geçmeye ve anatomik yönleri ve hastalığın endotipini kullanan yeni bir sınıflandırma önerilmesine karar verildi. Bu yeni sınıflandırmanın yakın gelecekte tedavileri tartışmak için daha uygun olacağını düşünüyoruz.

Kanıtları aramak, randomize kontrollü çalışmalarla (RKÇ) "Gerçek Dünya Deneyimi? (RWE)" – gözleme dayalı çalışmalar (cerrahi) / gerçek yaşam çalışmalarını birleştirmek, ve klinik çalışmalardan

elde edilen sonuçları birleştirerek sistematik derlemelerin meta-analizini kullanmak için kanıta dayalı tıp metodolojilerini kullandık. Çoğu cerrahi kanıt gözlemsel çalışmalara dayanmaktadır ve son araştırmalar randomize olmayan çalışmaları dahil etmek için bazı gerekçeler göstermektedir.<sup>6,7</sup> Belgenin bazı bölümleri, literatürün sistematik analizine katkıda bulunmamıştır (örneğin patofizyoloji bölümü). Bu (alt) bölümlerde kullanılan araştırmalar belirtilmiştir. Mevcut literatürle pek çok soru cevaplanamamıştır. Bu nedenle, Delphi denemeleri, erişkin ve pediyatrik rinosinüzitlerde tanı, akut rinosinüzitin kesin tedavisi, KRS' de uygun medikal ve cerrahi tedavi (ve kullanılan cerrahi teknik) konularını kapsayan (ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere) alanlarda bilirkişilerin ortak görüşüne ulaşmak için KBB uzmanlarına yönelik olarak yapılmıştır. İki tam yeni bölüm, hasta katılımı, hastalığın önlenmesi ve eczacılığın hastalığın yönetimindeki rolü üzerine odaklanmaktadır.

### 12.2. RKÇ'leri bulmak için arama yöntemleri

#### 12.2.1 Özet seçimi

Bir bilgi teknolojileri uzmanı (J.L.), Cochrane Central Register of controlled Trials (CENTRAL), OVID MEDLINE ve OVID EMBASE'de MeSH-terimleri (Medical Subject Headings – Tıbbi Konu Başlıkları) gibi kontrollü terimleri ve nazal polip, kartagener sendromu, adenoid hipertrofisi, soğuk algınlığı ve ÜSYE'yi içeren akut ve kronik rinosinüzit ile ilgili olan anahtar kelimeleri kullanarak elektronik bir arama gerçekleştirdi. MEDLINE ve EMBASE'te yapılan aramada, RKÇ'leri belirlemek için metodolojik bir arama filtresi de kullanıldı. Dil, tarih veya başka bir sınırlama kullanılmadı. Tespit edilen kayıtlar EndNote'a yüklendi ve duplikasyonlar çıkarıldı. ARS ve KRS için yapılan tüm arama stratejileri bu bölümün sonunda gösterilmiştir. Arama 18/02/2019 tarihinde yapılmıştır. Hastalığın yönetimi ile ilgili bölümler için sadece RKÇ ve sistematik derlemelerin (SD) değerlendirmesine karar verildi. Referanslar (20.524 tedavi ve 3.840 teşhis) Rayyan'a (<https://rayyan.qcri.org>) aktarıldı ve iki bağımsız hakem özetlere göre makaleleri seçti. Seçilip seçilmeyeceği konusunda karar verilemeyen makaleler tartışıldı. SD'de bulunan ve 2019'da yeni yayımlanan ilgili makaleler de ilave olarak yazma işlemi sırasında eklendi. Süreç, tam metinleri değerlendirilen 2.214 makale ile sonuçlandı. Tüm SD'lerin ek referansları incelendi ve belgede 156 SD'ye atıf yapıldı. Sonuç olarak, 26 SD (soğuk algınlığı hakkında) (aşağıya bakınız) ve 294 RKÇ, ağırlıklı olarak bölüm 4, 6 ve 7'de anlatılan tedavi analizleri için kullanılmıştır. Belgenin tamamında toplam 3.182 referans kullanılmıştır, Özet seçimi sırasında dahil edilen /dışlanan ve tartışılması gereken çalışmalar şunlardır:

- Yaşa göre alt popülasyonlarda soğuk algınlığı önleme çalışmaları (yaşlılar, günlük bakım merkezleri) (dahil edildi)



- Antibiyotiklerin reçete edilmesindeki davranış değişiklikleri üzerine çalışmalar (dahil edildi)
- Sinüs cerrahisinde yara iyileşmesi üzerine çalışmalar (dahil edildi)
- Açık randomize çalışmalar (dışlandı)
- Yaş dışındaki özelliklere (atlet, yüzücü gibi) göre alt popülasyonların ARS'si hakkındaki çalışmalar (dışlandı)
- ARS ile ilgili olmayan ateş (dışlandı)
- ARS'de tepki süresi ve alert olma (dışlandı)
- Boğaz ağrısı (dışlandı)

## 12.2.2. Tam metin seçimi

### 12.2.2.1. Dahil edilen çalışmalar

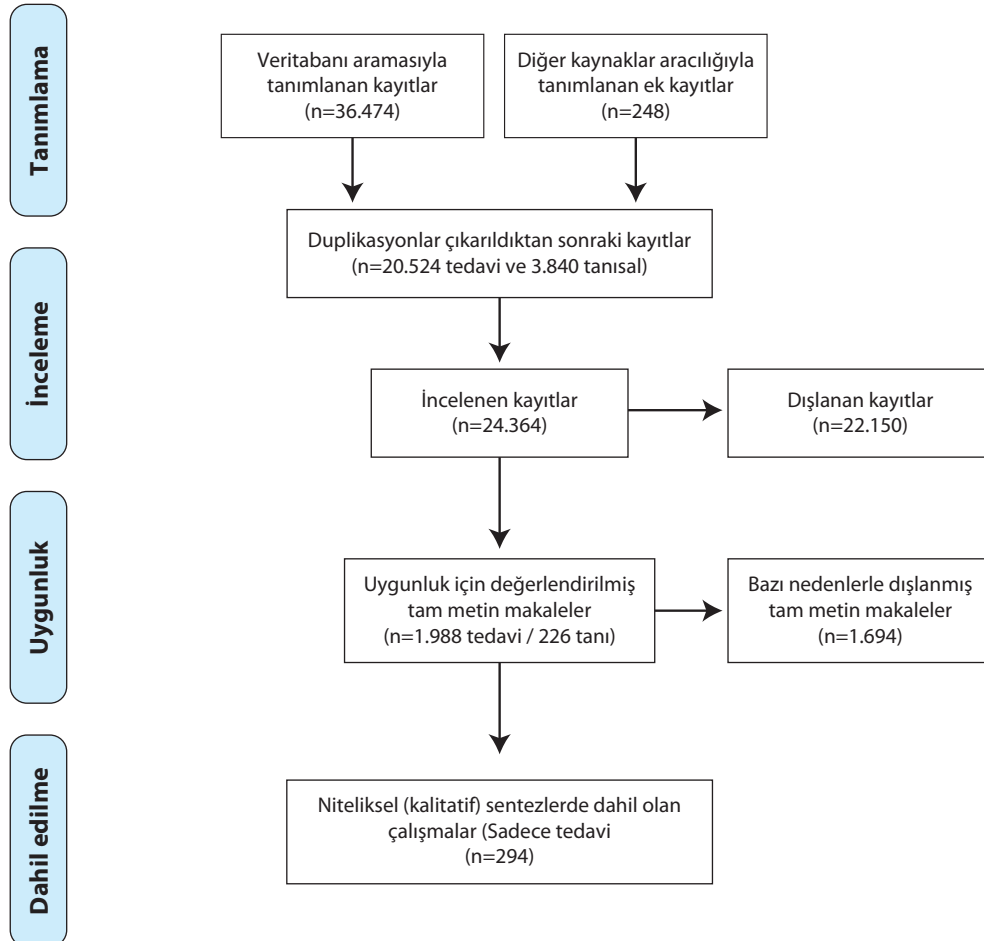
Tam metinlerin değerlendirilmesi aşamasında ÜSYE/soğuk algınlığının tedavisi hakkındaki makalelerin çok sayıda olduğu dikkati çekti. Soğuk algınlığının tedavisi analizimize sadece SD'lerin dahil edilmesi kararlaştırıldı. Bununla birlikte, teşhis ile ilgili tüm makaleler incelemeye dahil edilmiştir.

Yalnızca hakemli makaleler dahil edildi. Makaleler dünya çapındaki uluslararası kütüphanelerden alınmıştır. Bazı makaleler ise yazarlara ulaşılarak temin edildi. Makaleler, makalenin dilini

okuyabilen ve ilgili verileri bulmak için yeterli kanıt dayalı tıp bilgisine sahip gönüllü uzmanlar tarafından orijinal dillerinden çevrildi. Özellikle Çince makalelerde makalenin tam çevirisi yapılmadan önce, genellikle gönüllülerden makalenin bir RKÇ olup olmadığını ve değerlendirilen popülasyonun soruyla ilgili olup olmadığını değerlendirmeleri istenmiştir.

Karışık hasta popülasyonlarını değerlendiren makaleler, ilgili hasta grubu için verilerin (EPOS tarafından tanımlanan ARS veya KRS kriterlerini karşılayan) ayrı olarak raporlanması durumunda dahil edildi. ARS'nin EPOS 2012'de önerilen, viral ARS (soğuk algınlığı), post-viral ARS ve ABRS olarak gruplandırılmasına, daha önceki makalelerin çoğunda açıkça uyulmamıştır. ARS'yi değerlendiren makaleler, hastaların çoğunun EPOS kriterlerini karşılaması durumunda dahil edilmiştir. Örneğin post - viral ARS için üç günden uzun süredir semptomları olan ancak dahil edilme sırasında ortalama semptom süresinin 12 gün olduğunu gösteren bir tablo içeren bir çalışma dahil edildi. Üç günden fazla semptomun olduğu ancak semptom süresinin belirtilmediği bir makale, çalışma dışı bırakıldı. Hastaların %70'inin 10 günden uzun süre semptomları olduğunu gösteren çalışmalar dahil edildi. ABRS'de, EPOS kriterlerini veya ABRS ve radyoloji ve/veya pozitif antral ponksiyon için EPOS kriterlerinin çoğunun bir kombinasyonunu kullanan makaleler dahil edilmiştir.

## PRISMA 2009 Akış Şeması



Etkili ilaç güvenliğini değerlendirmek için mümkünse, KRS dışındaki diğer hastalıklar hakkındaki sistematik derlemeler değerlendirildi.

### 12.2.2.2. Dışlanan çalışmalar

- ARS veya KRS'de etkili olmayan ilaçların karşılaştırılması.
- ARS tedavisinde antibiyotiklerin karşılaştırılması, çünkü ya antibiyotikler etkili değildi (post-viral ARS) ya da yetersiz RKÇ (ABRS) yapıldı.
- Alt hava yollarının tedavisinin değerlendirilmesi.
- İlacın etkinliği gösterilmeden güvenliğini değerlendiren çalışmalar.
- Tek ilaç tedavisinin etkinliği gösterilmeden kombine tedaviye karşı tek ilaç tedavisini değerlendiren çalışmalar.
- Bir plasebo ile veya plasebodan daha etkili olmadığı kanıtlanmış başka bir tedavi ile karşılaştırma yapılmadan iki tedavi seçeneğini değerlendiren çalışmalar.
- Tedavinin yan etkilerinin tedavisini değerlendiren çalışmalar (örneğin NP'li KRS li hastalarda osteoporozun tedavisi).
- Sadece klinik olmayan sonuçların (histoloji) değerlendirildiği tedavi ile ilgili çalışmalar.

