



TC.

**BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TÜRK TOPLUMUNDA NAZAL POLİPLİ KRONİK RİNOSİNÜZİTTE  
ENDOTİPLEMENİN PROGNOSTİK ETKİLERİNİN KLİNİK OLARAK  
GÖSTERİLMESİ**

**Dr. Halide ÖZTÜRK YANAŞMA**

**UZMANLIK TEZİ**

**BURSA- 2023**



TC.

**BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TÜRK TOPLUMUNDA NAZAL POLİPLİ KRONİK RİNOSİNÜZİTTE  
ENDOTİPLEMENİN PROGNOSTİK ETKİLERİNİN KLİNİK OLARAK  
GÖSTERİLMESİ**

**Dr. Halide ÖZTÜRK YANAŞMA**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: Prof. Dr. Uygur Levent DEMİR**

**BURSA- 2023**

## İÇİNDEKİLER

İçindekiler.....	i
Kısaltmalar.....	ii
Şekiller Listesi.....	iii
Tablolar Listesi.....	v
Özet.....	vi
İngilizce Özet.....	viii
1.Giriş ve Amaç.....	1
2.Genel Bilgiler.....	3
2.1. Burun Ve Paranasal Sinüslerin Anatomisi Ve Fizyolojisi.....	3
2.2. Kronik Rinosinüzit Ve Endotipler.....	11
3.Gereç ve Yöntem.....	22
4.Bulgular.....	25
5.Tartışma.....	40
6.Kaynaklar.....	45
7.Teşekkür.....	53
8.Özgeçmiş.....	54

## KISALTMALAR

**KRS:** Kronik Rinosinüzit

**EPOS 2020:** The European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020

**IL:** İnterlökin

**Ig:** İmmunglobulin

**TH:** T Helper Hücre

**NK T hücreleri:** Doğuştan Gelen Öldürücü T Hücre

**TSLP:** Timik Stromal Lenfoprotein

**TNF-alfa:** Tümör Nekroz Faktör

**TGF-beta:** Dönüştürücü büyüme faktörü Beta

**IFN-gama:** İnterferon Gama

**MPO:** Miyeloperoksidaz

**NSAİİ:** Non-Steroidal Anti İnflamatuvar

**FESS:** Fonksiyonel Endoksopik Sinüs Cerrahisi

**NG:** Nüks Eden Hasta Grubu

**NsG:** Nüks Etmeyen Hasta Grubu

**NO:** Nitrik Oksit

## ŞEKİLLER LİSTESİ

**Şekil-1:** Paranasal sinüslerin çocukluk dönemindeki gelişimi

**Şekil-2:** Leonardo da Vinci Maksiller Sinüs Çizimi

**Şekil-3:** Lamellar anatomi

**Şekil-4:** Ostiomeatal kompleks bileşenlerini gösteren koronal BT görüntüsü.

**Şekil-5:** Haller Hücresi

**Şekil-6:** Sfenoid sinüs pnömotizasyonu

**Şekil-7:** Koronal BT görüntüsü bilateral Onodi hücreleri

**Şekil-8:** Primer KRS gruplandırması

**Şekil-9:** Tip 2 enflamasyon Mekanizması

**Şekil-10:** non Tip-2 İnflamasyon Mekanizması

**Şekil-11:** Sekonder KRS sınıflaması

**Şekil-12:** EPOS 2020 klavuzuna göre KRS tedavi şeması

**Şekil-13:** EPOS 2020 klavuzuna göre yaygın KRS tedavi şeması.

**Şekil-14:** EPOS 2020 Klavuzuna göre biyolojik tedavi başlama endikasyonları

**Şekil-15:** EPOS 2020 Klavuzuna göre biyolojik tedavi yanıtının değerlendirilmesi

**Şekil-16:** IL-5 için sol grafikte kontrol grubu ve polip grubu karşılaştırılması, sağ grafikte NG ve NsG hastaları karşılaştırılması.

**Şekil-17:** IL-13 için sol grafikte kontrol grubu ve polip grubu karşılaştırılması, sağ grafikte NG ve NsG hastaları karşılaştırılması.

**Şekil-18:** IL-4 için sol grafikte kontrol grubu ve polip grubu karşılaştırılması, sağ grafikte NG ve NsG hastaları karşılaştırılması.

**Şekil-19:** ECP için sol grafikte kontrol grubu ve polip grubu karşılaştırılması, sağ grafikte NG ve NsG hastaları karşılaştırılması.

**Şekil-20:** IgE için sol grafikte kontrol grubu ve polip grubu karşılaştırılması, sağ grafikte NG ve NsG hastaları karşılaştırılması.

**Şekil-21:** IL-17 için sol grafikte kontrol grubu ve polip grubu karşılaştırılması, sağ grafikte NG ve NsG hastaları karşılaştırılması.

**Şekil-22:** IL-22 için sol grafikte kontrol grubu ve polip grubu karşılaştırılması, sağ grafikte NG ve NsG hastaları karşılaştırılması.

**Şekil-23:** IFN-gama için sol grafikte kontrol grubu ve polip grubu karşılaştırılması, sağ grafikte NG ve NsG hastaları karşılaştırılması.

**Şekil-24:** TGF-beta için sol grafikte kontrol grubu ve polip grubu karşılaştırılması, sağ grafikte NG ve NsG hastaları karşılaştırılması.

**Şekil-25:** Periostin için sol grafikte kontrol grubu ve polip grubu karşılaştırılması, sağ grafikte NG ve NsG hastaları karşılaştırılması.

**Şekil-26:** TNF-alfa, için sol grafikte kontrol grubu ve polip grubu karşılaştırılması, sağ grafikte NG ve NsG hastaları karşılaştırılması.

**Şekil-27:** IL-1 beta, için sol grafikte kontrol grubu ve polip grubu karşılaştırılması, sağ grafikte NG ve NsG hastaları karşılaştırılması.

**Şekil-28:** TSLP, için sol grafikte kontrol grubu ve polip grubu karşılaştırılması, sağ grafikte NG ve NsG hastaları karşılaştırılması.

**Şekil-29:** IL-25, için sol grafikte kontrol grubu ve polip grubu karşılaştırılması, sağ grafikte NG ve NsG hastaları karşılaştırılması.

**Şekil-30:** IL-33, için sol grafikte kontrol grubu ve polip grubu karşılaştırılması, sağ grafikte NG ve NsG hastaları karşılaştırılması.

**Şekil-31:** MPO, için sol grafikte kontrol grubu ve polip grubu karşılaştırılması, sağ grafikte NG ve NsG hastaları karşılaştırılması.

**Şekil-32 :** Çalışmadaki hastaların benzerlik ve uyumunun değerlendirildiği küme analizi diyagramı

## TABLÖLAR LİSTESİ

**Tablo-1:** İnterlökinler ve görevleri

**Tablo-2:** Epidemiyolojik veriler

**Tablo-3:** Tip-2 enflamasyon ve non Tip-2 enflamasyonu temsil eden sitokinler

**Tablo-4:** Sitokinlerin polip gelişimine ve nüks gelişimine etkileri

**Tablo-5:** Klinik hasta grupları ile küme analizi sonucu oluşan grupların karşılaştırılması

**Tablo-6:** Küme oluşumuna istatistiksel olarak anlamlı katkı sağlayan sitokinler

## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı kronik rinosinüzite bağlı nazal polipozis nedeniyle takip edilen hastalarda endotip profilinin tespit edilmesidir.

**Materyal ve Method:** Çalışmaya nazal polipli kronik rinosinüzit nedeniyle sinüs cerrahisi uygulanan 60 hasta, kontrol grubunda septoplasti ve/veya konka rezeksiyonu yapılan 20 hasta olacak şekilde toplam 80 hasta dahil edildi. Çalışmanın başında hastaların kan eozinofil değerleri belirlendi. Polipli hastalar cerrahi sonrası 6 ay takip edilerek, polip nüksü gelişenler NG, nüks gelişmeyenler NsG olarak gruplandırıldı.

Hastalardan operasyon esnasında alınan doku örneklerinde Interlökin(IL)-5, IL-4, IL-13, Eozinofil Katyonik Protein(ECP), İmmunglobulin(Ig)E, IL-17, IL-22, İnterferon(IFN)-gama, Dönüştürücü büyüme faktörü(TGF)-Beta, Periostin, Miyeloperoksidaz(MPO), Tümör Nekrozis Faktör(TNF)-alfa, IL-1 beta, Timik Stromal Lenfoprotein(TSLP), IL-25, IL-33 sitokinkerine ait Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELİSA) testleriyle ölçümler yapıldı. Sonuçlar t-testi, MannWhitney U ve Küme testleriyle analiz edildi.

**Bulgular:** Çalışma grubunda 36 (NG, n=36, %45) hastada polip nüksü geliştiği, 24 (NsG, n=24, %30) hastada ise polip nüksü gelişmediği izlendi. Çalışma grubunda eozinofil sayısı kontrol grubuna kıyasla yüksek saptandı(p=0,008). NG ve NsG arasında istatistiksel farklılık saptanmadı(p=0,469).

Çalışma grubunda IL-5, TGF-beta, periostin, TNF-alfa ve IL-25 değerleri kontrol grubuna kıyasla yüksek saptandı (sırasıyla p=0,039, p=0,0297, p=0,0208, p=0,0179, p=0,0147).



NG ve NsG karşılaştırıldığında NG'nda IL-33 ( $p=0,001$ ), NsG'de ise IL-13 ve IL-17 düzeyleri daha yüksek saptandı (sırasıyla  $p=0,0001$ ,  $p=0,048$ ).

Küme analizinde Ig E, IL-1 beta, IL-25 ve TGF-beta değerlerine göre 2 farklı küme elde edildi. Küme 1'de kontrol grubuna, Küme 2'deki hasta gruba ait olma oranlarından farklılık göstermekteydi. NG ile NsG arasında fark görülmedi ( $p=0,517$ ).

**Sonuç:** Polip nüksü gelişen hastalarda IL-33 düzeyleri daha yüksek saptandı. Bu sonuç nazal polipli kronik rinosinüzit tedavisinde Anti IL-33 ajanlarının olumlu etkilerinin olabileceği düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** kronik rinosinüzit, nazal polipozis, sitokin, endotip, ELİSA.

## SUMMARY

### **Clinical Illustration of The Prognostic Effects of Endotyping in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps in Turkish Society**

**Objective:** The aim of this study was to determine the endotype profile in patients with nasal polyposis due to chronic rhinosinusitis.

**Material and Method:** A total of 80 patients were included in the study, 60 patients who underwent sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyps and 20 patients who underwent septoplasty and/or concha resection in the control group. Blood eosinophil levels were determined at the beginning of the study. Patients with polyps were followed up for 6 months after surgery and those with polyp recurrence were grouped as NG and those without recurrence were grouped as NsG.

Interleukin (IL)-5, IL-4, IL-13, Eosinophil Cationic Protein (ECP), Immunoglobulin(Ig)E, IL-17, IL-22, Interferon(IFN)-gamma, Transforming growth factor(TGF)-Beta, Periostin, Myeloperoxidase (MPO), Tumor Necrosis Factor(TNF)-alpha, IL-1 beta, Thymic Stromal Lymphoprotein(TSLP), IL-25, IL-33 cytokines were determined in tissue samples taken from the patients during the operation by Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) tests. The results were analyzed by t-test, Mann-Whitney U and Cluster tests.

**Results:** In the study group, 36 (NG, n=36, 45%) patients developed polyp recurrence and 24 (NsG, n=24, 30%) patients did not develop polyp recurrence. Eosinophil count was higher in the study group compared to the control group (p=0.008). No statistical difference was found between NG and NsG (p=0.469).