### 12.2.3. Kanıtın değerlendirilmesi

Soğuk algınlığı hariç KRS ve ARS'de, yeterli hasta sayısına sahip yeterli RKÇ mevcut olduğunda, diğer kanıtlar öncelikle dahil edilmemiştir. ÇKPKÇ'lerin ölçülebilir olup olmadığı değerlendirildi. Üçten fazla ÇKPKÇ mevcutsa, çalışmaların sonuçları kullanışsız ya da tutarsız olmadıkça başka kanıt aranmadı. Yeterli ÇKPKÇ mevcut olmadığında, kanıtları toplamak için diğer tek kör veya açık RKÇ'ler kullanıldı. Hiçbir RKÇ bulunmadığında, bazen olgu sunumu, kohort çalışmaları, gerçek yaşam çalışmaları ve Delphi turları gibi diğer kanıt formları kullanılmıştır. Çalışmalar sadece grup verileri (örneğin ortalama ve s.d. veya non -parametrik veriler) arasında doğrudan makaleden veya yeniden hesaplamadan sonra değerlendirilebildiğinde dahil edilmiştir. Tedavi sonrası karşılaştırmaları veya bazal değerlerde olan değişiklikleri kabul ettik. Yalnızca gruplar içindeki bazal değerden (gruplar arasında değil) olan değişikliklere ilişkin istatistikler veren makaleler dahil edilemedi. Ancak istatistikler, özellikle gruplar içindeki bazal değer verilerinin kıyaslanmasının raporlandığı ama tedavi sonrası grupların karşılaştırmasının istatistiklerinin raporlanmadığı gibi durumlarda, makalede raporlanan verilere göre tekrar hesaplanabilir. Yeterli RKÇ mevcutsa, meta analiz yapıldı. Meta-analiz yapıldıktan ve ilgili sorular değerlendirildikten sonra yeni makale ortaya çıkmadığında diğerlerinden farklı olarak sistematik derlemeler ve meta-analizler kullanıldı.

Kanıtlar<sup>8</sup> tablosu benimsendi. Mümkün olduğunca GRADE (Önerilerin değerlendirme sınıflandırması, Geliştirilmesi ve Değerlendirilmesi, <http://www.gradeworkinggroup.org/>) kullanılmıştır. Doğrudan hastaya veya popülasyona (maliyetler veya antibiyotiklere direnç gibi) verilen zarar sürekli olarak değerlendirmenin bir parçasıydı. Cerrahide genel olarak RKÇ'ler çok sınırlıydı ve başka kanıtlar bildirildi. Sadece bildirilen kanıtlarda mevcut olan verileri kullandık. Son olarak, tanı ve tedavi bölümleri,

kendi kendine yönetim ve reçetesiz ilaç tedavisinden başlayarak; hastalığın uzman yönetimine birincil ve ikincil tedavi yoluyla entegre tedavi yollarında birleştirilmiştir (bkz. Bölüm 1).

### 12.3. Delphi turları

Son yıllarda kaliteli yayınların sayısında önemli artış olmasına rağmen, halen çok sayıda pratik klinik soru mevcuttur. Bunları ele almanın en iyi yolunun, bir bilirkişi heyetine dayanan sistematik, interaktif bir tahmin yöntemi olarak geliştirilen, yapılandırılmış bir iletişim tekniği olan Delphi uygulaması yapmak olduğu kabul edildi. EPOS 2020 yönlendirme grubu, ilk olarak teşhis konularına yoğunlaşmamız sebebiyle, birkaç anket ve tartışma turu kullanarak değerlendirilecek alanlara öncelik verdi. Son Delphi soruları birkaç parça halinde dağıtıldı ve katılımcılardan cevaplarını 1-9 arasında derecelendirmeleri istendi, burada 1 en az ve 9 en fazlaydı (temel / klinik olarak ilişkili / kabul edilebilir vb.). Sonuçlar incelendiğinde, tüm grubun cevaplarının yüzdesine bağlı olarak aşağıda gösterildiği gibi pozitif, negatif veya belirsiz üç olası sonuç vardı. Sonuçlar EPOS2020'nin ilgili bölümlerine entegre edilmiştir. Amacımız, gelecekte rinosinüzit spektrumunun tamamının klinik yönetiminin farklı alanlarında fikir birliğine ulaşmak için EPOS 2020 ve ERS himayesinde ilerleyen Delphi programı geliştirmektir.

Pozitif cevap  $\geq 70$  Grade 7-9;  $\leq 15$  Grade 1-3

Belirsiz

Negatif cevap  $\geq 70$  Grade 1-3;  $\leq 15$  Grade 7-9

### 12.4 Yaygınlaştırma ve gelecekteki güncellemeler

Alanımızdaki ilgili makale sayısı katlanarak artmaktadır. Bu, EPOS2012'ye kıyasla EPOS2020 sayfa sayısının iki katına çıkmasına neden oldu. Özetin (bölüm 1) yeni bilgiyi yaymak için kullanılacağını umuyoruz. EPOS2020 gibi her şeyi içeren belgelere her şeyi dahil etmek gittikçe zorlaşıyor. EPOS grubu, yıllık olarak daha küçük güncellemelerle en alakalı değişiklikleri yapmayı ve daha önce de belirtildiği gibi, yakın gelecekte RKÇ'lerle cevaplanması zor ilgili klinik sorularda sık sık Delphi turları düzenlemek için bir grup oluşturmayı planlamaktadır.

Bu kılavuz yine dünyadaki birçok ülkede yayılacaktır. Özet (bölüm 1) kısa bir formata sahiptir ve okunması kolaydır. Bir web sitesi ([www.epos2020.com](http://www.epos2020.com)) başlatılmış ve yakın gelecekte hastalar dahil olmak üzere farklı ilgili gruplar için cep rehberleri hazırlanacaktır. İnternet sitesinde farklı ilgililere yönelik eğitim materyalleri de bulunabilir.

## 12.5. Editoryal bağımsızlık

Bu durum raporu, Avrupa Rinoloji Derneği, Rinoloji Dergisi ve Rinoloji Vakfı tarafından finanse edilmiştir. Başka hiçbir finansman kullanılmamıştır. Tüm kılavuz geliştirme üyeleri çıkar çatışmalarını belirtmiştir.

## 12.6. Kullanılan arama stratejilerinin ayrıntıları

### 12.6.1. CORE araması OVID MEDLINE KRS ve ARS 30-01-2019

Tüm yazarlara OVID MEDLINE'da KRS ve ARS için CORE aramaları kullanmalarını öneriyoruz. Yazarlara aramayı uyarlamak ve ilgilenilen konuları eklemek için yerel kütüphanecilerinden yardım almalarını önerdik. MeSH terimleri ve anahtar kelimeler (tw, kf) dahil olmak üzere ek kavramları, dolayısıyla kontrol edilen terimleri aramak için aşağıdaki gibi benzer bir yaklaşım kullanılmasını önerdik.

#### 12.6.1.1.CORE ARS-araması

Veritaban(lar): Ovid MEDLINE (R) ve Epub Ahead of Print, In-Process and Other Non-Indexed Citations and Daily 1946-28 Ocak 2019

Arama Stratejisi: 30-01-2019

#	Aramalar	Sonuçlar
1	exp sinusitis/	19569
2	rhinitis/ or rhinitis, atrophic/ or rhinitis, vasomotor/	13071
3	exp paranasal sinuses/mi or (exp paranasal sinuses/ and (respiratory tract infections/ or chronic disease/))	2604
4	(sinusit* or rhinit* or ozena* or rhinosinusit* or nasosinusit* or pansinusit* or ethmoidit* or sphenoidit*).tw,kf.	46748
5	((inflamm* or microb*) adj5 (rhino* or sinus or sinuses or sinusall)).tw,kf.	2191
6	nasal muc?us.tw,kf.	830
7	(rhinorr*.ti,ot,kf. not (ci.fs. or (CSF or ((leak* or fluid*) and cerebr*) or safet*).ti,ot,kf.)) or (purulent adj3 rhinorr*).tw,kf.	586
8	<b>or/1-7 [ rhinosinusitis both ARS and CRS]</b>	<b>56505</b>
9	common cold/	4131
10	((common or head) adj cold*).tw,kf.	3819
11	coryza.tw,kf.	619
12	((upper adj4 (respiratory or airway) adj2 infection*) or URTI).tw,kf.	8937
13	ARS.tw,kf. and (sinonas* or nasal or naso* or rhin* or ENT).mp.	166
14	<b>or/9-13 [ ARS ]</b>	<b>15102</b>
15	<b>8 or 14 [ ARS (incl. umbrella terms for rhinosinusitis - B) ]</b>	<b>69906</b>
16	exp animals/ not exp humans/	4541167
17	<b>15 not 16 [ ARS in humans ]</b>	<b>66289</b>

Notlar:

1. ARS için temel arama, geniş bir rinosinüzit aramasından (veya / 1-7) ve ARS (veya / 9-13) için spesifik bir aramadan oluşur.
2. Spesifik soru ile ilgili olmayan terimleri atlayabilirsiniz.
3. Genel bölüm belirli bir konu için çok genişse, bu bölümü açıklayarak genel terimleri daraltabilirsiniz. Lemiengre, MB ve ark. (instead of or/1-7 given).

- 1 exp Sinusitis/
- 2 sinusit\*.tw.
- 3 Rhinitis/
- 4 rhinit\*.tw.
- 5 rhinosinusit\*.tw.
- 6 nasosinusit\*.tw.
- 7 ((suppurative or purulent) adj2 (nasal discharge or rhinitis or rhinorrhoea or rhinorrhoea)).tw.8 or/1 7
4. *italik gri terimler* opsiyoneldir. (bu terimler, SD'leri tanımlamayı amaçlayan aramada biraz daha alakalı kaydı bulma ile sonuçlanmamıştır). Örneğin, rinit ile ilgili bulunan ilave kayıtlar genellikle alerjik rinit ile ilgilidir.
5. 16'ncı satır, hayvan çalışmalarını güvenli bir şekilde dışlamak amacıyla yapılan bir arama filtresidir. Birçok hayvan çalışması durumunda, yerine daha geniş bir filtre kullanmak isteyebilirsiniz. (exp animals/ not exp humans/) or animal.jw. or (rodent\* or rabbit\* or mice or mouse or murine or rat or rats or chicken\* or (animal\* adj3 (experiment\* or model\*))).ti. [jw=journal word]

#### 12.6.1.2.CORE KRS-araması

Veritaban(lar): Ovid MEDLINE (R) ve Epub Ahead of Print, In-Process and Other Non-Indexed Citations and Daily 1946 - 28 Ocak 2019

Arama Stratejisi: 30-01-2019

#	Aramalar	Sonuçlar
1	exp sinusitis/	19569
2	rhinitis/ or rhinitis, atrophic/ or rhinitis, vasomotor/	13071
3	exp paranasal sinuses/mi or (exp paranasal sinuses/ and (respiratory tract infections/ or chronic disease/))	2604
4	(sinusit* or rhinit* or ozena* or rhinosinusit* or nasosinusit* or pansinusit* or ethmoidit* or sphenoidit*).tw,kf.	46748
5	((inflamm* or microb*) adj5 (rhino* or sinus or sinuses or sinusall)).tw,kf.	2191
6	nasal muc?us.tw,kf.	830
7	(rhinorr*.ti,ot,kf. not (ci.fs. or (CSF or ((leak* or fluid*) and cerebr*) or safet*).ti,ot,kf.)) or (purulent adj3 rhinorr*).tw,kf.	586
8	<b>or/1-7 [ rhinosinusitis both ARS and CRS]</b>	<b>56505</b>
9	nasal polyps/	6141
10	((nose or nasal or nasi or rhino* or sinus* or sinonasal) adj3 (papilloma* or polyp*)).tw,kf.	7987
11	(rhinopolyp* or CRSwNP*).tw,kf.	822
12	CRSSNP*.tw,kf.	373
13	ECRS.tw,kf. or (CRS.tw,kf. and (sinonas* or nasal or naso* or rhin* or ENT).mp.)	2846
14	(kartagener* syndrom* or primary ciliary dyskinesia*).mp. not (COPD or thoracic or pulmonary disease or bronchiectas*).ti,ot.	1939
15	adenoids/ab or (adenoids/ and hypertrophy/)	963
16	((adenoid* adj2 (hypertroph* or obstruct*) or adenoidit*).tw,kf.	1056
17	<b>or/9-16 [ CRS ]</b>	<b>14635</b>
18	<b>8 or 17 [ CRS (incl. umbrella terms for rhinosinusitis -B) ]</b>	<b>64185</b>
19	exp animals/ not exp humans/	4541167
20	<b>18 not 19 [ CRS in humans ]</b>	<b>60937</b>
21	remove duplicates from 20 [only possible if #20 <6000 hits)	

## Notlar:

1. KRS için temel araştırma, geniş bir rinosinüzit araştırmasından (veya / 1-7) ve özel bir KRS araştırmasından (veya / 9-16) oluşur.
2. Spesifik soru ile ilgili olmayan terimleri atlayabilirsiniz. Örneğin, adenoidler ilgili değilse, 15. ve 16. satırları atabilirsiniz.
3. Genel bölüm spesifik bir konu için çok genişse, genel terimleri kronik terimlerle birleştirerek daraltabilirsiniz, örneğin veya / 1-7'yi örneğin (örnek Chong ve ark.):

exp chronic disease/ or exp recurrence/ or (chronic\* or persis\* or recurr\* or long-last\* or longlast\*).tw,kf.

4. *italik gri terimler* opsiyoneldir. (bu terimler, SD'leri tanımlamayı amaçlayan aramada biraz daha alakalı kaydı bulma ile sonuçlanmamıştır).

5. Satır 19, hayvan çalışmalarını güvenli bir şekilde dışlamak amacıyla yapılan bir arama filtresidir. Birçok hayvan çalışması durumunda, yerine daha geniş bir filtre kullanmak isteyebilirsiniz.

(exp animals/ not exp humans/) or animal.jw. or (rodent\* or rabbit\* or mice or mouse or murine or rat or rats or chicken\* or (animal\* adj3 (experiment\* or model\*))).ti.

[jw=journal word]

## 12.6.2. Tanı ve tedavi konusunda RKÇ aramaları (bölüm 4,6 ve 7 için kullanılan)

CENTRAL Başlama tarihi: 18/02/2019 18:37:17

#	Aramalar	Sonuçlar
1	[mh sinusitis]	888
2	[mh ^rhinitis] or [mh ^"rhinitis, atrophic"] or [mh ^"rhinitis, vasomotor"]	917
3	[mh "paranasal sinuses"/mi] or ([mh "paranasal sinuses"] and ([mh ^"respiratory tract infections"] or [mh ^"chronic disease"])]	95
4	(rhinosinusit* or nasosinusit* or ozena* or pansinusit* or ethmoidit* or sphenoidit*).ti,ab,kw	1008
5	sinusit*.ti,ab,kw	2324
6	rhinit*.ti,ab,kw	8352
7	((inflamm* or microb*) near/5 (rhino* or sinus or sinuses or sinusal)).ti,ab,kw	172
8	(nasal NEXT mucus).ti,ab,kw	51
9	(rhinorr*.ti,kw) not ([mh /CI] or (CSF or ((leak* or fluid*) and cerebr*) or safet*).ti,ab,kw)	344
10	[mh "nasal polyps"]	319
11	((nose or nasal or nasi or rhino* or sinus* or sinonasal) near/3 (papilloma* or polyp*)):ti,ab,kw	787
12	(rhinopolyp* or CRSwNP* or CRSSNP*):ti,ab,kw	75
13	((kartagener* NEXT syndrom*) or (primary NEXT ciliary NEXT dyskinesi*)):ti,ab,kw not (COPD or thoracic or (pulmonary NEXT disease) or bronchiectas*):ti	43
14	[mh ^adenoids/AB] or ([mh ^adenoids] and [mh ^hypertrophy])	57
15	((adenoid* near/2 (hypertroph* or obstruct*)) or adenoidit*):ti,ab,kw	125
16	[mh ^"common cold"]	497
17	((common or head) NEXT cold):ti,ab,kw	1088
18	coryza:ti,ab,kw	36
19	((suppurat* or purulent) near/3 ((nasal NEXT discharg*) or rhinor*)):ti,ab,kw	37

20	((upper near/4 (respiratory or airway) near/2 infection*) or URTI or (U next R next T next l)):ti,ab,kw	3814
21	{OR #1-#20}	15326
22	#21 in Trials	15166
23*	#22 not Clinicaltrials:so	14041
24*	#22 and Clinicaltrials:so	1125

\* do not use = #23 en #24 when the trial registers are not kept separate.

Veritabanı(lar)ı: Ovid MEDLINE (R) ve Epub Ahead of Print, In-Process and Other Non-Indexed Citations and Daily 1946 - 15 Şubat 2019

Arama Stratejisi: 18-02-2019

#	Aramalar	Sonuçlar
1	exp sinusitis/	19603
2	rhinitis/ or rhinitis, atrophic/ or rhinitis, vasomotor/	13106
3	exp paranasal sinuses/mi or (exp paranasal sinuses/ and (respiratory tract infections/ or chronic disease/))	2607
4	(rhinosinusit* or nasosinusit* or ozena* or pansinusit* or ethmoidit* or sphenoidit*).tw,kf.	9023
5	sinusit*.tw,kf.	15829
6	rhinit*.tw,kf.	26038
7	((inflamm* or microb*) adj5 (rhino* or sinus or sinuses or sinusal)).tw,kf.	2180
8	nasal muc?us.tw,kf.	828
9	rhinorr*.ti,ot,kf. not (ci.fs. or (CSF or ((leak* or fluid*) and cerebr*) or safet*).ti,ot,kf.)	474
10	nasal polyps/	6150
11	((nose or nasal or nasi or rhino* or sinus* or sinonasal) adj3 (papilloma* or polyp*)):tw,kf.	7958
12	(rhinopolyp* or CRSwNP* or CRSSNP*):tw,kf.	869
13	(kartagener* syndrom* or primary ciliary dyskinesi*).mp. not (COPD or thoracic or pulmonary disease or bronchiectas*):ti,ot.	1932
14	adenoids/ab or (adenoids/ and hypertrophy/)	964
15	((adenoid* adj2 (hypertroph* or obstruct*)) or adenoidit*):tw,kf.	1051
16	common cold/	4136
17	((common or head) adj cold*).tw,kf.	3808
18	coryza.tw,kf.	617
19	((suppurat* or purulent) adj3 (nasal discharg* or rhinor*)):tw,kf.	279
20	((upper adj4 (respiratory or airway) adj2 infection*) or URTI or U-R-T-I).tw,kf.	8909
21	or/1-20 [ rhinosinusitis ]	77127
22	(exp animals/ not exp humans/) or animal.jw. or (rodent* or rabbit* or mice or mouse or murine or rat or rats or chicken* or (animal* adj3 (experiment* or model*))).ti.	4819005
23	21 not 22 [ human rhinosinusitis ]	72948
24	(controlled clinical trial/ or randomized controlled trial/ or random allocation/ or double-blind method/ or single-blind method/ or randomi?ed or randomi?ation or placebo* or randomly or (random adj3 allocat*) or ((random* or controlled) adj2 (study or trial)) or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind*3 or mask*3))).tw,kf. or trial.ti.) not ((review or editorial).pt. or review.ti.) [ RCT filter - adapted from the Cochrane]	1073418
25	23 and 24 [ RCTs on human rhinosinusitis ]	7258

Veritabanı (ları): EmbaseClassic+Embase 1947 - 15 Şubat 2019  
Arama Stratejisi: 18-02-2019

#	Aramalar	Sonuçlar
1	exp rhinosinusitis/	9352
2	exp sinusitis/	43919
3	rhinitis/ or atrophic rhinitis/ or vasomotor rhinitis/	22552
4	(rhinosinusit* or nasosinusit* or ozena* or pansinusit* or ethmoidit* or sphenoidit*).tw,kw.	11984
5	sinusit*.tw,kw.	23044
6	rhinit*.tw,kw.	40889
7	((inflamm* or microb*) adj5 (rhino* or sinus or sinuses or sinusal)).tw,kw.	3184
8	nasal muc?us.tw,kw.	1394
9	(*rhinorrhoea/ or rhinorr*.ti,ot,kw.) not (si.fs. or (CSF or ((leak* or fluid*) and cerebr*) or safet*).ti,ot,kw.)	893
10	chronic rhinitis/	1209
11	nose polyp/	10758
12	((nose or nasal or nasi or rhino* or sinus* or sinonasal) adj3 (papilloma* or polyp*)).tw,kw.	10773
13	(rhinopolyp* or CRSwNP* or CRSSNP*).tw,kw.	1222
14	(kartagener* syndrom* or primary ciliary dyskinesi*).mp. not (COPD or thoracic or pulmonary disease or bronchiectas*).ti,ot.	2896
15	adenoid hypertrophy/	609
16	((adenoid* adj2 (hypertroph* or obstruct*) or adenoidit*).tw,kw.	1440
17	common cold/	9118
18	((common or head) adj cold*).tw,kw.	5178
19	coryza.tw,kw.	842
20	((suppurat* or purulent) adj3 (nasal discharg* or rhinor*).tw,kw.	421
21	((upper adj4 (respiratory or airway) adj2 infection*) or URTI or U-R-T-I).tw,kw.	14860
22	or/1-21 [ rhinosinusitis ]	128236
23	((animal/ or animal experiment/ or exp animal model/ or nonhuman/ or exp female animal/) not human/) or exp veterinary medicine/ or animal*.jw. or (rodent* or rabbit* or mice or mouse or murine or rat or rats or chicken* or (animal* adj3 (experiment* or model*))).ti.	6618264
24	22 not 23 [ rhinosinusitis in humans ]	122363
25	(exp controlled clinical trial/ or randomization/ or double blind procedure/ or single blind procedure/ or (randomi?ed or randomi?ation or placebo* or randomly or (random adj5 (allocat* or control*)) or ((random* or controlled) adj2 (study or trial)) or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind*3 or mask*3))).tw,kw. or trial.ti.) not (review/ or editorial/ or (review or editorial).pt. or review.ti.)	1503658
26	24 and 25 [ RCTs on rhinosinusitis ]	14635

## 12.6.3. Her bir bölüm için arama

### 12.6.3.1. Giriş

Burada bölüm başına aramalar verilmektedir. Genellikle alt bölüm başına aramalar yapılır.

### 12.6.3.2. Sınıflandırma, tanımlar ve terminoloji kontrolü

Pubmed'de "kronik rinosinüzit", "EPOS" ve "kontrol" terimleri kullanılarak literatür taraması yapıldı. Yayın tarihi, üçüncü EPOS güncelleme tarihi olan Mart 2012 ile Haziran 2019 arası olarak belirlenmiştir. Bu arama sonucunda 13 makale daha incelenmiştir. Sonunda, kontrolsüz KRS'nin yükünü EPOS kontrol kriterleri kullanarak değerlendiren üç çalışma belirledik.