IL-5, TGF-beta, periostin, TNF-alpha and IL-25 levels were higher in the study group compared to the control group ( $p=0.039$ ,  $p=0.0297$ ,  $p=0.0208$ ,  $p=0.0179$ ,  $p=0.0147$ , respectively).

When NG and NsG were compared, IL-33 levels were higher in NG ( $p=0.001$ ) and IL-13 and IL-17 levels were higher in NsG ( $p=0.0001$ ,  $p=0.048$ , respectively).

In cluster analysis, 2 different clusters were obtained according to Ig E, IL-1 beta, IL-25 and TGF-beta values. The rates of belonging to the control group in Cluster 1 differed from the rates of belonging to the patient group in Cluster 2. There was no difference between NG and NsG ( $p=0.517$ ).

**Conclusion:** IL-33 levels were found to be higher in patients with polyp recurrence. This result suggests that anti-IL-33 agents may have positive effects in the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps.

**Keywords:** chronic rhinosinusitis, nasal polyposis, cytokine, endotype, ELISA.

## 1.GİRİŞ ve AMAÇ

Kronik rinosinüzit, Avrupa ve Amerika toplumlarında prevalansı %5-15'dir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda 30 milyon kişinin bu nedenle hekime başvurduğu önemli bir hastalık grubudur (1). Hastaların büyük bir kısmında nazal boşluk içerisinde polipoid dejenerasyon görülmektedir. Polipli kronik sinüzit fiziksel ve sosyal sağlık sorunlarına yol açarak hastalarda uyku problemleri ve mental problemlere neden olabilmektedir. Hayat kalitesini ciddi anlamda olumsuz etkileyebilmekte ve iş gücü kayıplarına neden olabilmektedir. Günümüzde bu hasta grubuna yönelik nazal yıkama, topikal/sistemik steroid kullanımı ve/veya cerrahi uygulanması tedavi alternatifleri arasında bulunmaktadır (2). Uygun tedaviye rağmen bu hastaların yaklaşık %15'inde nüks nedeniyle tekrarlayan cerrahiye ihtiyaç duyulmaktadır (3). Tedavi direncinde etkin olan faktörler uzun yıllardır araştırılmaktadır.

Geçmiş yıllarda kronik rinosinüzit (KRS) sınıflamasında hastalar klinik bulgulara göre polipli ve polipsiz şeklinde gruplandırılmaktaydı. Ancak güncel çalışmalarla birlikte hastalığın alt grupları incelenmiş ve farklı klinik davranışın enflamasyonu oluşturan hücre tiplerinden kaynaklandığı düşünülmüştür. Özellikle eozinofillerin aktif rol aldığı tip 2 hücresel yanıt olan poliplerde hastalığın daha fazla nüks ettiği ve tedaviye dirençli olduğu bulunmuştur (1). Bunun yanı sıra Kistik Fibrozis, alerjik fungal sinüzit, sistemik alerji, astım ve aspirin duyarlılığı gibi ek hastalıkları olanlarda hücresel enflamatuvar yanıtın yüksek olması sonucu polipli sinüzitin sıklığının arttığı ortaya konulmuştur (4). Çalışmaların son yıllarda geldiği noktada artık hücresel enflamasyonu tetikleyen immünoglobulin, sitokin veya kemokin gibi immünohistokimyasal biyo-işaretleyicilerin dokuda gösterilmesi ile yapılan endotipleme giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Bu endotipleme sayesinde kişiye özel tedavi ajanlarının (anti-lökotrien 5, anti Ig-E) kullanımı gündeme gelmiştir (5).

Polipli kronik rinosinüzitte endotipleme son 2-3 yılda dünyada merak uyandıran bir konudur. Bu amaçla yapılan çalışmaların derlenmesi ile 4 temel endotip grubu ortaya konulmuştur; 1) tip 2 sitokin bazlı, 2) eozinofil bazlı, 3) immünoglobulin Ig-E bazlı ve 4) sistenil bazlı olarak (1). Bu sınıflamada temel alınan yaklaşık yirmiye yakın biyo-işaretleyici mevcuttur. Endotipleme ile ilgili başta Avrupa'da ve Çin'de olmak üzere çok merkezli, az sayıda kohort çalışmaları devam etmektedir (6). Türkiye'de henüz polipli kronik sinüzit hastalarında yapılmış endotip çalışması yoktur.

Bu çalışmanın amacı, Türk toplumunda nazal polipli kronik rinosinüzit hastalarında endotiplerin belirlenmesidir. Bu çalışma kişiye özgü tedavilerin kullanılabileceği hasta gruplarının araştırılmasına öncülük edecektir.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. Burun ve Paranasal Sinüslerin Embriyolojisi, Anatomisi ve Fizyolojisi

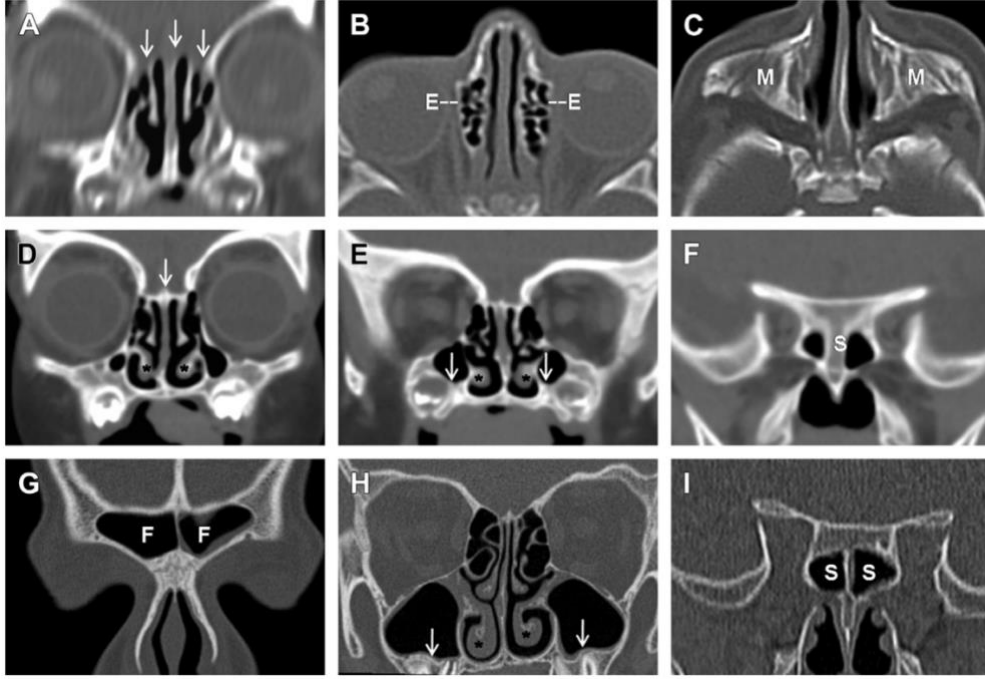
#### 2.1.1. Embriyoloji

Embriyoda, gebeliğin dördüncü ve beşinci haftaları arasında, mandibular, maksiller ve frontonazal çıkıntılarla çevrili stomadeum adı verilen merkezi bir açıklıkla ilk tanımlanabilir baş ve yüz gelişmeye başlar. Nazal plakodlar frontonazal çıkıntıdan farklılaşır ve daha sonra burun boşluğu ve koanayı oluşturur (7).

Yaklaşık 25 ila 28. gebelik haftalarında, etmoid kemik, kafa tabanının oluşumunda merkezi bir yapı olan kıkırdaklı koku kapsülünün katlanmasından gelişmeye başlar. İçinde gelişen etmoid sinüsler doğumda mevcutken, diğer sinüsler (frontal, maksiller ve sfenoid) koku kapsülünün çevresinde pnömatizasyona bağlı olarak gelişir. Dolayısıyla, etmoid sinüs filogenetik, anatomik, embriyolojik ve işlevsel olarak diğer hava içeren paranasal sinüslerden farklıdır (8). Kemikleşme paterni de diğer paranasal sinüslerden daha farklı ve karmaşıktır (9).

Pnömatizasyon paterni her bir sinüs grubuna özgüdür ve büyüme devam ettikçe sinüslerin boyutunda ve havalanmasında meydana gelen sürekli değişim, pediatrik yaş grubunda sinüs patolojisinin tedavisi/cerrahisi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir (10).

Şekil-1'de, paranasal sinüslerin ve ilgili yapıların çocukluk dönemindeki gelişimini gösterilmektedir.



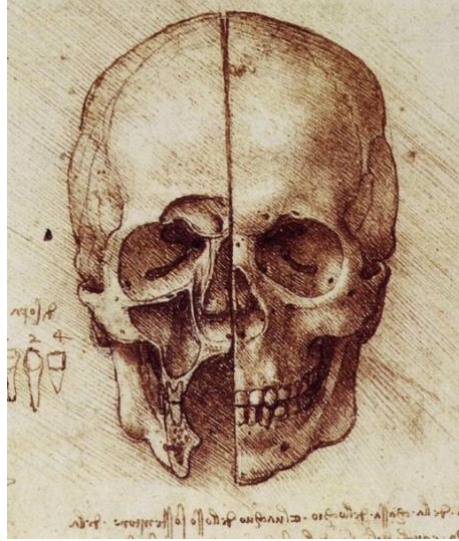
**Şekil-1:** Doğumda paranasal sinüs gelişimi (A-C): (A) kemikleşmemiş ön kafa tabanı yapıları (oklar); (B) etmoidal labirent (E) doğumda tek pnömatize hücrelerdir; (C) M, pnömatize olmayan maksiller sinüsler. 1 yaşında paranasal sinüs gelişimi (D-F): (D) ön kafa tabanı kemikleşmesi (ok) tamamlanmıştır; (E) inferior turbinatlar (yıldız işaretleri) seviyesine kadar uzanan kısmen pnömatize maksiller sinüs tabanı (oklar); ve (F) erken sfenoid sinüs (S) pnömatizasyonu. Beş yaşında paranasal sinüs gelişimi (G-I): (G) frontal sinüs (F) orbital çatıya kadar pnömatize; (H) maksiller sinüs tabanı (oklar) inferior meatus seviyesine kadar uzanmaktadır; ve (I) sfenoid sinüs pnömatizasyonu giderek artmaktadır (11).

### 2.1.2. Anatomi ve Tarihçe

Paranasal sinüsler ilk olarak eski Mısırlılar tarafından kafatası kemiklerinin içinde tanımlanmıştır. Milattan önce 3700 ila 1500 yılları arasına tarihlenen tıbbi yazılar, Mısırlıların maksiller kemiklerin yapısına aşına olduklarına dair kanıtlar sunmaktadır (12). Yaklaşık MÖ 1600 yılına ait Edwin Smith Papirüsüne göre, eski Mısırlılar burun yaralanmaları ve burun kırıklarının tedavisiyle de ilgilenmişlerdir (13). Bununla birlikte, en şaşırtıcı tanıklık, Mısırlıların bir insan bedenini mumyalarken, beyni burun boşluğundan çıkarmak için özel aletler kullandıkları ve muhtemelen etmoid hücrelerden çıkardıklarıdır (14). Bu nedenle eski Mısırlılar sinüs cerrahisinin öncüleri olarak kabul edilirler.

Mısırlılardan sonra Hipokrat, Galen ve Celsus gibi eski Yunan hekimlerinin bu konuda çalışmaları devam etmiştir. Hipokrat, yazılarında burun poliplerinin nasıl tedavi edileceğine dair öneriler vermiş (15) ve burun yaralanmalarında kemiklerin yeniden konumlandırılmasıyla ilgili bilgiler vermiştir (13). Ayrıca, ses üretme sürecinde, insanların soluduğu havanın kafa içindeki boşluklardan geçerek yankılandığını belirtmiştir. Hipokrat'ın bahsettiği bu boşlukların paranasal sinüsler olduğu düşünülmektedir. Daha sonra Aulus Celsus, 'De Medicina' adlı tıbbi incelemesinde, burnun cerrahi anatomisi ve etmoid kemiğin kribriiform plakasından geçen koku alma sinirlerinin bir tanımını yapmıştır (16).

Rönesans dönemi bilim adamlarından Leonardo da Vinci'nin etkileyici çizimlerinden birinde, frontal ve maksiller sinüslerin temsil edildiği bir insan kafatasının yarısının önden kesiti tasvir edilmiştir (Şekil-2) (17). Maksiller sinüsün üst çenedeki dişlerle olan yakın ilişkisini farketmiş ve maksiller sinüsün amacının diş köklerini beslemek olan bir humor içerdiğini varsaymıştır (18).



**Şekil-2:** Leonardo da Vinci Maksiller Sinüs Çizimi (19)

Burun boşlukları, orta hatta nazal septum ile ayrılmış, üstte kribriiform plaka ve altta sert ve yumuşak damak tarafından sınırlandırılmış üçgen yapılardır. Nazal boşlukların lateral duvarları, alt, orta ve üst nazal konkaları ile



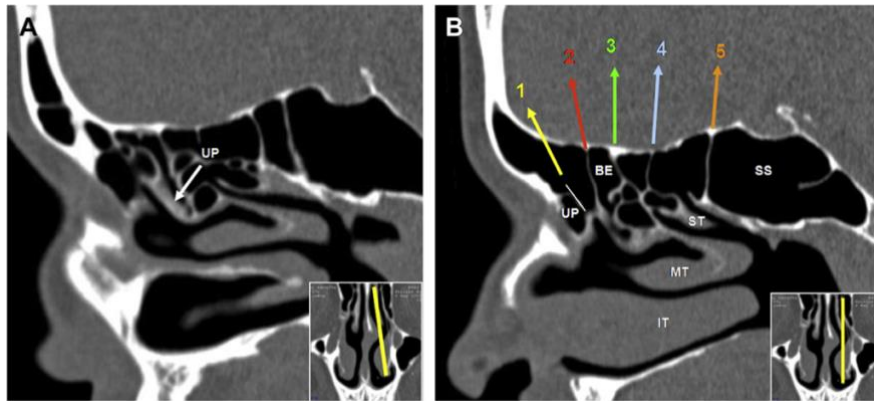
desteklenmiştir. Bu konkalar burun boşluğunu süperior, orta ve inferior mea şeklinde ayırır. Superior meatus; posterior etmoidal hücreleri ve sfenoetmoidal girinti yoluyla sfenoid sinüsü drene eder. Orta meatus; frontal sinüsü, maksiller ostium aracılığıyla maksiller sinüsü ve anterior etmoidal hava hücrelerini drene eder. İnférieur meatus, nazolakrimal kanal aracılığıyla göz yaşını drene eder (20).

### 2.1.2.a Orta Mea

Orta konka, etmoid kemiğin 3 ekseninde; sagittal, koronal ve aksiyel düzlemde bağlantıları olan bir parçasıdır (21). Orta konkanın oblik olarak yönlendirilmiş orta kısmı bazal lamella olarak bilinir. Bazal lamella ön ve arka etmoidal sinüsler arasındaki bölünmeyi işaret eden cerrahi bir belirteçtir (22).

### 2.1.2.b. Etmoid Hücreler

Etmoidal hava hücreleri lateral nazal duvardan kafa tabanına kadar uzanır. Bu yapılar en iyi parasagittal planda görülür (Şekil-3) ve önden arkaya doğru uncinat process, bulla etmoidalis'in ön kenarı, orta konkanın bazal lamellası, superior konkanın lamellası ve varsa supreme konkanın lamellasını içerir. Üst konka yoksa, sfenoid sinüsün ön yüzü beşinci lamel olarak kabul edilir (23).



**Şekil-3:** Lameller anatomiye gösteren sagittal oblik (A) ve sagittal (B) BT görüntüleri. 1: Unsinat proses (UP) (beyaz ok) [A], oblik beyaz çizgi [B]; 2: bulla etmoidalisin (BE) ön kenarı; 3: bazal lamel; 4: üst konka lameli (ST); ve 5: sfenoid sinüsün (SS) ön kenarı. IT, alt konka; MT, orta konka (23).

### 2.1.2.c. Unsinat Proses

Unsinat proses, sagittal bir düzlemde anterosuperiordan posteroinferiora doğru uzanan; anteriorda lakrimal kemiğe, inferiorda inferior konkanın etmoidal prosesine ve palatin kemiğin perpendiküler prosesine temas eden kemiktir. Unsinat posteriorda serbest iç bükey bir kenara sahiptir. Unsinat çıkıntı ile orbita medial duvarı arasındaki boşluk etmoidal infundibulumu gösterir. Unsinat proses superior olarak lamina papirasaya, ön kafa tabanına veya orta konkaya bağlanabilir (21).

### 2.1.2.d. Maksiller Sinüs ve Anterior Osteomeatal Ünite

Maksiller sinüs, maksiller kemik içerisinde bulunur. Çatısını orbita tabanı, tabanını ise maksilladaki alveolar process oluşturur. Maksiller ostium, sinüsün medial duvarının superior yönü boyunca yer alır ve etmoid infundibulumun tabanına drene olur (24).

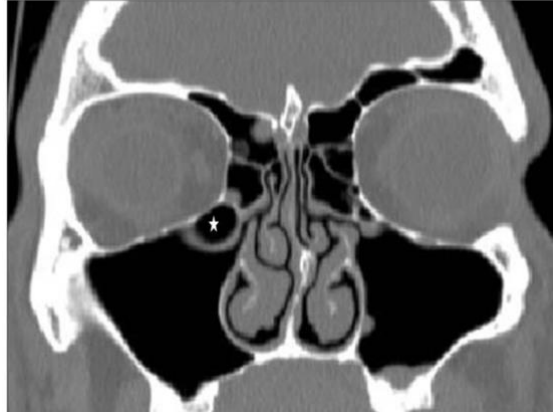
Anterior ostiomeatal ünite ayrı bir anatomik yapı değildir. Uncinate process, etmoid infundibulum, anterior etmoid hücreler ve etmoid, maksiller ve frontal sinüslerin ostiumlarını toplu olarak ifade eder (25). Şekil-4'te osteomeatal kompleksi oluşturan yapılar gösterilmektedir.



**Şekil-4:** Ostiomeatal kompleks bileşenlerini gösteren koronal BT görüntüsü. BE, bulla etmoidalis; EI, etmoidal infundibulum; HS: hiatus semilunaris; MO, maksiller ostium; MM, orta meatus; UP, uncinat proses(23).

### **2.1.2.e. Haller Hücresi**

İnfracorbital etmoid hücre de denir, pnömatize etmoid hava hücreleridir. Maksiller sinüsün medial çatısı ve lamina Papyracea'nın alt kısmı boyunca, etmoid bullanın altında ve unsinat prosesin lateralinde uzanırlar. Bu hücreler infundibulumun daralmasına neden olarak, maksiller sinüsün ostiumunu daraltabilir (Şekil-5) (26).



Şekil-5: Haller Hücresi (27)

### **2.1.2.f. Frontal Sinüs ve Frontal Reses**

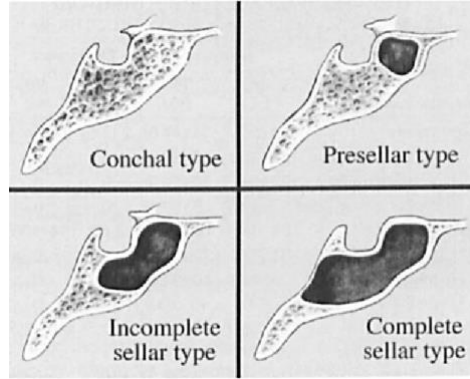
Frontal sinüsler ön etmoidal hava hücrelerinin uzantısı olarak gelişir. Frontal reses, frontal sinüs drene olduğu en dar ön hava kanalını ifade eder. Frontal resesin duvarları anteriorda agger nasi hücresi, lateralde lamina papyracea ve medialde orta konka tarafından oluşturulur. Bu girinti, olguların %62'sinde orta meatusa açılır(28).

### **2.1.2.g. Agger Nazi**

En öndeki etmoidal hava hücrelidir ve lakrimal kemiğin anterioruna doğru uzanır. Frontal resesin anteriorunda, lateralinde ve inferiorunda yer alır ve frontal sinüsün primer ostiumunu sınırlar. Agger nasi hücreleri açıldığında frontal resesin iyi bir görünümü elde edilir. Bu nedenle boyutu frontal resesin ve anterior orta meatusun açıklığını doğrudan etkileyebilir (29).

### 2.1.2.h. Sfenoid Sinüs

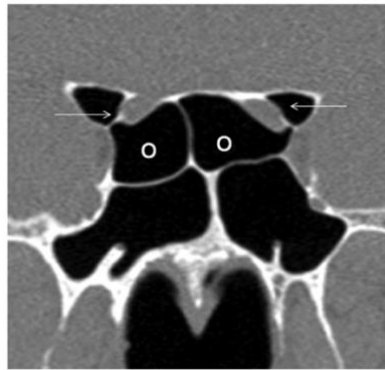
Sfenoid sinüs, sfenoid kemiğin gövdesinde gelişir. Dikey bir septa ile ikiye bölünür. Sfenoid sinüs, pnömatizasyon derecesine bağlı olarak 4 tipte sınıflandırılır (Şekil-6). Optik sinir, internal karotid arter, vidian kanal ve foramen rotundum ile yakın ilişkisi vardır (30).



Şekil-6: Sfenoid sinüs pnömatizasyonu (31)

### 2.1.2.i. Onodi Hücresi

Sfenoid kemiğe uzanan posterior etmoidal hücrelerdir. Optik sinire bitişiktir veya optik siniri çevrelerler. Bu hücrelerin cerrahi eksizyonu yapıldığında sinir risk altındadır (Şekil-7) (32).



Şekil-7: Koronal BT görüntüsü bilateral Onodi hücrelerini ve hücrelerin içinden geçen her iki optik siniri (oklar) göstermektedir(23).

### 2.1.3. Burun ve Paranasal Sinüslerin Histolojisi ve Fizyolojisi

Burun boşluğunun içinde üç farklı epitel tipi mevcuttur. Burun boşluğunun ilk üçte birlik kısmı, orta ve alt konkanın ön uçlarında skuamöz ve transizyonel epitel ile kaplıdır. Bu epitel mikrovilluslu küboidal hücreler içerir. Burun boşluğunun arka üçte ikisinde, psödostratifiye kolumnar epitel (solunum epiteli) bulunur ve bu epitel dört ana hücre tipinden oluşur: silialı kolumnar hücreler, silisasız kolumnar hücreler, goblet hücreleri ve bazal hücreler. Bu epitel mukosilyer aktiviteden sorumludur. Goblet hücreleri mukosilier aktivitenin sağlanması için müsin üretir. Üçüncü epitel ise üst konka ve komşu septumu örten olfaktör epiteldir (33).