## 12.6.3.3. Akut ve kronik rinosinüzitin yükü

### 12.6.3.3.1. Yaşam kalitesi

Ana arama stratejisi VE (etki veya yük veya şiddet),

### 12.6.3.3.2. Rinosinüzit maliyetleri

Bu referanslar için kullanılan arama Pubmed'de "sinüzit" "maliyetler""toplam""doğrudan""dolaylı""ekonomik" ile yapılmıştır.

## 12.6.3.4. Erişkinlerde ve çocuklarda soğuk algınlığı ve tekrarlayan ARS dahil akut rinosinüzit

### 12.6.3.4.1. Akut rinosinüzit (ARS) epidemiyolojisi

Veritabanı(lar): Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) 1946 – 15 Şubat 2019

Arama Stratejisi: 15 Şubat 2019

#	Aramalar	Sonuçlar
1	((Acute rhinosinusitis or Acute sinusitis) and prevalence).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, floating sub-heading word, keyword heading word, organism supplementary concept word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]	84
2	limit 1 to (abstracts and english language and humans and yr="2011 -Current")	34

### 12.6.3.4.2 ARS'nin patofizyolojisi

((((((("Common Cold"[Mesh]) OR "Sinusitis"[Mesh] OR "Respiratory Tract Infections"[Mesh:NoExp]) OR (((acute[Title/Abstract] OR viral[Title/Abstract] OR virus[Title/Abstract]))) AND ((rhinit\*[Title/Abstract] OR rhinosinusit\*[Title/Abstract] OR sinusit\*[Title/Abstract] OR paranasal sinusit\*[Title/Abstract] OR nasosinusit\*[Title/Abstract]))) OR ((Acute upper respiratory tract infection\*[Title/Abstract] OR viral upper respiratory tract infection\*[Title/Abstract] OR respiratory viral infection\*[Title/Abstract] OR respiratory virus infection\*[Title/Abstract])) OR (((rhinit\*[Title/Abstract] OR rhinosinusit\*[Title/Abstract] OR sinusit\*[Title/Abstract] OR paranasal sinusit\*[Title/Abstract] OR nasosinusit\*[Title/Abstract]))) AND ((pathophysiology[Title/Abstract] OR pathogenic[Title/Abstract]))) => 64.939 sonuç. Akut rinosinüzit patofizyolojisi ile ilgili birçok çalışma, soğuk algınlığı, viral enfeksiyon ve solunum yolu enfeksiyonu gibi anahtar kelimelerle yayımlanmıştır. Bu nedenle, arama stratejimize bu anahtar kelimelerin farklı kombinasyonları da dahil edilmek zorunda kaldı. Özetler tarandıktan sonra ilgili makaleler seçildi.

### 12.6.3.4.3 Erişkinlerde ve çocuklarda ARS tanısı ve ayırıcı tanısı

Merkezi arama, yukarıya bakın.

### 12.6.3.4.4 ARS'nin medikal tedavisi

Merkezi arama, yukarıya bakın.

### 12.6.3.4.5 ARS komplikasyonları

Arama yapılmadı.

### 12.6.3.5. KRS'nin epidemiyolojisi ve predispozan faktörleri

#### 12.6.3.5.1. KRS'nin akut alevlenmesi:

((((((((((chronic[ti] OR persis\*[ti])))) AND ((Acute[tiab] OR exacerbation\*[tiab])))) AND (((("Sinusitis"[Mesh] OR "Rhinitis"[Mesh] AND "Chronic Disease"[Mesh]) OR rhinosinusitis[tiab] OR nasosinusitis[tiab] OR sinusitis[tiab] OR pansinusitis[tiab] OR ethmoiditis[tiab] OR ethmoiditis[tiab] OR sphenoiditis[tiab] OR (kartagener\* [ti] AND syndrome\* [ti])))) AND "last 10 years"[PDat] AND English[lang])) NOT ("case reports"[Publication Type] AND "last 10 years"[PDat] AND English[lang])) AND "last 10 years"[PDat] AND English[lang])) NOT ((animals[mh] NOT humans[mh]))

#### 12.6.3.5.2. NP'li KRS ve NP'siz KRS genetik ve epigenetiği

OVID arama geçmişi

Arama Stratejisi: 15 Şubat 2019

1. exp sinusitis/
2. exp paranasal sinuses/mi or (exp paranasal sinuses/ and (respiratory tract infections/ or chronic disease/))
3. (sinusit* or rhinit* or ozena* or rhinosinusit* or nasosinusit* or pansinusit* or ethmoidit* or sphenoidit*).tw,kf.
4. (sinusit* or rhinosinusit* or nasosinusit* or pansinusit* or ethmoidit* or sphenoidit*).tw,kf.
5. ((inflamm* or microb*) adj5 (rhino* or sinus or sinuses or sinusal)).tw,kf.
6. nasal muc?us.tw,kf.
7. or/1-6
8. nasal polyps/
9. ((nose or nasal or nasi or rhino* or sinus* or sinonasal) adj3 (papilloma* or polyp*)).tw,kf.
10. (rhinopolyp* or CRSwNP*).tw,kf.
11. CRSSNP*.tw,kf.
12. ECRS.tw,kf. or (CRS.tw,kf. and (sinonas* or nasal or naso* or rhin* or ENT).mp.)
13. or/8-12
14. 7 or 13
15. (pathophysiol* or mechanism* or biology* or molecu* or cell* or inflammat* or eosinophili* or cytokine* or epitheli* or pathology* or leukocy* or prostaglandin* or morphology* or anatom* or physiology* or biomedic* or genom* or gene* or mRNA or RNA or transcript* or microarray* or sequenc* or protein* or biomark*).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, floating sub-heading word, keyword heading word, organism supplementary concept word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]
16. 14 and 15
17. exp animals/ not exp humans/
18. 16 not 17
19. 16 not 17
20. limit 19 to (english language and yr="2012 -Current")

Bu OVID araştırması toplam 9491 yayını saptamıştır. Elle seçim, tüm özetleri / başlıkları okuyarak (STS ve HW) ve olgu sunumları,

hayvan deneyleri, alerjik rinit, İngilizce olmayan makaleler, inflammatuar mekanizmalarını bildirmeyen makaleler, GWAS vb. gibi dahil etme kriterlerini karşılamayan yayınları dışlayarak gerçekleştirildi. Arama verilerinin düzenlenmesinden sonra, son yayın sayısı 1202 idi. Bunlardan yaklaşık 300'ü bu EPOS bölüm 5.2.2'de referans olarak kullanılmıştır.

#### 12.6.3.5.3 Tanı ve ayırıcı tanı

Arama stratejisi

KRS ve koku alma için arama 17 Kasım 2019'da OVID Medline'da gerçekleştirildi. Aramaya "olfaktör fonksiyon veya koku almak" eklenmesi sonucu 406 kayıt bulundu. Bunlar tarandı. Dışlama kriterleri şunlardı: olfaktör ölçümler hakkında herhangi bir bilgi verilmeden anahtar kelime benzerlikleri, sadece çocukların alınması ve yanlış deneklerin kullanılması.

EPOS 2020'nin KRS için temel araştırması 17 Haziran 2019'da OVID Medline'da gerçekleştirildi. Aramaya "(fasiyal ağrı veya baş ağrısı. ti) (facial pain or headache).ti" eklenmesi sonucunda 330 kayıt bulundu. Olgu sunumlarını dışlamak için tüm "(olgu).ti (case).ti" çıkarıldı ve bir tane de duplikasyon içeren toplam 304 kayıt elde edildi. Bunlar tarandı. Dışlama kriterleri şöyleydi: 1996 öncesi yayınlar (101 kayıt), olgu sunumları (57 kayıt), sadece çocukları içeren yayınlar (12 kayıt) ve yanlış deneklerin yer aldığı çalışmalar, yanlış popülasyon içeren çalışmalar veya metodolojik eksiklikler (73 kayıt). Böylece, 60 kayıt dahil edildi. Bunlardan sadece 25'i (% 42) orijinal veri içeriyordu. Diğerleri derlemeler, editöryaller, mektuplar, yorumlar vb. idi. EPOS yürütme grubu tarafından yapılan ilk derlemeden sonra üyelerden eksik ama ilgili referansları tamamlamaları istendi. Bu şekilde, bir çoğu primer olarak yüz ağrısı için yazılmayan, ancak bu bölümle ilgili veriler içeren yedi makale daha eklendi.

#### 12.6.3.6. Erişkinlerde kronik rinosinüzit tedavisi

Merkezi arama, yukarıya bakın.

#### 12.6.3.7. Pediatrik KRS

##### 12.6.3.7.1. Epidemiyoloji, predispozan faktörler ve komorbiditeler

PubMed ve Scopus (EMBASE) araması yapıldı ve ilgili veriler buna göre çıkarıldı. İlk arama aşağıdaki terimler içindi: Çocuklarda kronik sinüzit veya çocuklarda kronik rinosinüzit; pediatrik kronik sinüzit veya pediatrik kronik rinosinüzit. Takiben:

- *Epidemiyoloji veya prevalans*
- *Paranasal sinüslerin anatomik varyasyonları*
- *Çevresel maruziyetlerin etkisi*
- *Mesleki ve çevresel risk faktörleri*
- *Risk faktörleri*
- *Evde kirlilik, toksinler ve tozun rolü*
- *Viral enfeksiyonların KRS'yi indükleme veya şiddetlendirmedeki rolü*
- *Viral enfeksiyonların çocuklarda KRS başlangıcındaki rolü*
- *Sigara içmek*
- *Çocuklarda kronik sinüzit prevalansı ile aktif ve pasif tütün dumanına maruz kalma*
- *Alerjik rinit veya alerji*

- Astım
- Adenoidin rolü
- Pediatrik yaş grubunda sinüzit ve adenoid büyüklüğü arasındaki ilişki
- Adenoid bakteriyolojisi ve sinonazal semptomlar
- Adenoid biyofilmlerin tanımlanması
- Adenoid dokularda immünolojik inceleme
- Adenoidektomi sonuçları
- Gastroözofageal reflü hastalığı
- Hümorale immün yetmezlik
- İmmün sistem bozuklukları
- Pediatrik immün sistemi eksikliği
- İmmatür immün sistem
- Kistik fibrozis
- Yenidoğanlarda kistik fibrozis tanısı
- Primer siliyer diskinezi

#### 12.6.3.7.2. Nazal polipli veya polipsiz kronik rinosinüzitin patofizyolojisi

##### 12.6.3.7.2.1. Genetik

PubMed

Aranan kelimeler: Sinüzit / Çocuklar / Genetik  
10 yıllık limit  
82 sonuç incelendi ve 14'ü derleme için seçildi.  
Yalnızca erişkinleri içeren çalışmalar ve konu dışı özetler elendi.

##### 12.6.3.7.2.2. İnflamatuar mekanizmalar

PubMed

Aranan kelimeler: İnflamasyon, Rinosinüzit  
Limitler: önceki 10 yıl/yaş < 18y/ insanlar  
178 sonuç incelendi ve 56'sı derleme için seçildi.  
Erişkin çalışmaları, derlemeleri ve dili İngilizce dışındaki özetler elendi.

##### 12.6.3.7.3. Tanı ve ayırıcı tanı

Bu bölümün doğası gereği (ayırıcı tanı ve pediatrik popülasyona özgü konulara vurgu ile tanı araçlarının kullanımı), KRS temel seti üzerinde sistematik bir araştırma yararlı görülmemiştir. Kaynaklar manuel olarak arandı. İlk versiyondan sonra, EPOS yönlendirme grubundan ilgili makalelerin eksik olan girdileri istendi.