Yapılan çalışmalarda sinüs fonksiyonları ile ilgili çok sayıda hipotez öne sürülmüştür. Bunlar baş ağırlığının azaltılması, beyin ve gözler için ısı yalıtımı, ses rezonatörleri, kraniyofasiyal büyüme sırasında iç ve dış kemik tabulararı için kayma düzlemleri, çiğneme esnasında şok emici etki, havanın ısıtılması, intranasal basınç regülasyonudur. Bunlar haricine en önemli fonksiyonları mukosilier drenaj ve ventilasyondur (34).

Yapılan maksiller sinüs biyopsileri sonucu sinüs boşluğunun iç yüzeyini kaplayan mukozal epitelin apikal kutbunda nitrik oksit (NO) üretiminden sorumlu enzim bulunduğu göstermiştir(35). Üretilen NO viral ve bakteriyel enfeksiyonlarda immun yanıtın bir parçası olarak kullanılmaktadır. Aynı zamanda nazal solunumda alınan hava akciğerlere solunum/perfüzyon oranını modüle ederek solunum fizyolojisine katkıda bulunur(36).

Nazal polipler çeşitli mekanizmalara bağlı olarak oluşan nazal mukozanın ödemli şişlikleridir. Silli yüzeylerin skuamöz metaplazisi sonucu oluşur. Oluşan polipler mukusun normal hareket yönünü bozmaktadır. Nazal polipli hastalarda sakkarin klirensi ve gama sintigrafisi ile tespit edilebilen mukosilyer fonksiyon bozukluğu saptanmıştır(37).

## 2.2. Kronik Rinosinüzit ve Endotipler

### 2.2.1. Tanımı

Kronik rinosinüzit (KRS), toplumun %5-12'sini etkileyen ciddi bir sağlık sorunudur. European Rhinology Society tarafından yayınlanan The European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020 (EPOS 2020)(2) kriterlerine göre rinosinüzit, en az bir tanesi burun tıkanıklığı veya burun akıntısı olmak üzere iki veya daha fazla semptom ile karakterize burun ve paranazal sinüslerin iltihabıdır. Eşlik edebilen bu semptomlar:

- ± yüz ağrısı/basıncı
- ± koku alma duyusunun azalması veya kaybı veya
- endoskopik bulgular:
  - nazal polipler ve/veya
  - öncelikle orta meatustan mukopürülan akıntı ve/veya
  - öncelikle orta meatusta ödem/mukozal tıkanıklık ve/veya
- BT değişiklikleri:
  - ostiomeatal kompleks içinde mukozal değişiklikler

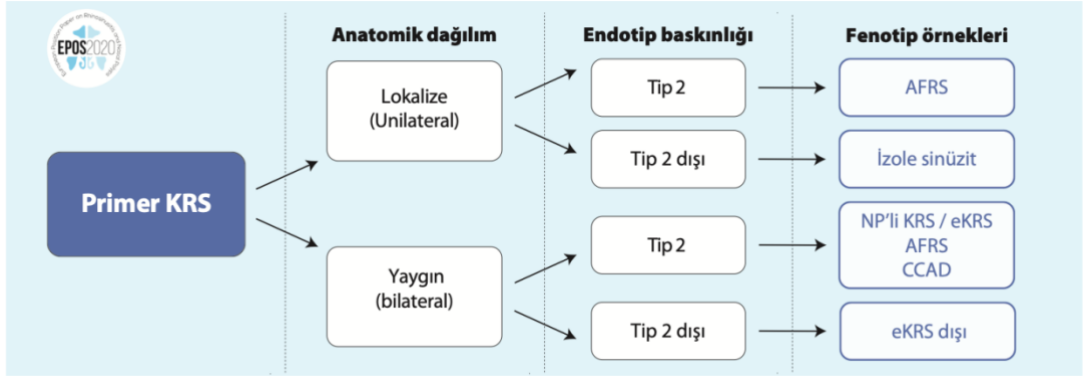
Bu semptomların 12 hafta veya daha uzun sürmesi kronik rinosinüzit olarak adlandırılmaktadır (2).

KRS hastaları önceleri fenotip özelliklerine göre polipli ve polipsiz olarak gruplandırılmaktaydı (38). Hastalığın patofizyolojisine dair öğrenilen güncel bilgilerle beraber bu gruplama artık kullanılmamaktadır. KRS hastaları hastalığın oluşum etyolojisine göre primer ve sekonder KRS olarak gruplanmaktadır (2).

### 2.2.1.1 Primer KRS

Primer KRS, günümüzde hava yolu veya solunum sisteminin primer enflamatuvar hastalığı olarak tanımlanmaktadır (Şekil-8). Hastalar, yalnızca hava yolu veya solunum sistemiyle sınırlı bir bozukluğa sahiplerse primer KRS'ye sahip olarak kabul edilirler. Dolayısıyla, immün yetmezlikler (örn. selektif immünoglobulin eksikliği), otoimmün durumlar (örn. polianjiitisi granülomatozis veya sarkoidoz), genetik anormallikler (örn. kistik fibrozis), odontojenik sinüzit veya lokal neoplazm ortamında KRS'si olan hastalar, sinonazal mukozal hastalıkları başka bir sürece ikincil olduğu için primer KRS'ye sahip değildir(39). Primer KRS hastaları tip 2 enflamasyonun baskın olup olmamasına göre de kendi içinde gruplanmaktadır (2).

Tip 2 enflamasyon T helper (TH) 2 hücreleri, sitotoksik T hücreleri ve doğuştan gelen öldürücü (NK T hücreleri) lenfoid hücrelerle ilişkilidir. Tip 2 immün yanıt, interlökin 4 (IL-4), IL-5, IL-13, immünoglobulin E (IgE) ve eozinofil üretiminin artmasıyla ilişkilidir. Tip 2 enflamasyon ayrıca yüksek astım ve atopik dermatit komorbiditesi ile de ilişkilidir (40).



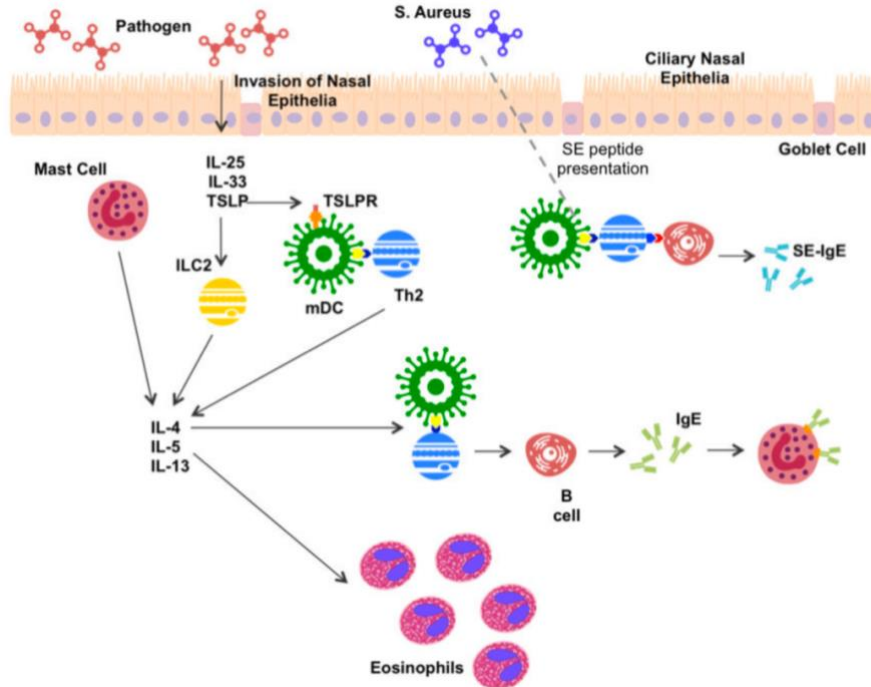
**Şekil-8:** Primer KRS gruplandırması. AFRS: alerjik fungal rinosinüzit, CCAD: santral kompartman alerjik hastalık, NP'li KRS: nazal polipli kronik rinosinüzit, eKRS: eozinofilik KRS. EPOS 2020 klavuzundan alınmıştır (2).

Lokalize tip-2 enflamasyonun alt tipi olan alerjik fungal rinosinüzitte tipik olarak fıstık ezmesi görünümüne sahip eozinofilik müsin, histolojik incelemede

Charcot-Leyden kristalleri içeren mantar hifleri ve mantar patojenlerine karşı serum spesifik Ig E görülmektedir(41).

Tip 2 enflamasyonda pek çok inflamatuvar sitokin görev almaktadır (Şekil-9). IL-5, eozinofilin hayatta kalması için önemli bir aktivatör ve faktördür. IL-4 ve IL-13 epitel hücrelerinde mukus üretiminden sorumludur. Bu yolakta nazal epitel hücrelerinden timik stromal lenfoprotein (TSLP), IL-25 ve IL-33 salgılanması gerçekleşir. IL-25, IL-17 ailesindedir; ancak tip 2 immün yanıtı indüklemekten sorumludur. TSLP, IL-25 ve IL-33, epitelyal ve mukozal mast hücrelerinden IL-4, IL-5 ve IL-13 salınımını indükler. Bu interlökinler daha sonra IgE ve IgG4 salınımını ve mast hücrelerinin eozinofillere dönüşmesini sağlar. Mast hücresi ve eozinofil degranülasyonu enflamasyonu ve ardından uzun vadeli olumsuz sonuçları doğurabilen doku hasarını tetikler (42).

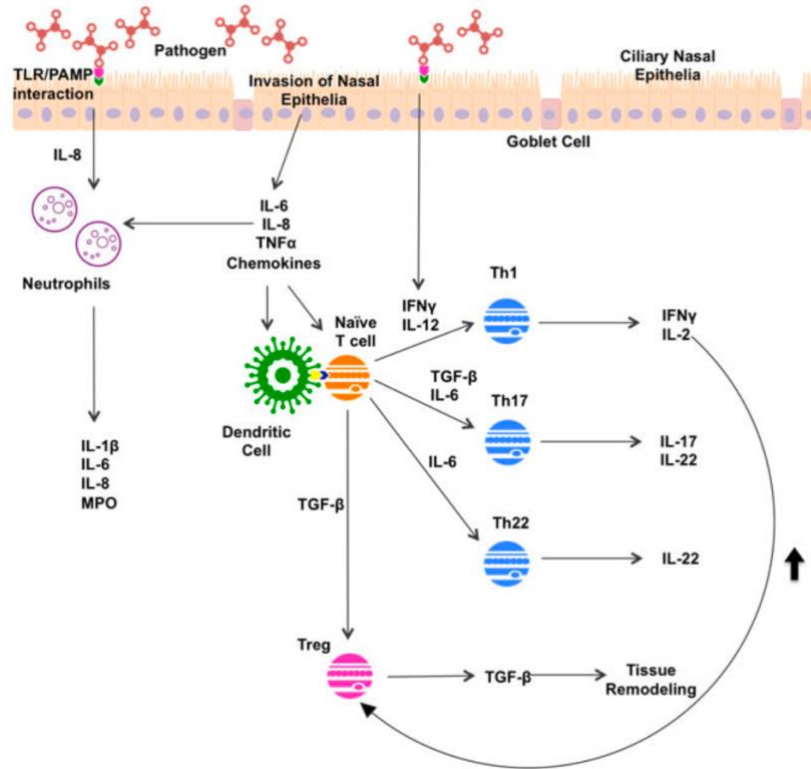
Duplimab (IL-4 ve IL-13), mepoluzimab (IL-5), benraluzimab (IL-5 reseptörü) ve omalizumab (Anti-IgE) gibi yeni nesil ajanlar sayesinde tip 2 enflamasyonun baskılanması amaçlanmaktadır(43).