##### 12.6.3.7.4. KRS ve komorbiditelerin tedavisi

PubMed

Aranan kelimeler: Kronik Rinosinüzit ve Antibiyotikler  
Limitler: 10 yıl, İnsanlar, İngilizce, Çocuk: doğum-18y  
70 sonuç incelendi ve 12'si derleme için seçildi.  
Konu dışı özetler, derlemeler, KF ile ilgili çalışmalar ve sadece erişkinleri içeren çalışmalar elendi.

PubMed

Aranan kelimeler: Kronik Rinosinüzit ve Salin  
Limitler: 10 yıl, İnsanlar, İngilizce, Çocuk: doğum-18y  
26 sonuç incelendi ve 7'si derleme için seçildi.  
Konu dışı özetler, derlemeler, KF ile ilgili çalışmalar ve sadece

erişkinleri içeren çalışmalar elendi.

PubMed

Aranan kelimeler: Kronik Rinosinüzit ve Kortikosteroidler  
Limitler: 10 yıl, İnsanlar, İngilizce, Çocuk: doğum-18y  
31 sonuç incelendi ve 3'ü derleme için seçildi.  
Konu dışı özetler, derlemeler, KF ile ilgili çalışmalar ve sadece erişkinleri içeren çalışmalar elendi.

PubMed

Aranan kelimeler: Kronik Rinosinüzit ve Balon  
Limitler: 10 yıl, İnsanlar, İngilizce, Çocuk: doğum-18y  
28 sonuç incelendi ve 12'si derleme için seçildi.  
Konu dışı özetler, derlemeler, KF ile ilgili çalışmalar ve sadece erişkinleri içeren çalışmalar elendi.

PubMed

Aranan kelimeler: Kronik Rinosinüzit ve Adenoidektomi  
Limitler: 10 yıl, İnsanlar, İngilizce, Çocuk: doğum-18y  
38 sonuç incelendi ve 15'i derleme için seçildi.  
Konu dışı özetler, derlemeler, KF ile ilgili çalışmalar ve sadece erişkinleri içeren çalışmalar elendi.

PubMed

Aranan kelimeler: Kronik Rinosinüzit ve Endoskopik Sinüs Cerrahisi  
Limitler: 10 yıl, İnsanlar, İngilizce, Çocuk: doğum-18y  
248 sonuç incelendi ve 26'sı derleme için seçildi.  
Konu dışı özetler, derlemeler, CF ile ilgili çalışmalar ve sadece erişkinleri içeren çalışmalar elendi.  
Seçilen makalelerin çoğu birbirleriyle örtüşmektedir.

#### 12.6.3.8. Kronik rinosinüzitli hastalarda eşlik eden hastalıklar

##### 12.6.3.8.1. Alerjinin rolü ve kronik rinosinüzit

Arama yapılmadı.

##### 12.6.3.8.2. İmmün yetmezlikler ve KRS'deki rolleri

Arama stratejisi

1. Medline (Ovid) - terimler: kronik rinosinüzit, immün yetmezlik - limitler: 2012- günümüz - sonuçlar: 4671
2. Medline (Ovid) - terimler: primer immün yetmezlik - limitler: 2012- günümüz - sonuçlar: 1713
3. Medline (Ovid) - terimler: sekonder immün yetmezlik, kronik rinosinüzit - limitler: 2012- günümüz - sonuçlar: 2811
4. Medline (Ovid) - terimler: sekonder immün yetmezlik - limitler: 2012- günümüz - sonuçlar: 120

5. Google scholar - terimler: kronik rinosinüzit, immün yetmezlik - limitler: 2012- günümüz - sonuçlar: 4530
6. Google scholar - terimler: kronik rinosinüzit, sekonder immün yetmezlik - limitler: 2012- günümüz - sonuçlar: 2740

### 12.6.3.8.3. KRS ile ilişkili olan, astım da dahil olmak üzere alt solunum yolu hastalığı

Pubmed Arama:

Kronik Rinosinüzit ve astım: 1489

Kronik Rinosinüzit ve KOAH: 159 makale

Kronik Rinosinüzit ve alt solunum yolu hastalığı: 199

Dahil etme kriterleri: İngilizce, yeni kavramlara sahip makaleler ve uygun şekilde yürütülen denemeler ve/veya derlemeler, yakın zamanlı raporların (son 10 yıl) çok eski raporlara tercih edilmesi.

### 12.6.3.8.4 Kistik fibrozis

Arama stratejisi

PubMed ve Embase'de, sistematik olarak kistik fibrozisli (KF) hastalarda kronik rinosinüziti değerlendiren makaleler arandı. Araştırma en son 21 Nisan 2019 tarihinde güncellenmiştir. Literatür taramasında 1762 makale saptanmış, 40'ı dahil edilmiştir. Referans listeleri ile dokuz ek çalışma tanımlanmıştır. Çalışmaya dahil edilen bulgular ve genel olarak KF tanısı ile ilgili ayrıntılı olarak bilgi veren 17 çalışma daha dahil edildi. Dahil edilen çalışmalar 1991 ile 2019 arasında yayımlandı.

### 12.6.3.8.5 Primer siliyer diskinezi ve KRS'deki rolü

Arama stratejisi

PubMed ve Embase'de, primer siliyer diskinezili hastalarda kronik rinosinüziti değerlendiren makaleler sistematik olarak arandı. Arama en son 19 Ağustos 2019 tarihinde güncellenmiştir. Duplikasyonların dışlanması sona, literatür taramasında 609 makale saptandı ve 37'si dahil edildi. Dahil edilen çalışmalar 1981 ve 2019 yılları arasında yayımlandı.

### 12.6.3.8.6 Fungal rinosinüzit

Arama stratejisi (bkz. Sayfa 460)

(Fungal.mp VEYA fungi.mp veya fungus.mp anahtar kelimeleri arandı, önceden yapılan aramada n=372 makale saptandı. Mantar topu aşağıdaki arama ve PRISMA ile desteklenmiştir, invaziv fungal hastalığı içerir).

Prizma ayrıldı ve mantar topu için arama yapıldı.

#	Aramalar	Sonuçlar
1.	fungal ball.mp.	128
2.	Mycetoma/	1153
3.	1 or 2	1274
4.	(rhinosinusitis or Şrhinosinusitis or crs or sinusŞ or nose or nasal).mp.	219127
5.	3 and 4	228

6.	(fungus or fungal or fungi).mp.	216128
7.	invasive.mp.	268714
8.	(invasive adj3 (fungus or fungal or fungi)).mp.	4866
9.	8 and 4	474
10.	limit 9 to (english language and humans)	393

### 12.6.3.8.7. Vaskülit, granülatöz hastalıklar ve KRS'deki rolleri

#### 12.6.3.8.7.2 Polianjitli granülatöz (GPA)

Arama stratejisi

KRS için EPOS 2020 temel araması Haziran 2019'da OVID Medline'da gerçekleştirildi. "(Wegener).ti" ve "(polianjitli granülatöz)" ile beraber arandığında 421 makale bulundu. Bunlar tarandı. Dışlama kriterleri şöyleydi: olgu sunumları (125 kayıt), İngilizce dışındaki dil (30 kayıt), sadece çocuklar (üç kayıt) ve yanlış denekler (57 kayıt). Ayrıca 1996'dan daha önce yayımlanmış ve belirleyici olmayan 102 yayın kaldırıldı. Böylece 104 kayıt dahil edildi. Bunlardan sadece 41'i (%39) orijinal veri içeriyordu. Diğerleri derlemeler, editöryaller, mektuplar vb. idi.

#### 12.6.3.8.7.3. Polianjitli eozinofilik granülatöz (GPA)

Arama stratejisi

KRS için EPOS 2020 temel araması Haziran 2019'da OVID Medline'da gerçekleştirildi. "(Churg-Strauss).ti" ve "(polianjiit)" ile beraber arandığında 195 makale bulundu. Bunlar tarandı. Dışlama kriterleri şunlardı: olgu sunumları (61 kayıt), İngilizce dışındaki dil (21 kayıt), sadece çocuklar (dört kayıt) ve yanlış denekler (beş kayıt). Böylece, 104 kayıt derleme için dahil edildi. Bunlardan sadece 31'i (%29) orijinal veriler içeriyordu. Diğerleri derleme ve editöryallerdi.

#### 12.6.3.8.7.4. Sarkoidoz

Arama stratejisi

KRS için EPOS 2020 temel araması Haziran 2019'da OVID Medline'da gerçekleştirildi. "(sarkoidoz) .ti" ile beraber arandığında 110 makale bulundu. Bunlar tarandı. Dışlama kriterleri şöyleydi: 1996 öncesi yayın (iki istisna dışında) (12 kayıt), olgu sunumları (23 kayıt), İngilizce dışındaki dil (16 kayıt), sadece çocuklar (bir kayıt) ve yanlış denek (altı kayıt). Böylece, 52 makalenin 44'ü dahil edildi. Bunlardan 22'si (%50) orijinal veriler içeriyordu, diğerleri derlemelerdi.

### 12.6.3.9. KRS ve hassas tıpta entegre tedavi şemaları

#### 12.6.3.9.1. KRS'de hasta katılımı

Pubmed Araması:

Katılım, (rino)sinüzit: 51 sonuç

Mobil sağlık, (rino)sinüzit: 20 sonuç

Hastaları güçlendirme, (rino)sinüzit: 11 sonuç

#### 12.6.3.9.3. ve 9.4. Önleme ve öngörü

Arama terimleri; (önleme \* VEYA öngörü \* VEYA risk VEYA başarı VEYA başarısızlık VEYA rekürrens VEYA revizyon) VE tam arama veri seti - Aramada 7599 makale tanımlandı, 269 tam metin makale incelendi.

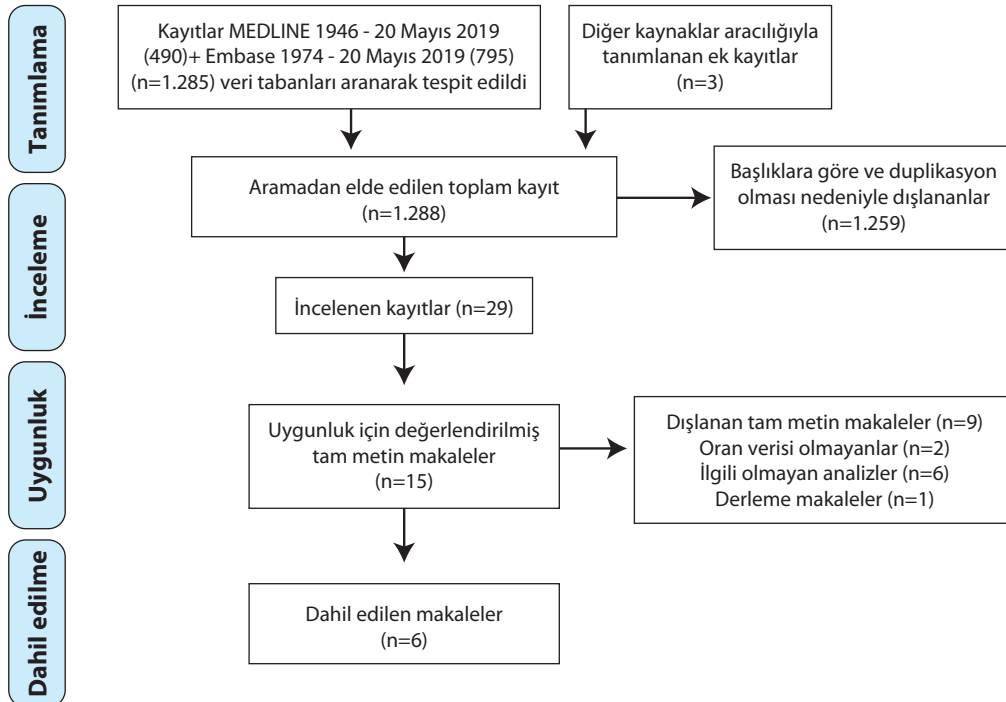


## 12.6.3.8.6 Fungal rinosinüzit

## Arama stratejisi

Ovid MEDLINE(R) 1946 – 20 Mayıs 2019		
Popülasyon / Problem		Prognostik faktör/maruz kalma
<p><b>Fungal terimler</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Miçetoma (Mycetoma/)</li> <li>2. Aspergilloma (Aspergilloma/)</li> <li>3. 1-2/Veya (OR/1-2)</li> <li>4. Mantar (Fungal.mp)</li> <li>5. Mantş (Fungş.mp)</li> <li>6. Mikozylar (Mycoses/)</li> <li>7. 4-6/Veya (OR/4-6)</li> </ol> <p><b>Top terimleri</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>8. Top (Ball.mp)</li> <li>9. Kitle (Mass.mp)</li> <li>10. Koleksiyon (Collection.mp)</li> <li>11. Katılaşma (Concretion.mp)</li> <li>12. Kist (cyst.mp)</li> <li>13. 8-12/VEYA (OR/8-12)</li> <li>14. 7 ADJ2 13</li> <li>15. 3 veya 14 (3 OR 14)</li> </ol> <p><b>Maksiller sinüs</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>16. Maksiller sinüs (Maxillarysinus/)</li> <li>17. Maksilla (Maxilla.mp)</li> <li>18. Antrum (Antrum.mp)</li> <li>19. Antral (Antral.mp)</li> <li>20. Highmore (maksiller sinüsün diğer bir ismi) (Highmore.mp)</li> <li>21. Maksiller (Maxillary.mp)</li> <li>22. Sinüs (Sinus.mp)</li> <li>23. 16-22/VEYA (OR/16-22)</li> <li>24. 23 VE 15 (23 AND 15)</li> </ol>	<p><b>Maksiller sinüzit</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>25. Maksiller sinüzit (Maxillarysinusitis/)</li> <li>26. Sinüzit (Sinusitis/)</li> <li>27. Rinosinüzit (Rhinosinusitis.mp)</li> <li>28. Sinüzit (Sinusitis.mp)</li> <li>29. 26-28/ VEYA ( OR/26-28)</li> <li>30. 29 ve 23 (29 and 23)</li> <li>31. 25 VEYA 30 (25 OR 30)</li> </ol> <p><b>Herhangi bir mantar</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>32. 1-6 /VEYA (herhangi bir mantar) [OR/1-6 (any fungus)]</li> </ol> <p><b>Maksiller sinüs mantar topu</b></p> <p>(31 VE 32 (31 AND 32))</p> <p><b>Maksiller sinüsün mantar topu veya Mantar sinüziti</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>33. 24 VEYA 33 (24 OR 33)</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>34. Risk faktörü ( Risk factor/)</li> <li>35. Risk* (Risk*.ti)</li> <li>36. Etiyoloji* (Etiolog*.mp)</li> <li>37. Etiyoloji (Aetiology.mp)</li> <li>38. Patogenez (pathogenesis.mp)</li> <li>39. Sebebiyet (Causality/)</li> <li>40. Sebep (Causation.mp)</li> <li>41. Sebepler (Causes.mp)</li> <li>42. Predispozon (Predisposing.mp)</li> <li>43. Köken (Origin.mp)</li> <li>44. Birlik (Associations/)</li> <li>45. Epidemiyoloji (Epidemiology/)</li> <li>46. 35-46/ VEYA ( OR/35-46)</li> </ol>
<ol style="list-style-type: none"> <li>47. 34 VE 47 (34 AND 47)</li> <li>48. İngilizce olarak sınırlandır (Limit to English)</li> <li>49. Konferans özeti olarak sınırlandır (Limit to conference abstract)</li> <li>50. 50 değil 49 (49 NOT 50 = 490)</li> </ol>		

## 12.6.3.8.6. Fungal rinosinüzit Prisma 2009 akış diyagramı.



**12.6.3.10. Rinosinüzitte eczacı bakış açısı**

MEDLINE / Ovid, arama tarihi: 10-07-2019

#	Aramalar
1.	exp Pharmacy/
2.	(pharmacy OR pharmacy practice pattern*.tw
3.	Community Pharmacy Services/
4.	pharmac* service* community.tw
5.	Pharmacists/
6.	(pharmacist* OR clinical pharmacist* OR community pharmacist*).tw
7.	Pharmacy Technicians/
8.	(pharmacy technician* OR pharmacist* aide*).tw
9.	Pharmacies/
10.	(pharmacies OR pharmac* distribution* OR pharmac* community).tw
11.	exp Prescriptions
12.	exp Drug Packaging/
13.	(packaging drug* OR drug* container*).tw
14.	drug dispensing.tw
15.	exp Drug Utilization/
16.	drug utilization*.tw
17.	exp Nonprescription Drugs/
18.	(drug* non prescription OR OTC drug*).tw
19.	exp Drug Resistance Microbial/
20.	(antibiotic drug resistance* OR antibiotic resistance* OR antimicrobial drug resistance* OR antimicrobial resistance*).tw
21.	exp Drug Information Services
22.	Attitude of Health Personnel/
23.	exp Interprofessional Relations
24.	exp Patient Compliance/
25.	(patient compliance* OR patient adherence OR patient cooperation OR treatment compliance* OR therapeutic compliance* OR patient non compliance* OR patient nonadherence OR medication adherence OR medication compliance* OR medication nonadherence OR medication non compliance*).tw
26.	exp Counseling/
27.	(counseling OR advice).tw
28.	exp Health Education/
29.	Health Communication/

Scopus arama tarihi: 22-10-2019

**SET 1****Alan: anahtar kelimeler****(Field: keywords)**

1. eczane VEYA "toplum eczanesi"  
pharmacy OR "community pharmacy"
2. eczacı VEYA "eczacı kalfası"  
pharmacist OR "pharmacy technician"

3. reçete  
prescription
4. "ilaç ambalajı"VEYA "ilaç kullanımı"VEYA "reçetesiz ilaç"  
"drug packaging" OR "drug utilization" OR "non prescription drug"
5. antibiyotik direnci  
"antibiotic resistance"
6. ilaç bilgisi  
"drug information"
7. sağlık personeli tutumu  
"health personnel attitude"
8. "kişilerarası iletişim"VEYA "halkla ilişkiler"  
"interpersonal communication" OR "public relations"
9. "hasta uyumu"VEYA "hasta danışmanlığı"  
"patient compliance" OR "patient counseling"
10. "tıbbi eğitim"VEYA "hasta eğitimi"  
"medical education" OR "patient education"
11. "tıbbi bilgi"VEYA "tüketici sağlığı bilgileri"  
"medical information" OR "consumer health information"

**Alan: özet****(Field: abstract)**

12. Eczane VEYA "eczane uygulama modeli"  
pharmacy OR "pharmacy practice pattern"
13. "eczacı \* hizmet \* topluluk"VEYA eczacı \* VEYA "klinik eczacı"  
VEYA "toplum eczacı"  
"pharmac\* service\* community" OR pharmacist\* OR "clinical pharmacist\*" OR "community pharmacist\*"
14. "eczane kalfalığı" \*"VEYA "eczacı\* yardımcısı\*"VEYA eczaneler  
VEYA "eczane \* dağıtımı\*"VEYA "eczacı \* topluluğu"  
"pharmacy technician\*" OR "pharmacist\* aide\*" OR  
pharmacies OR "pharmac\* distribution\*" OR "pharmac\* community"
15. "ilacın ambalajlanması\*"VEYA "ilaç \* kabı"  
"packaging drug\*" OR "drug\* container\*"
16. "ilaç dağıtımı"VEYA "ilaç kullanımı\*"VEYA "ilaç\* reçetesiz"VEYA  
"OTC ilacı\*"  
"drug dispensing" OR "drug utilization\*" OR "drug\* non prescription" OR "OTC drug\*"

17. "antibiyotik ilaç direnci\*" VEYA "antibiyotik direnci\*" VEYA "antimikrobiyal ilaç direnci\*" VEYA "antimikrobiyal direnç\*" "antibiotic drug resistance\*" OR "antibiotic resistance\*" OR "antimicrobial drug resistance\*" OR "antimicrobial resistance\*"
18. "hasta uyumu\*" VEYA "hastanın tedaviye bağlılığı-uyumu" VEYA "hasta işbirliği" VEYA "tedaviye uyum\*" VEYA "terapötik uyum\*" VEYA "hastanın uyumsuzluğu\*" VEYA "hastanın uymaması" "patient compliance\*" OR "patient adherence" OR "patient cooperation" OR "treatment compliance\*" OR "therapeutic compliance\*" OR "patient non compliance\*" OR "patient nonadherence"
19. "ilaç bağlılığı- uyumu" VEYA "ilaca uyumu\*" VEYA "ilaçlara uymama" VEYA "medication adherence" OR "medication compliance\*" OR "medication nonadherence" OR
20. "ilaca uyumsuzluk\*" "medication non compliance\*"
21. danışmanlık VEYA tavsiye counseling OR advice
22. 1-21/ VEYA OR/1-21
23. hayvan VE insan DEĞİL ( anahtar kelimeler) animal AND NOT human (keywords)
24. 22 VE 23 DEĞİL 22 AND NOT 23

**SET 2****Alan: Anahtar kelimeler****(Field: keywords)**

1. sinüzit VEYA "paranasal sinus" sinusitis OR "paranasal sinus"
2. "paranasal sinus" ve ("respiratuar yolların (havayolu) enfeksiyonu" veya "kronik hastalık") "paranasal sinuse" and ("respiratory tract infection" or "chronic disease")
3. "soğuk algınlığı" VEYA "nazal polip" VEYA "burun polibi" VEYA "adenoid hipertrofisi" VEYA adenoid "common cold" OR "nasal polyps" OR "nose polyp" OR "adenoid hypertrophy" OR adenoid