**Şekil-9:** Tip 2 enflamasyon Mekanizması. IL-, İnterlökin; TSLP, Timik Stromal Lenfopietin; TSLPR, TSLP Reseptörü; Th2, T yardımcı 2 hücresi; ILC2, Doğuştan gelen hücre 2; IgE, İmmüoglobulin E; S. aureus, Staphylococcus aureus; SE, S. aureus enterotoksini; mDC, Miyeloid Dendritik hücre.(42)



Tip 2 Olmayan enflamasyon ise tip 1 ve tip 3 enflamasyonun bir karışımıdır (Şekil-10). IL 6, IL-8 ve tümör nekroz faktörünün (TNF), interferon gama (IFN-gama) ve IL-8 üretimini uyardığı immun yanıt söz konusudur. IL-8 nötrofilleri bölgeye toplar ve bunlar da IL-1 beta, IL-6, IL-8 ve miyeloperoksidaz (MPO) dahil olmak üzere başka sitokinler salgılar. IFN-gama salınımı, CD4 pozitif T hücrelerinin TH1 enflamatuar yanıtına farklılaşmasına yol açar (42). Makrolidlerin immün modüle edici etkileri, KRS hastalarında fayda sağladığı gösterilen anti-IL-8 etkisinin bir örneğidir (44).



**Şekil-10:** Non Tip-2 İnflamasyon Mekanizması. TLR, Toll benzeri Reseptör; PAMP, Patojen İlişkili Molekül; IFN-gama, İnterferon gama; IL-, İnterlökin; MPO, Miyeloperoksidaz; TNF $\alpha$ , Tümör Nekroz Faktörü alfa; Th1, T yardımcı 1 hücre; Th17 T yardımcı 17 hücre; Th22, T yardımcı 22 hücre; Treg, düzenleyici T hücre; TGF-betaDönüştürücü Büyüme Faktörü.(42)

Tip 1 enflamasyon, TH1 ve TH17 farklılaşmasını indükleyen dendritik hücrelerin osteopontin uyarımına yol açan bir immun yanıttır. Bu mekanizma ayrıca IFN-gama ve TNF-alfa üretimi yoluyla non-eozinofilik enflamasyonu

düzenler. Bu üretim, makrofaj aktivasyonuna, IgG alt gruplarının üretimine ve nötrofil aktivasyonuna yol açar (45).

Tip 3 enflamasyon ise IL-17A, IL-17F ve IL-22 üretimiyle ortaya çıkan TH17 yanıtlarını ve hava yolu epitel hücreleri tarafından nötrofil alımı, aktivasyonu ve proliferasyonu ile oluşan etkileri içermektedir (46).

Bizim çalışmamızda kullanılmış olan interlökinlerin görevleri kısaca aşağıdaki Tablo-1'de belirtilmiştir.

**Tablo-1:** İnterlökinler ve görevleri

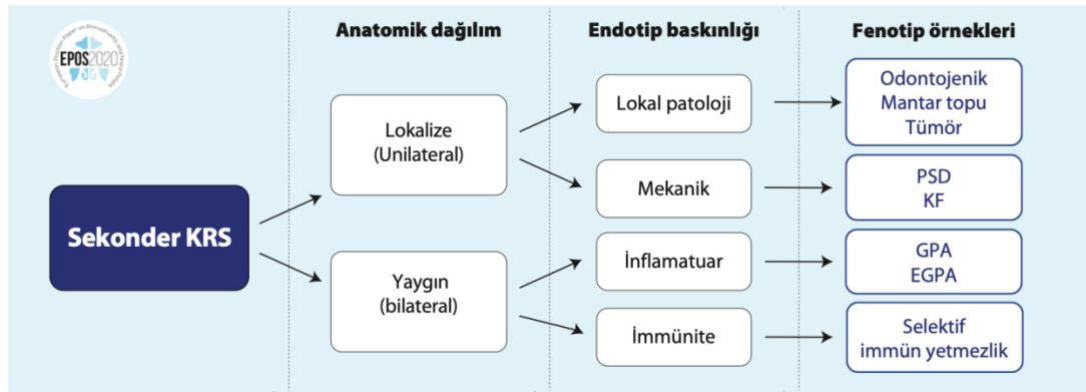
<b>İnterlökin tipi</b>	<b>Görevi</b>
<b>IL-5</b>	Tip 2 enflamasyonu gösteren bir sitokin olup, eozinofillerin kemik iliğinde farklılaşmasını kontrol eder (47).
<b>IL-13</b>	Tip 2 enflamasyonu gösteren bir sitokin olup, Ig E sekresyonundan sorumludur (47).
<b>IL-4</b>	Tip 2 enflamasyonu gösteren bir sitokin olup, Th2 hücrenin Th0 hücreye farklılaşmasını, B hücre farklılaşmasını ve dokulara eozinofil geçişini düzenler (47).
<b>ECP</b>	Eozinofilden salınan bazik ve potansiyel olarak sitotoksik bir granül proteindir (48).
<b>Ig E</b>	Tip 2 enflamasyondan sorumlu olup B hücrelerden salınmakta, mast hücreleri ve bazofillerin degranülasyonundan sorumludur.
<b>IL-17</b>	T hücrelerin TH17 dönüşümünü ve nötrofil aktivasyonunu sağlayan sitokindir (49).
<b>IL-22</b>	Epitelyal ve stromal proliferasyonu artırmakta, doku rejenerasyonunu stimule etmektedir. Nötrofilik enflamasyonu temsil eden bir sitokindir (50).
<b>IFN-gama</b>	Aktive olmuş T hücreleri ve doğal öldürücü (NK) hücreler tarafından salgılanmaktadır. Makrofaj aktivasyonunu teşvik etmekte, antiviral ve antibakteriyel bağışıklığa aracılık etmekte, antijen sunumunu iyileştirmekte, doğuştan gelen bağışıklık sisteminin aktivasyonunu yönetmekte, Th1/Th2 dengesini sağlamakta, hücrel proliferasyonu ve apoptozu kontrol etmektedir (51).
<b>TGF-beta</b>	TH17 aktivasyonundan, fibrozisten, otoimmün hastalıkların gelişiminden sorumlu nötrofilik enflamasyondan sorumlu sitokindir (52).

<b>Periostin</b>	Tip 2 enflamasyondan sorumlu olan sitokinlerden olup alerjik hadiseler ve eozinofil salınımına katkısı olduğu saptanmıştır (53).
<b>TNF-alfa</b>	Kronik enflamasyondan sorumlu, otoimmün hastalıklarla ilişkili, nötrofilik enflamasyona ait sitokindir (54).
<b>IL-1 beta</b>	T lenfositlerin ve monositlerin aktivasyonunu, adhezyon moleküllerinin upregülasyonunu sağlayan proinflamatuvar bir sitokindir (55).
<b>TSLP, IL-25 ve IL-33</b>	Alarmin olarak anılmakta ve Tip 2 enflamasyondan sorumlu olup enflamasyon kaskadına yanıt olarak salınmaktadır. Alerjik ve atopik hadiselerden sorumlu olup, T helper hücrelerin TH2'ye dönüşümlerine katkı sağlamaktadır (56–58).
<b>MPO (miyeloperoksidaz)</b>	Nötrofil lenfosit ve makrofajlardan salınan, nötrofilik enflamasyon cevabı sonucu salınan sitokindir (59).

**Tablo-1 devamı:** İnterlökinler ve görevleri

### 2.2.1.2. Sekonder KRS

Sekonder KRS, sistemik bir hastalığa veya lokal bir patolojiye (odontojenik veya neoplazm) bağlı durumları ifade etmek için kullanılır. Sekonder KRS gruplaması Şekil-11 de gösterilmiştir(2).



**Şekil-11:** Sekonder KRS sınıflaması. KF, Kistik fibrozis; EGPA, polianjitli eozinofilik granülomatozis (Churg-Strauss hastalığı); GPA, polianjitli granülomatozis (Wegener hastalığı); PSD, primer siliyer diskinezi. EPOS 2020 klavuzundan alınmıştır (2).

Periapikal diş apsesi, neoplazm, yüz travması ve yabancı cisimler gibi lokal sinüs patolojik durumların bir sonucunda lokalize; Kistik fibroz, selektif immün yetmezlik ve polianjitli granülomatozis gibi sistemik hastalıkların sonucunda ise yaygın sekonder KRS ortaya çıkabilir. Selektif IgA eksikliği, yaygın değişken immün yetmezlik (CVID) ve diyabet immün yetmezlik mekanizması ile sekonder KRS neden olabilmektedir (2).

### **2.2.2. Tanı**

KRS tanısı konulurken öncelikle hastaya ait faktörler sorgulanmalıdır. Temel testler arasında eozinofiller dahil tam kan sayımı, yaygın hava yolu alerjenleri için spesifik IgE ve serum IgE yer alır. Seçilmiř hastalarda Ig lm yapılabilir. Astım varlığı, allerjiye yatkınlık ve NSAİİ allerjisi öykü ve testler ile değerlendirilmelidir (2).

Koku kaybı KRS hastalarının %60 ila 80'inde bildirilmiştir(60). Koku kaybı nazal polipli KRS hastalarında önemli ölçüde daha kötü saptanmıştır ve koku kaybı ile polip dokusundaki yüksek eozinofilik enflamasyon arasında ilişki mevcuttur(61). Koku kaybı sorgulanmalı, lüzum halinde koku testleri yapılmalıdır. Hastanın öyküsünde immün yetmezlik oluşturan durumlar sorgulanmalı, lüzum halinde ileri tetkikler ve genetik testler yapılmalıdır (2).

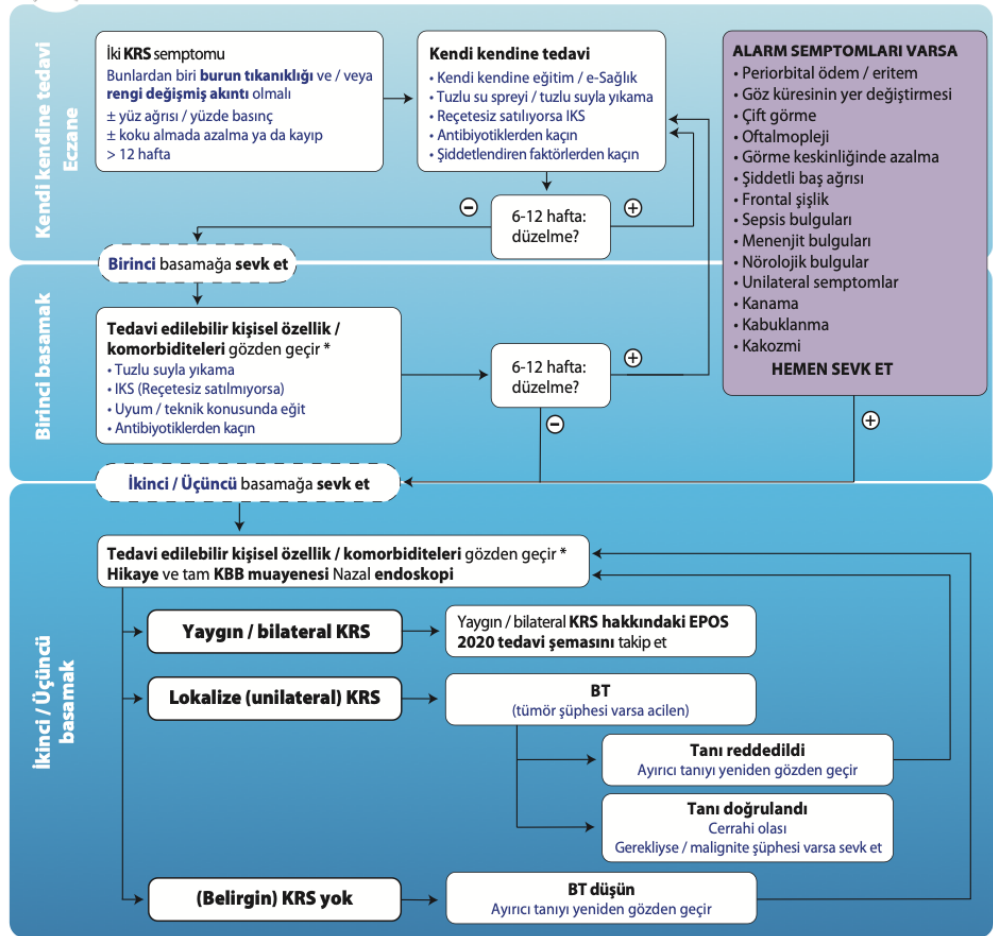
Nazal endoskopi, KRS hastalarında anatomik yapıların ve poliplerin değerlendirilmesi için kullanılan bir yöntemdir. Tespit edilen poliplerden biyopsi alınarak histopatolojik verifikasyon sağlanmaktadır. Muayenenin standardize edilmesi için Lund–Kennedy sınıflaması gibi ölçekler kullanılmaktadır (62).

Hastalığın yaygınlığı ve etyolojisini değerlendirmek adına bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tetkikleri yapılabilmektedir. MR, oküler ve intrakraniyal komplikasyonları, gelişimsel anomalileri değerlendirmede kullanılmaktadır. Yumuşak doku rezolüsyonunun iyi olması nedeniyle nazal kitlelerin ayırımında da kullanılabilir (63).

BT, kemik yapıları ve mukozal kalınlaşmayı hızlı ve çözünür bir şekilde göstermesi nedeniyle KRS şüphesi olan hastaların görüntülenmesinde altın standarttır. Sinozal inflamatuvar değişikliklerini değerlendirmede Lund-Mackay skoru (LMS) yaygın olarak kullanılmaktadır (64).

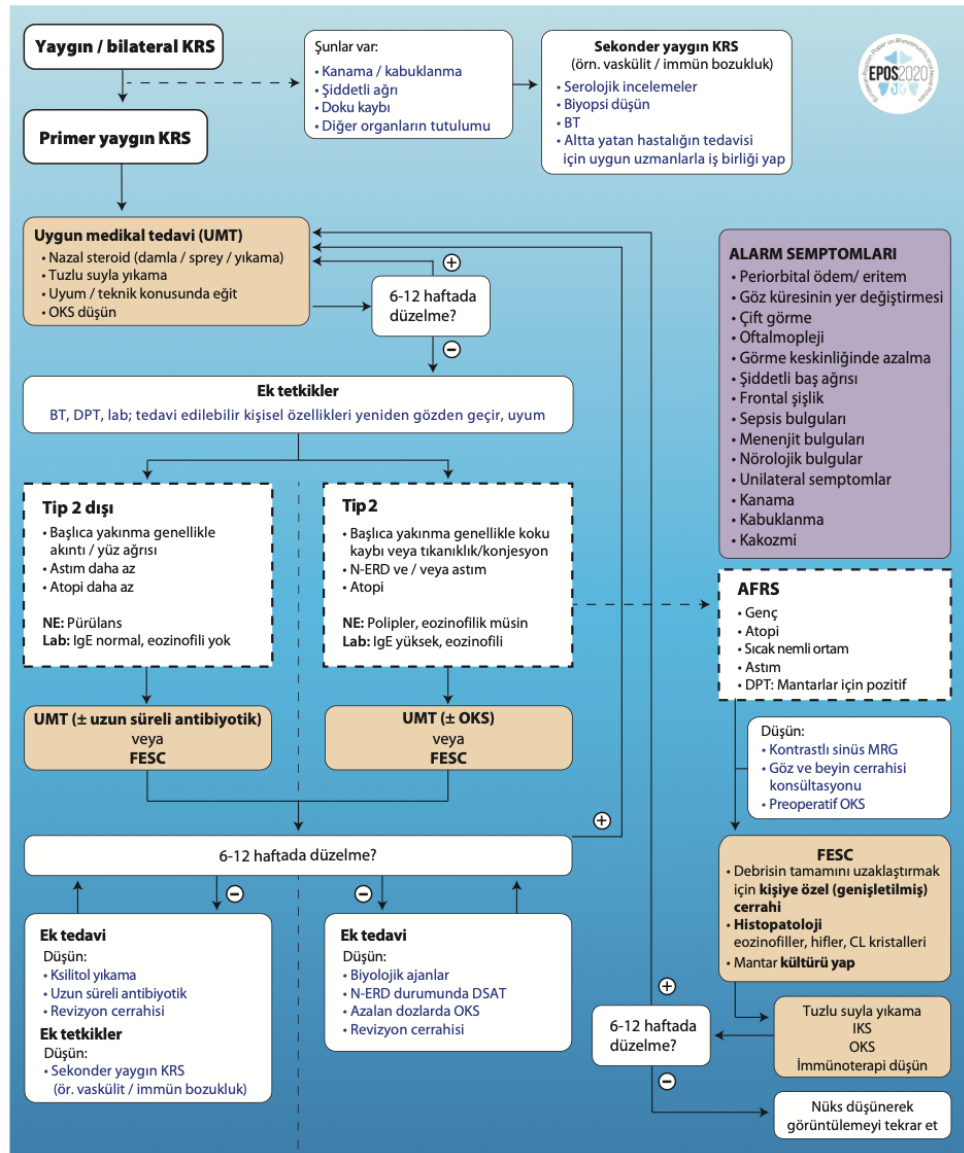
### 2.2.3. Polipli ve Polipsiz Kronik Rinosinüzitlerin Tedavileri

Hastalığın tipine göre tedavi protokolleri değişebilmektedir. Yaygın, bilateral KRS için lokal kortikosteroidler ve salin tedavinin temel tedavi basamağını oluşturmaktadır (Şekil-12). Nazal steroid ve salin ile tedavi yetersiz kalırsa, BT taraması ve yapılabiliyorsa endotipleme yapılması önerilmektedir. Alevlendirici faktörlerden kaçınılması önerilmekte ve antibiyotik kullanımı oldukça kısıtlanmıştır.



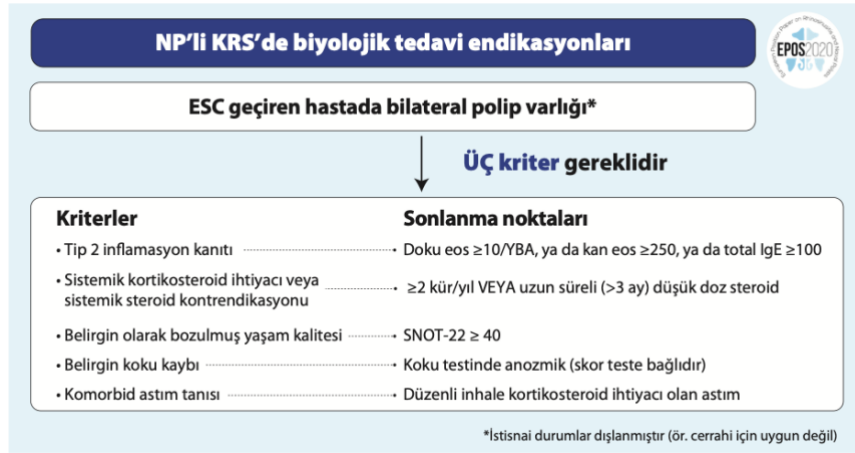
**Şekil-12:** KRS tedavi şeması. KRS, kronik rinosinüzit; BT, bilgisayarlı tomografi; IKS, intranazal kortikosteroid sprey. EPOS 2020 klavuzundan alınmıştır (2).

Komplike olmayan KRS'li yetişkin hastalar için BT'de Lund Mackay skoru  $\geq 1$  ve topikal intranazal kortikosteroid tedavisine ek olarak kısa süreli sistemik kortikosteroid veya geniş spektrumlu/kültüre yönelik antibiyotik veya uzun süreli sistemik antiinflamatuvar tedaviyi en az sekiz hafta kullanıp tedavi sonrası SNOT-22 skoru  $\geq 20$  olan hastalarda Fonksiyonel Endoskopik Sinüs Cerrahisi (FESS) önerilmektedir (Şekil-13).



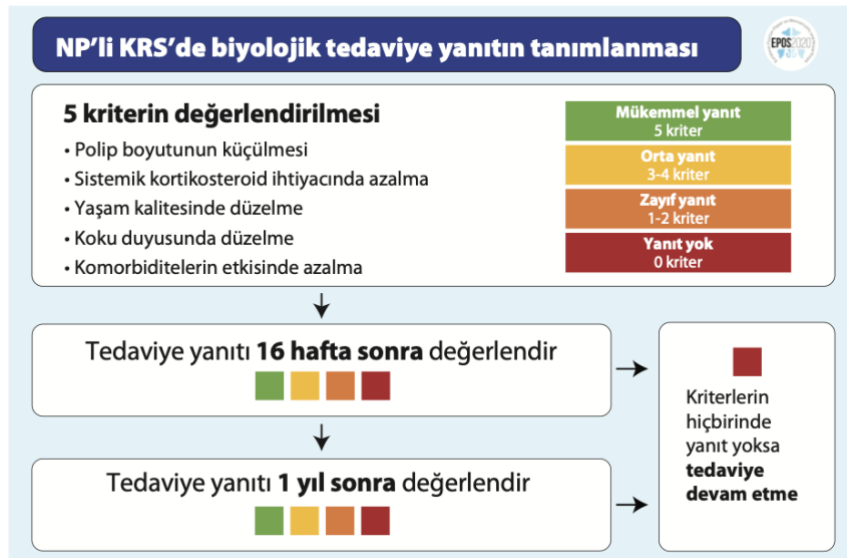
**Şekil-13:** Yaygın KRS tedavi şeması. UMT, uygun medikal tedavi; DSAT, desensitizasyon sonrası aspirin tedavisi; KRS, kronik rinosinüzit; BT, bilgisayarlı tomografi; FESC, fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi; IKS, intranazal kortikosteroid spre; MRG, manyetik rezonans görüntüleme; NE, nazal endoskopi; N-ERD, NSAİİ ile alevlenen solunum hastalığı; OKS, Oral kortikosteroid; DPT, Deri prick testi. EPOS 2020 klavuzundan alınmıştır (2).

2019 yılında Dupilumab'ın (anti-IL-4R $\alpha$ ) FDA onayı sonrası nazal polipli KRS hastalarında kullanılmaya başlanması sonrası, tip 2 KRS'deki tedavi seçeneklerini önemli ölçüde değiştirmiştir. Diğer monoklonal antikörlerin de bunu takip etmesi beklenmektedir (65). EPOS 2020 de yayınlanan biyolojik tedavi endikasyonları aşağıda belirtilmiştir (Şekil-14).



**Şekil-14:** Biyolojik tedavi başlama 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. EPOS 2020 klavuzundan alınmıştır (2).

EPOS 2020 de yayınlanan biyolojik tedavi yanıtının değerlendirilmesi aşağıda belirtilmiştir (Şekil-15).