**Alan: özet****(Field: abstract)**

4. rinit VEYA "atrofik rinit" VEYA "vazomotor rinit" rhinitis or "rhinitis atrophic" or "rhinitis vasomotor"
5. sinüzit\* veya rinit\* veya ozena\* veya rinosinüzit\* veya nazosinüzit\* veya pansinüzit veya etmoidit\* veya sfenoidit sinusit\* or rhinit\* or ozena\* or rhinosinusit\* or nasosinusit\* or pansinusit\* or ethmoidit\* or sphenoidit
6. "rino\* inflama\*" veya "sinus inflama\*" veya "sinüsler inflama\*" veya "sinüzal inflama\*" "inflamm\* rhino\*" or "inflamm\* sinus" or "inflamm\* sinuses" or "inflamm\* sinusal"
7. "mikrob\* rino\*" veya "microb\* sinus" veya "microb\* sinüsler" veya "mikrob\* sinüzal" veya rinor\* veya "pürülan rinor" VEYA "nazal muk?us" "microb\* rhino\*" or "microb\* sinus" or "microb\* sinuses" or "microb\* sinusal" or rhinor\* or "purulent rhinor" OR "nasal muc?us"
8. "soğuk algınlığı" veya "baş nezlesi" veya koriza veya "üst respiratuar enfeksiyonu" veya "üst havayolu enfeksiyonu" veya ÜSYE veya "üst respiratuar yolların enfeksiyonu" "common cold" or "head cold" or coryza or "upper respiratory infection\*" or "upper airway infection\*" or URTI or "upper respiratory tract infection"
9. ARS ve (sinonaz\* veya nazal veya nazo\* veya rin\* veya KBB) ARS and (sinonas\* or nasal or naso\* or rin\* or ENT)
10. "burun papillomasi\*" veya "nazal papilloma" veya "nazi papilloma\*" veya "rino papilloma\*" veya "sinus papilloma\*" veya "sinonazal papilloma\*" "nose papilloma\*" or "nasal papilloma\*" or "nazi papilloma\*" or "rhino papilloma\*" or "sinus papilloma\*" or "sinonazal papilloma\*"
11. rinopolip\* veya KRSwNP\* veya KRSSNP\* veya ESRS rhinopolyp\* or CRSwNP\* or CRSSNP\* or ECRS
12. "burun polibi\*" veya "nazal polip\*" veya "nazi polip\*" veya "rinopolip\*" veya "sinüs polibi\*" veya "sinozala polip\*" "nose polyp\*" or "nasal polyp\*" or "nazi polyp\*" or "rhino polyp\*" or "sinus polyp\*" or "sinonazal polyp\*"
13. KRS ve (sinonaz\* veya nazal veya nazo\* veya rin\* veya KBB) CRS and (sinonas\* or nasal or naso\* or rin\* or ENT)
14. ("kartagener\* sendromu\*" veya "primer siliyer diskinezi\*" ve (KOAH veya torasik veya "pulmoner hastalık" veya bronşiektaz\*) değil

("kartagener\* syndrom\*" or "primary ciliary dyskinesi\*")  
and not (COPD or thoracic or "pulmonary disease" or  
bronchiectas\*)

15. adenoid\* hipertrofi\* veya adenoid\* obstruct\* veya adenoidit\*  
adenoid\* hypertroph\* or adenoid\* obstruct\* or adenoidit\*
16. 1-15/VEYA  
OR/1-15
17. hayvan VE insan DEĞİL (anahtar kelimeler)  
animal AND NOT human (keywords)
18. 16 VE 17 DEĞİL  
16 AND NOT 17

#### SET1 VE SET2

---

#### Kaynaklar

1. Fokkens W, Lund V, Bachert C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and nasal Polyps. *Rhinology* 2005;18.
2. Fokkens W, Lund V, Mullol J. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. *Rhinol Suppl* 2007;20:1-136.
3. Fokkens W, Lund V, Mullol J. EP3OS 2007: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology* 2007;45:97-101.
4. Fokkens W, Desrosiers M, Harvey R, et al. EPOS2020: development strategy and goals for the latest European Position Paper on Rhinosinusitis. *Rhinology* 2019;57:162-8.
5. The AGREE II Instrument [Electronic version]. 2017. <http://www.agreetrust.org>.
6. Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, and Green S (eds). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0. Oxford, UK: The Cochrane Collaboration, 2011.
7. Reeves BC, Deeks JJ, Higgins JPT, Wells GA. Chapter 13: Including nonrandomized studies. In: Higgins JPT, and Green S (eds). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0. Oxford, UK: The Cochrane Collaboration, 2011.
8. Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Developing clinical guidelines. *West J Med* 1999;170:348-51.

## 13. Yazar Beyanları

Dr. Wytse Fokkens, AMC lokasyonunda bulunan Amsterdam Üniversitesi Tıp Merkezleri, otorinolarenoloji bölümünün, GSK, Sanofi, Novartis Chordate, Mylan, ALK, , Allergy diagnostics ve ZonMW'den hibe aldığını ve kendisinin Sanofi ve Lyra Therapeutics firmalarının danışmanı olduğunu bildirdi.

Dr. Valerie Lund, Abbott Criteria Fieldwork, Elsevier, Hartington, Medscape, Sprime Health, Kyorin, Quintiles, GSK ve Sanofi'den kişisel ücretler aldığını bildirdi.

Dr. Claire Hopkins, Sanofi, Chordate, Olympus, Smith ve Nephew ve Medtronic'ten kişisel ücretler aldığını bildirdi.

Dr. Robert Kern, NHI'den hibeler ve Sanofi, Genentech, Lyra ve NeurEnt'den kişisel ücretler aldığını bildirdi.

Dr. Sietze Reitsma Sanofi, Novartis, Chordate Medical'den hibeler ve Sanofi'den kişisel ücretler aldığını bildirdi.

Dr. Manuel Bernal-Sprekelsen, Olympus, Hamburg'dan kişisel ücretlerin yanı sıra Salvat Pharmaceutical Company, Barselona, İspanya'dan danışmanlık ücreti ve Karl Storz, Almanya'dan finansal olmayan destek olarak kursları için ücretsiz diseksiyon setleri sağlandığını bildirmiştir.

Dr. Joaquim Mullol, URIACH Group, MYLAN-MEDA Pharma'dan hibeler ve URIACH Group, MYLAN-MEDA Pharma, Genentech-Novartis, Regeneron & Sanofi-Genzyme, Astra Zeneca'dan kişisel ücretler aldığını bildirdi.

Dr. Isam Alobid, MSD'den hibe aldığını ve Roche, MSD, Mylan, Menarini'den kişisel ücretler aldığını bildirdi.

Dr. Claus Bachert, Sanofi, Novartis, Astra-Zeneca, GSK ve ALK'dan kişisel ücretler aldığını bildirdi.

Dr. Noam Cohen, Sanofi / Regeneron'dan ve GeneOne Life Sciences'ten (Patent haklarının lisanslanması) kişisel ücretler aldığını bildirmiştir.

Dr. Ludovic De Gabory Zambon, ALK-Abello, Medtronic, Laboratoire de la Mer, Integra Life Sciences'dan kişisel ücretler, Zambon, ALK-Abello, Medtronic, Laboratoire de la Mer, Integra Yaşam Bilimleri, Chiesi, Sanofi-Aventis'ten danışmanlık ücreti, Laboratoire de la Mer tarafından finanse edilen araştırma ve Integra Life Sciences'tan patent aldığını bildirmiştir.

Dr. Martin Desrosiers Glaxo Smith Kline, Astra Zeneca, Sanofi / Regeneron'un danışma kurullarında ve klinik çalışmalarında bulunmaktadır. Milano konuşmacı bürosu. Probionase Therapies Inc. Kurucusu.

Dr. Zuzana Diamant, Lund Üniversitesi, Groningen Üniversitesi, Charles Üniversitesi Prag ile akademik ortaklığa sahiptir. Biyoteknoloji ve ilaç şirketleri için faz I / II çalışmaları yapan, QPS-NL faz I biriminde çalışmaktadır. Dr. Diamant ayrıca ALK, CSL, HAL Allergy, Sanofi Genzyme Regeneron'dan kişisel ücretler aldığını bildirmiştir ve Acucort, Boehringer Ingelheim ve MSD'de ve web seminerlerinde tıbbi yazarlık yapmaktadır.

Dr. Philippe Gevaert, Novartis, Roche, Genentec, Sanofi, Regeneron, Astra Zeneca, 3NT, Stallergens'ten kişisel ücretler aldığını ve Novartis, Roche, Genentec, Sanofi, Regeneron, Astra Zeneca, 3NT ve Stallergenler'in danışma kurulu üyesi, konuşmacı olarak görev ve mali desteği ile araştırma yaptığını bildirdi.

Dr. Richard Harvey Medtronic, Stryker, Novartis, Meda ve NeilMed pharmaceuticals'a danışmanlık yapmaktadır. Glaxo-Smith-Kline ve Stallergens'ten araştırma hibesi aldığını bildirdi. Glaxo-Smith-Kline, Meda Pharmaceuticals ve Seqiris için konuşmacı bürosunda yer aldı.

Dr. Guy Joos GSK, Chiesi, Asta Zeneca'dan hibe ve Bayer, Eureka VZW, GSK ve Teva'dan kişisel ücretler aldığını bildirdi.

Dr. Janwillem Kocks, Astra Zeneca, Boehringer, Ingelheim, Chiesi, Mundi Pharma, TEVA'dan hibe ve Astra Zeneca, Boehringer, Ingelheim ve Chiesi'den kişisel ücretler aldığını bildirdi.

Dr. Carl Philpott, NIH'den hibe, Sanofi Genzyme, Olympus, Entellus, Aerin Medical, Acclarent, Navigant ve Fifth Sense Trustee'den kişisel ücretler aldığını bildirdi.

Dr. Dermot Ryan Chiessi'den hibeler, Mylan, GSK, Novartis, Chiesi, AZ'dan kişisel ücretler ve Regeneron Eğitim faaliyetlerinden finansal olmayan destek aldığını bildirdi.

Dr. Rodney Schlosser Sanofi, GSK, Roche, Astra Zeneca, Optinose, Healthy Humming'dan hibe ve Sanofi, GSK, Optinose ve Healthy Humming tıbbi direktöründen kişisel ücretler aldığını bildirdi.

Dr. Achim Beule çalışmalarda Glaxo Smith Kline, Astra Zeneca ve Allakos'ta Baş Araştırmacı olarak çalıştığını bildirdi.

Dr. Juan David Bedoya, OHNS Amerikan Akademisi vakfından hibe aldığını bildirdi.

Dr. Eliza Brozek-Madry, Probios'tan hibe aldığını bildirdi.

Dr. Sean Carrie, National Institute Health Research'ten (UK) hibe, Medtronic ve Olympus'tan kişisel ücretler ve Medtronic'ten seyahat ve konaklama sponsorluğu aldığını bildirdi.

Dr. Jessica W. Grayson, Medtronic'ten Gent'teki konferansa katılım için finansal destek aldığını bildirdi.

Dr. Kornkiat Snidvongs, Menarini ve MSD'den kişisel ücretler aldığını bildirdi.

Dr. Harsha Karyawasam, Sanofi, Novartis, AZ, MEDA'dan kişisel ücretler aldığını bildirdi.

Dr. Ana Kjeldsen, benralizumabın randomize kontrollü çalışması olan OSTRO projesine katıldığını bildirdi.

Dr. Ludger Klimek, Allegopharma, MEDA / Mylan, ALK Abello, LETI Pharma, Stallergenes, Quintiles, Sanofi, Astra Zeneca, GSK, ASIT biotech, Lofarma'dan hibe ve Allegopharma, MEDA / Mylan, HAL Allergie, LETI Pharma, Alerji Terapeut, Sanofi'den kişisel ücretler aldığını bildirdi.

Dr. Mitsuhiro Okano, Tanabe Mitsubishi Pharma Corporation ve Taiho Pharmaceutical Co'dan hibe ve Sanofi, Tanabe Mitsubishi Pharma Corporation ve Taiho Pharmaceutical Co'dan kişisel ücretler aldığını bildirdi.

Dr. Metin Onerci, STORZ'dan seyahat masrafları ve kadavra kursları desteği aldığını bildirdi.

Dr. Mahdi Shkoukani, MEDA Pharmaceuticals MEA FZ-LLC, BAE danışma kurulu üyesi olduğunu bildirdi.

Dr. Ian Witterick Proteocyte Diagnostcis Inc.'de hisse sahibi olduğunu ve Sanofi Genzyme Danışma Kurulu'nda bulunduğunu bildirdi.

Dr. Retno Wardani Abbott Endonezya'dan hibe, P&G, Menarini, Zuellig Pharm'tan konuşmacı ücreti, konaklama ve seyahat masrafları ve Advance Medica Corpora'dan sponsorluk aldığını bildirdi.