**Şekil-15:** Biyolojik tedavi yanıtının değerlendirilmesi. EPOS 2020 klavuzundan alınmıştır (2).

Dupilumab (Anti IL-4R $\alpha$ ) haricinde Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayı alan Omalizumab (Anti Ig E) ve Mepolizumab (Anti-IL-5), faz 3 çalışması devam eden Benralizumab (Anti IL-5R $\alpha$ ), faz 2 çalışması devam eden Reslizumab (Anti-IL-5) biyolojik ajanlar arasında bulunmaktadır (66). Etokimab (Anti IL-33) (67) ve Tezepelumab (Anti-TSLP) (68) yönelik çalışmalar da devam etmektedir. KRS tedavisinde biyolojiklerin etkin bir tedavi yöntemi olabileceği Avrupa Alerji ve Hava Yolu Hastalıkları Araştırma ve Eğitim Forumu (EUFOREA) raporunda da belirtilmiştir (69).



### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 2018-17/18 sayılı onayı alındıktan sonra prospektif olarak başlandı. Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak çalışıldı.

#### 3.1.Hastalar ve İncelenen Parametreler

Çalışmaya Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz kliniğinde 2018 yılından itibaren 2022 yılına kadar kronik rinosinüzite (KRS) sekonder nazal polipozis nedeniyle endoskopik sinüs cerrahisi yapılan ve burun tıkanıklığı nedeniyle septoplasti ve/veya alt konka rezeksiyonu yapılan hastalar dahil edildi. Kronik rinosinüzit tanısı EPOS kriterlerine, hastaların endoskopik muayenesine ve paranazal sinüs BT'lerine göre belirlendi.

Çalışma grubunda nazal polipli kronik rinosinüzit nedeniyle endoskopik sinüs cerrahisi uygulanan 60 hasta, kontrol grubunda ise septoplasti ve/veya alt konka rezeksiyonu yapılan 20 hasta olacak şekilde toplam 80 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma grubunda yer alan hastalar cerrahi sonrası 6 ay boyunca takip edildi. Takip sürecinde polip nüksü gelişen ve gelişmeyen hastalar tespit edildi. Nük eden hastalar NG, nüks etmeyen hastalar NsG olarak gruplandırıldı.

Çalışma grubu hastalarından nazal poliplerden endoskopik sinüs cerrahisi esnasında intraoperatif doku örnekleri alındı. Kontrol grubunda bulunan hastalarda ise kronik rinosinüzit dışı burun tıkanıklığı nedeniyle

septoplasti ve/veya parsiyel alt konka rezeksiyonu cerrahisi sırasında alınan rezeksiyon materyalleri kullanıldı.

Hastaların yaş, cinsiyet, eşlik eden hastalıkları sorgulandı. Çalışmanın başında hastaların cerrahi öncesi kan tetkiklerinden eozinofil sayıları ölçüldü.

Doku örnekleri endotiplerin çalışıldığı ölçüm gününe kadar soğuk zincire dikkat edilerek -80 derece soğuk dolapta laboratuvar koşullarında muhafaza edildi. Ölçüm günü dokular tartılarak doku ağırlığı ile orantılı olarak eklenen soğuk PBS (fosfat tamponu, 0,01M) tamponu içinde doku parçalayıcı kullanılarak homojenize edildi (doku ağırlığı (g)/PBS (ml) = 1:9). Homojenizasyon işlemi doku parçalayıcı homojenizatör kullanılarak yapıldı. Ardından homojenatlar 5000 devirde 5 dakika boyunca santrifüj edilerek üstte kalan süpernatantlar alındı, ölçümler bu süpernatantlar üzerinden yapıldı.

Tüm parametrelerin ölçümü tıbbi farmakoloji laboratuvarında yapıldı. Sitokinlerin ölçümünde BT-Lab markalı 96 T (Shanghai, China) ELISA kitleri kullanıldı. IL-5, IL-4, IL-13, ECP, Ig E, IL-17, IL-22, IFN-gama, TGF-Beta, Periostin, MPO, TNF-alfa, IL-1 beta, TSLP, IL-25, IL-33 için ölçüm yapıldı.

Kistik fibrozisli, aspirin allerjisi olan ve astım olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Nazal ve paranazal tümör tespit edilen hastalar, antakoanal polip hastaları ve örnek alınmasından önceki 4 hafta içinde oral veya nazal steroidler ve/veya antilökotrien kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

### **3.2. İstatistiksel Analiz**

Çalışmanın istatistik analizi Graphpad Prism 6.0 uygulaması kullanarak yapıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluk göstermesi durumunda ortalama ve standart sapma değerleri, normal dağılıma uygunluk

göstermemesi durumunda ise medyan, minimum ve maksimum değerleri tanımlayıcı istatistik olarak raporlandı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluk göstermesi durumunda t-testi, normal dağılıma uygunluk göstermemesi durumunda ise MannWhitney U testi kullanıldı. 0,05 in altındaki p değerleri anlamlı kabul edildi.

Klinik olarak konulan tanılara incelenen değişkenlerin uyumunu ve birlikteliğini değerlendirmek amacıyla Küme analize yapı aranması ve değerlendirilmesi yapılmıştır. Clustan Graph 8.3 programı kullanılarak küme analiz yapılarak değerlendirildi. İstatistiksel karşılaştırmalarda tip 1 hata oranı %0,5 olarak kabul edildi.

## 4.BULGULAR

### 4.1. Epidemiyolojik Veriler

Çalışma grubundaki 60 hastanın 6 aylık takipleri takipleri sonucunda 36 (NG, n=36, %45) hastada polip nüksü geliştiği, 24 (NsG, n=24, %30) hastada ise polip nüksü gelişmediği izlendi. NG bulunan 36 hasta (25 Erkek, 11 Kadın), nüks etmeyen grupta bulunan (NsG) 24 hasta (21 Erkek, 3 Kadın) ve kontrol grubundan bulunan 20 (12 Erkek, 8 Kadın) hastanın cinsiyet dağılımları saptandı.

NG hastalarında ortalama yaş 46 (min 13, maks 71), NsG hastalarında ortalama yaş 42 (min 9, maks 63), kontrol grubu hastalarında ortalama yaş 33 (min 18, maks 58) olarak saptandı. Yaş ve cinsiyet analizleri Tablo-2 de gösterildi.

NG grubunda 2 hasta EPOS kriterlerine göre sekonder kronik rinosinüzit grubunda bulunmakta olup, ek hastalık olarak Kistik Fibrozis (n=1), Churg Strause hastalığı (n=1) saptandı. NsG grubunda 3 hasta EPOS kriterlerine göre sekonder kronik rinosinüzit grubunda bulunmakta olup, ek hastalık olarak Kistik Fibrozis (n=1), X'e Bağlı Agamaglobulinemi (n=1) ve Kartagener (n=1) saptandı. Kontrol grubunda bu hastalıkların eşlik etmediği görüldü.

Eozinofil sayısı NG hastalarında ortalama 0,399 K/ $\mu$ L (min 0,018, maks 0,147), NsG hastalarında 0,319 K/ $\mu$ L (min 0,008, maks 0,871), kontrol grubunda 0,198 K/ $\mu$ L (min 0,037, maks 0,710) olarak saptandı. Çalışma grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında çalışma grubu hastalarında eozinofil sayıları daha yüksek saptandı (p=0,008). NG ile NsG hastaları

karşılaştırıldığında eozinofil sayıları açısından istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0,469). Veriler Tablo-2 de özetlendi.

**Tablo-2:** Epidemiyolojik veriler

	Nüks polipli	Nüksüz polipli	Kontrol	p
<b>Cinsiyet</b>				
Kadın	11	3	8	
Erkek	25	21	12	
Toplam	36	24	20	
<b>Yaş</b>				
Mean	46	42	33	
Minimum	13	9	18	
Maximum	71	63	58	
<b>Eozinofil değeri (K/μL)</b>				
Mean	0,399	0,319	0,198	
Minimum	0,018	0,008	0,037	
Maximum	0,147	0,871	0,710	0,008

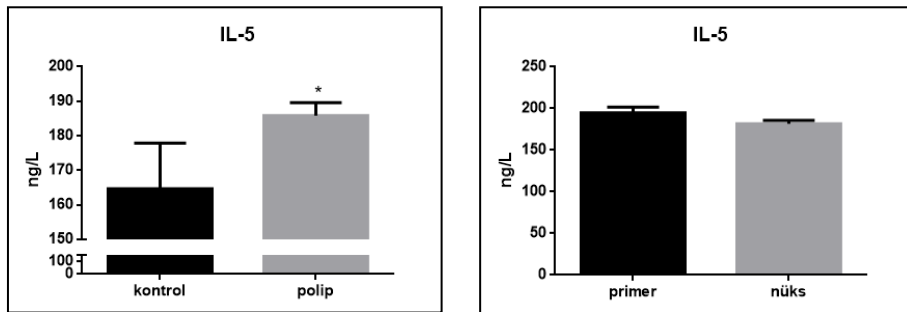
#### 4.2. İstatistiksel Veriler

Hastalardan alınan patoloji örneklerinden ELİSA kitleri kullanılarak IL-5, IL-4, IL-13, ECP, Ig E, IL-17, IL-22, IFN-gama, TGF-Beta, Periostin, MPO, TNF-alfa, IL-1 beta, TSLP, IL-25, IL-33 düzeylerine bakıldı. Bu sitokinler tip 2 enflamasyonu temsil edenler ve non tip-2 enflamasyonu temsil edenler olarak aşağıdaki Tablo-3'te gruplandırıldı.

**Tablo-3:** Tip-2 enflamasyon ve non Tip-2 enflamasyonu temsil eden sitokinler

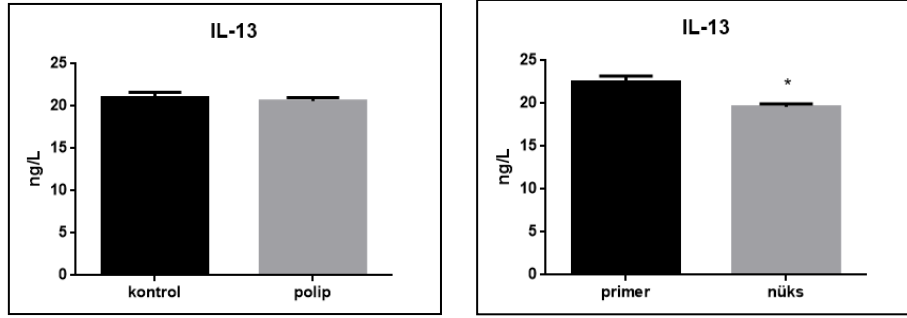
Tip 2 enflamasyon	non-Tip 2 enflamasyon
IL-5	IL-17
IL-4	IL-22
IL-13	TNF-alfa
Ig E	TGF-Beta
TSLP	IFN-gama
IL-25	MPO
IL-33	IL-1 beta
Periostin	
ECP	

IL-5, tip 2 enflamasyonu gösteren bir sitokin olup, eozinofillerin kemik iliğinde farklılaşmasını kontrol eder (47). Çalışmamızda kontrol grubunda çalışma grubu ile kıyaslandığında IL-5 düzeyi daha düşük saptandı ( $p=0,039$ ). NsG hastaları ile NG hastaları arasında anlamlı farklılık görülmedi (Şekil-16).