Aşağıdaki yazarlar herhangi bir finansal ilişki bildirmemişlerdir:

Dr. Peter Hellings, Dr. Sanna Toppila-Salmi, Dr. Wilma Terezinha Anselmo Lima, Dr. Fuad Baroody, Dr. Christian von Buchwald, Dr. Anders Cervin, Dr. Jannis Constantinidis, Dr. Richard Douglas, Dr. Anita Hafner, Dr. Livije Kalogjera, Dr. Andrew Knill, Dr. Basile Nicolas Landis, Dr. Jacqueline Limpens, Dr. Sarah Lebeer, Dr. Olga Lourenco, Dr. Paolo Maria Matricardi, Dr. Cem Meco, Dr. Liam O'Mahony, Dr. Brent Senior, Dr. Timothy Smith, Dr. Thijs Teeling, Dr. Peter Valentin Tomazic, Dr. De Yun Wang, Dr. Luo Zhang, Dr. Paolo Battaglia, Dr. Cecilia Ahlström-Emanuelsson, Dr. Mohammad Aloulah, Dr. Mohannad Al-Qudah, Dr. Saad Alsaleh, Rashid Alabri, Dr. Saied Alhabash, Dr. Aleksandra Aleksic, Dr. Adrian Agius, Dr. Silvio Albu, Dr. Muad Aziz Baban, Dr. Tomislav Baudoin, Dr. Achim Beule, Dr. Khaled Bofares, Dr. Itzhak Braverman, Dr. Richard Byaruhanga, Dr. Claudio Callejas, Dr. Lisa Caulley, Dr. Caius-Codrut Sarafoleanu, Dr. Desderius Chussi, Dr. Eugenio de Corso, Dr. Lal Devyani, Dr. Usama El Hadi, Dr. Ahmed Elfarouk, Dr. Philippe Eloy, Dr. Shokrollah Farrokhi, Dr. Ferrari Michel, Dr. Giovanni Felisati, Dr. Roman Fishchuk, Dr. Boris Grdinic, Dr. Paulo Goncalves, Prof. Usamah Hadi, Dr. Julio Heinichen, Dr. Salina Husain, Dr. Aneesa Hamizan, Dr. Justinas Ivaska, Dr. Frodita Jakimovska, Dr. Ljiljana Jovancevic, Dr. Reda Kamel, Dr. Hideyuki Kawauchi, Dr. Sergei Karpischenko, Dr. Emily Kakande, Dr. Antoni Krzeski, Dr. Gabriela Kopacheva Barsova, Dr. Yew Kwang Ong, Dr. Devyani Lal, Dr. José Letort, Dr. Andrey Lopatin, Dr. Zhang Luo, Dr. Abdelhak Mahdjoubi, Dr. Alireza Mesbahi, Dr. Jane Netkovski, Dr. Dieudonné Nyenbue Tshipukane, Dr. Andrés Obando, Dr. Muge Ozkan, Dr. Richard Orlandi, Dr. Nobuyoshi Otori, Dr. Kheir Ouennoughy, Dr. Aleksandar Peric, Dr. Jan Plzak, Dr. Emmanuel Prokopakis, Dr. Alkis Psaltis, Dr. Benoit Pugin, Dr. Marco Raftopoulos, Dr. Herbert Riechelmann, Dr. Philippe Rombaux, Chae-Seo Rhee, Dr. Kafui Searyoh, Prof. Arthur K. Shukuryan, Dr. Sverre Steinsvag, Dr. David Smyth, Dr. Marian Sicak, Dr. Tanja Soklic Kosak, Dr. Par Stjarne, Dr. Semia Sahtout, Dr. Budi Sutikno, Dr. Kim Sung Wam, Prof. ShiJianbo, Prof. Tang Ing Ping, Dr. Thuy Tran, Prof. Pongsakorn Tantilipikorn, Prof. Sanguansak Thanaviratananich, Dr. Jure Urbancic, Dr. Arunas Valiulis, Dr. Carolina Vasquez de Aparicio, Dr. Dilyana Vicheva, Prof. Richard Voegels, Dr. Martin Wagenmann, Dr. Paula Virkula, Dr. Gil Vicente, Dr. Martin Wagenmann, Dr. Dehui Wang, Dr. Antje Welge-Lussen, Dr. Erin Wright, Dr. Dmytro Zabolotny, Dr. Bella Zsolt.

İleri Literatür Tarama Tekniklerinin Kısaltmaları		
Mesh (Medical Subject Headings)	Tıbbi Konu Başlıkları	Tıbbi Konu Başlıkları (MeSH) Ulusal Tıp Kütüphanesi (US National Library of Medicine) tarafından kontrollü ve hiyerarşik bir şekilde medikal indeksleme, kataloglama ve aranması için üretilen kelimeler topluluğudur.
OR	VEYA	Arama terimlerinin herhangi birini veya tümünü içeren kayıtları alır.
AND	VE	Yalnızca tüm arama terimlerini içeren kayıtları alır.
NOT	DEĞİL	İlk arama terimini içeren kayıtları alır ve ikinci arama terimini hariç tutar.
Adjacency (ADJ)	Bitişik	Belirli bir sırada arama terimleri yan yana olan kayıtları alır. Komut satırında boşluk bulunan terimleri ayırdığınızda, Ovid otomatik olarak birbirine bitişik terimleri arar, çünkü aralarına ADJ ekleyerek arama terimlerini manuel olarak ayırmanız gerekmez.
Defined Adjacency (ADJn)	Tanımlı Bitişiklik	Herhangi bir sırada belirli sayıda (n-1) kelime içinde arama terimleri içeren kayıtları alır. Bitişik işleci kullanmak için, arama terimlerinizi ADJ ve 'den 99'a kadar bir sayı ile aşağıda açıklandığı gibi ayırın: ADJ1 Herhangi bir sırayla yan yana ADJ2 Yan yana, herhangi bir sırada, arada en fazla 1 kelime ADJ3 Yan yana, herhangi bir sırada, aralarında en fazla 2 kelime ADJ99 Yan yana, herhangi bir sırada, arada 98 kelimeye kadar
Unlimited Truncation (\$)	limitsiz kesme	Belirtilen kök sözcüğün tüm olası son ek varyasyonlarını alır. Bir terime sınırsız kesme uygulamak için, kök kelimeyi veya deyimini ve ardından kesme karakterlerinden birini yazın: \$ (dolar işareti) veya : (iki nokta üst üste).
Optional Wildcard (?)	İsteğe bağlı Joker Karakter	Bir veya sıfır karakterin yerine geçmek üzere bir arama teriminin içinde veya sonunda kullanılabilir. Bu joker karakter, ekstra karakterin var olup olmadığını almak istediğinizi belirttiği için İngiliz ve Amerikan kelime varyantlarına sahip belgeleri almak için kullanışlıdır.
Explode (Exp)		Explode, seçtiğiniz konu başlığının yanı sıra altındaki daha spesifik başlıkların tümünü içerir. Bu, ilgili alt konularla ilgili referanslar ekleyerek sonuç sayısını artıracaktır.
The forward slash /	Eğik çizgi	Terim, veritabanının Konu Başlıkları listesinde aranan geçerli bir kontrollü kelime olduğunu anlamına gelir. / Eğik çizgisinden / sonra alt başlık kısaltması yoksa, bu TÜM alt başlıkları seçtiğiniz anlamına gelir. Ancak, eğik çizgi / 'den sonra alt başlık kısaltmaları varsa, bu, alt başlıkları seçtiğiniz anlamına gelir.
.mp. multi purpose	(çok amaçlı)	Konu başlıklarını da içerir
.tw. textword	(başlık ve özet)	
.ti. title	başlık	
The asterisk *)	Yıldız	Kesme komutu olarak kullanılır. Kesme, veritabanına, serbest metin anahtar sözcük araması yaptığınızda, yazdığınız sözcüğün kökünü araması ve ardından alternatif sonları alması gerektiğini bildirir. Bu, aramanızda hem tekil hem de çoğul yazmak zorunda kalmadan çoğulları aramak için mükemmeldir, ancak başka alternatif sonlar da bulur (bazıları konunuzla ilgili olmayabilir).
[mh] MeSH headings	Cochrane Tıbbi başlıklar	Explode özelliği eklenmiş MeSH arama
	[mh vaccines]	
	[mh ^vaccines]	Explode özelliği olmayan MeSH araması
	[mh "viral vaccines"]	Explode özelliği eklenmiş ve birden fazla sözcük içeren MeSH araması
	[mh ^"viral vaccines"]	Explode özelliği olmayan birden fazla sözcük içeren MeSH araması

## İleri Literatür Tarama Tekniklerinin Kısaltmaları

	[mh vaccines/AE] Searches, Vaccines, exploded and limited to qualifier Adverse Effects (AE)	Aramayı bir veya daha fazla niteleyici ile sınırlamak için, bir eğik çizgi ve / karakterlerinin ardından niteleyici için iki harfli kısaltma kullanın. Birden fazla niteleyici arıyorsa, onları virgülle ayırın.
	[mh ^"viral vaccines"/AD,AE] Searches Viral Vaccines, NOT exploded and limited to qualifiers Administration and Dosage (AD) or Adverse Effects (AE)	
.ab. Abstract	özet	
.kw Keywords	Birden fazla sözcük içeren anahtar kelime	Örnek; alerjik rinit tanısı.kw.
.kf Keywords	Tek sözcükten oluşan anahtar kelime	Örnek; rinit.kf.
.pt Publication type	Baskı tipi	Örnek; derleme, klinik çalışma vs.
.ot Orjinal title	Orjinal dilinde yazılmış başlıklar (İngilizce dışı)	
fs. floating subheading	Yüzer alt başlık	Bir alt başlığın eklenmesi gereken herhangi bir Tıbbi Konu Başlığı belirtmeden genel kavramları arar.
.jw. Journal word	Dergi kelimesi	Journal Word (JW) dizini Ovid MEDLINE (R) içindeki her dergi adından tek tek sözcükler içerir.
NEAR	Cochrane	Aralarında 6 sözcük olan terimleri bulur.
NEAR/X	Cochrane	Aramada kullanılan terimler arasındaki X sözcük içinde bulur. Burada X = aramada kullanılan terimler arasındaki maksimum sözcük sayısı.
next	cochrane	Terimleri yan yana göründükleri zaman bulur. Koşullar belirtilen sırayla görünmelidir. Joker karakterlerle arama için kullanın.
:so Source	Kaynak cochrane	Derginin başlığı, konferans adı, rapor adı vb. ile sınırlandırmak için bu etiket kullanılır.
.ci. Conflict of Interest	Çıkar çatışması	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <a href="https://ospguides.ovid.com/OSPguides/medline.htm#FS">https://ospguides.ovid.com/OSPguides/medline.htm#FS</a></li> <li>2. <a href="https://www.cochranelibrary.com/advanced-search">https://www.cochranelibrary.com/advanced-search</a> adresinden "search help" sekmesine tıklayınız.</li> <li>3. <a href="https://libguides.kcl.ac.uk/systematicreview/advanced">https://libguides.kcl.ac.uk/systematicreview/advanced</a></li> <li>4. <a href="https://guides.library.utoronto.ca/c.php?g=577919&amp;p=4305874">https://guides.library.utoronto.ca/c.php?g=577919&amp;p=4305874</a></li> <li>5. <a href="http://medlib.bu.edu/news/archive/searchtip5.html">http://medlib.bu.edu/news/archive/searchtip5.html</a></li> <li>6. <a href="https://www.nlm.nih.gov/mesh/dtype.html">https://www.nlm.nih.gov/mesh/dtype.html</a></li> <li>7. <a href="https://otago-med.libguides.com/medline/home">https://otago-med.libguides.com/medline/home</a></li> </ol>		