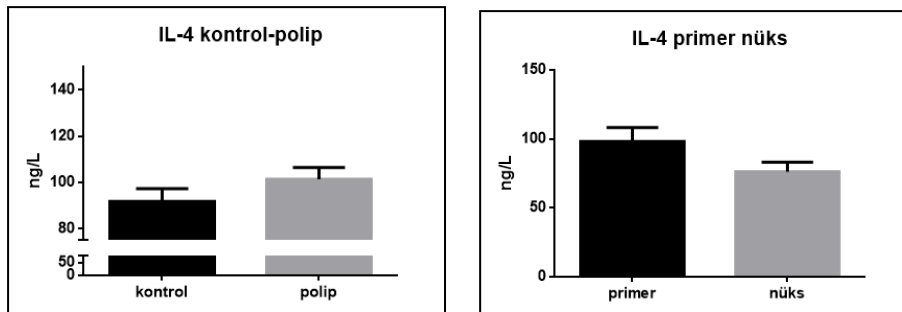
**Şekil-16:** IL-5 için sol grafikte kontrol grubu ve polip grubu karşılaştırılması, sağ grafikte NG ve NsG hastaları karşılaştırılması.

IL-13, tip 2 enflamasyonu gösteren bir sitokin olup, Ig E sekresyonundan sorumludur (47). Çalışmamızda kontrol grubu ile çalışma grubu arasında IL-13 düzeylerinde istatistik açıdan belirgin farklılık saptanmadı. NsG ve NG hastaları karşılaştırıldığında ise NsG'li hastalarda daha yüksek saptandı ( $p=0,0001$ ) (Şekil-17).



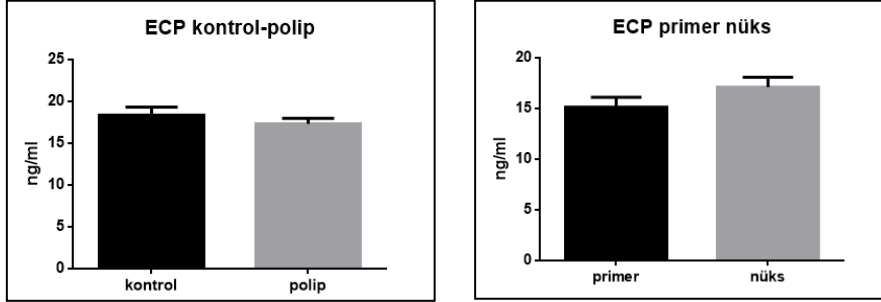
**Şekil-17:** IL-13 için sol grafikte kontrol grubu ve polip grubu karşılaştırılması, sağ grafikte NG ve NsG hastaları karşılaştırılması.

IL-4, tip 2 enflamasyonu gösteren bir sitokin olup, Th2 hücrenin Th0 hücreye farklılaşmasını, B hücre farklılaşmasını ve dokulara eozinofil geçişini düzenler (47). Çalışma grubunda, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında IL-4 düzeyleri daha yüksek saptandı, ancak istatistik olarak anlamlı değildi ( $p=0,26$ ). NsG, NG ile kıyasladığında IL-4 NsG hastalarında daha yüksek bulundu, ancak istatistik olarak anlamlı değildi ( $p=0,07$ ) (Şekil-18).



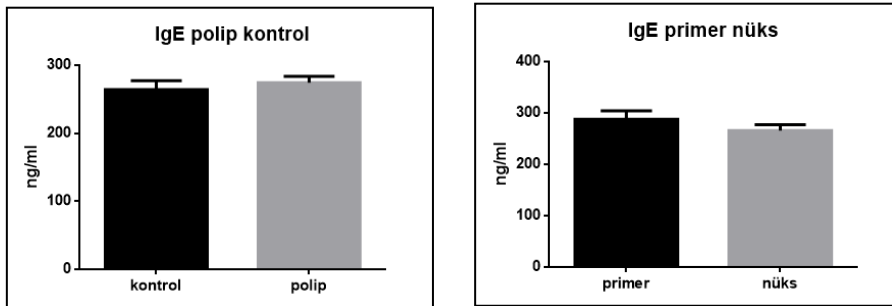
**Şekil-18:** IL-4 için sol grafikte kontrol grubu ve polip grubu karşılaştırılması, sağ grafikte NG ve NsG hastaları karşılaştırılması.

ECP, eozinofillerden salınan bazik ve potansiyel olarak sitotoksik bir granül proteindir (48). Çalışmamızda kontrol grubu ile çalışma grubu arasında ve NG ve NsG arasında ECP değerlerinde istatistik anlamlı farklılık saptanmadı (Şekil-19).



**Şekil-19:** ECP için sol grafikte kontrol grubu ve polip grubu karşılaştırılması, sağ grafikte NG ve NsG hastaları karşılaştırılması.

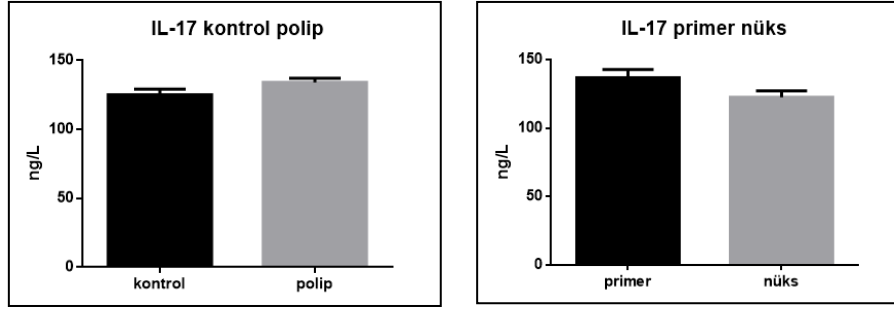
Ig E, tip 2 enflamasyondan sorumlu olup B hücrelerden salınmakta, mast hücrelerinin ve bazofillerin degranülasyonundan sorumludur (48). Çalışmamızda kontrol grubu ile çalışma grubu arasında, NG ve NsG arasında Ig E değerlerinde istatistik anlamlı farklılık saptanmadı (Şekil-20).



**Şekil-20:** IgE için sol grafikte kontrol grubu ve polip grubu karşılaştırılması, sağ grafikte NG ve NsG hastaları karşılaştırılması.

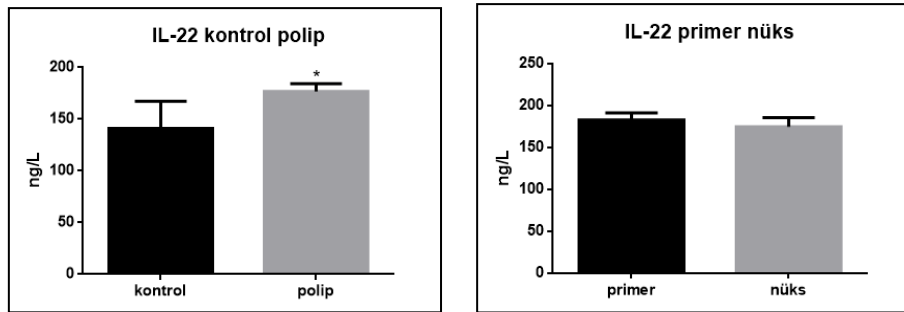


IL-17, T hücrelerin TH17 dönüşümünü ve nötrofil aktivasyonunu sağlayan sitokindir (49). Çalışmamızda kontrol grubu ile çalışma grubu arasında IL-17 değerlerinde istatistik anlamlı farklılık saptanmadı. NsG hastalarında, NG hastalarıyla karşılaştırıldığında IL-17 düzeyi yüksek saptandı ( $p=0,048$ ) (Şekil-21).



**Şekil-21:** IL-17 için sol grafikte kontrol grubu ve polip grubu karşılaştırılması, sağ grafikte NG ve NsG hastaları karşılaştırılması.

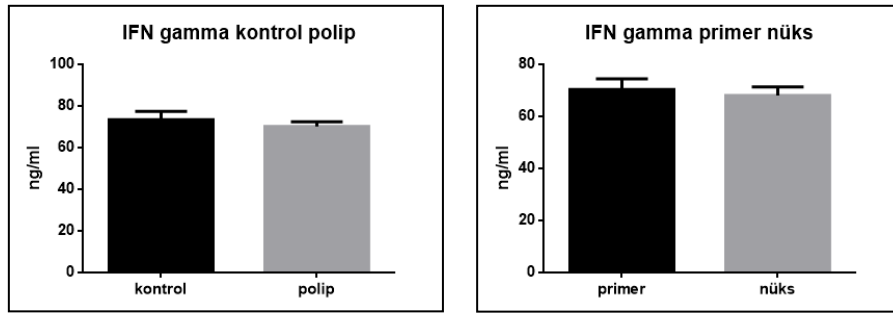
IL-22, epitelyal ve stromal proliferasyonu artırmakta, doku rejenerasyonunu stimule etmektedir (50). Nötrofilik enflamasyonu temsil eden bir sitokindir. Kontrol grubu ile çalışma grubu karşılaştırıldığında çalışma grubunda IL-22 seviyeleri daha yüksek saptandı, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,081$ ). NG ve NsG arasında IL-22 değerlerinde istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (Şekil-22).



**Şekil-22:** IL-22 için sol grafikte kontrol grubu ve polip grubu karşılaştırılması, sağ grafikte NG ve NsG hastaları karşılaştırılması.

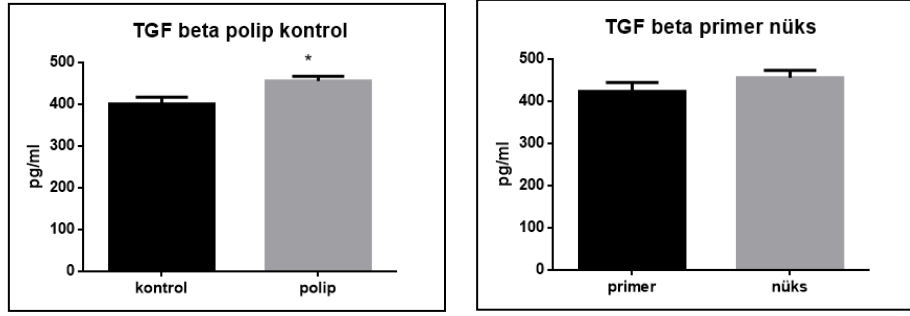
IFN-gama, aktive olmuş T hücreleri ve doğal öldürücü (NK) hücreler tarafından salgılanmaktadır. Makrofaj aktivasyonunu teşvik etmekte, antiviral ve antibakteriyel bağışıklığa aracılık etmekte, antijen sunumunu iyileştirmekte, doğuştan gelen bağışıklık sisteminin aktivasyonunu yönetmekte, Th1/Th2 dengesini sağlamakta, hücresel proliferasyonu ve apoptozu kontrol etmektedir (51).

Çalışmamızda kontrol grubu ile çalışma grubu arasında, NG ve NsG arasında IFN-gama değerlerinde istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (Şekil-23).



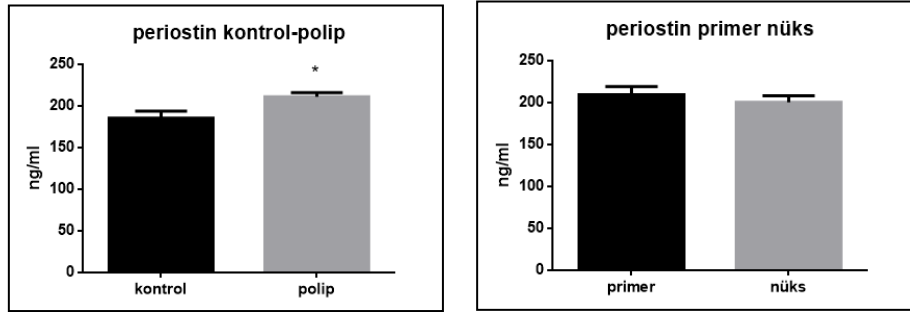
**Şekil-23:** IFN-gama için sol grafikte kontrol grubu ve polip grubu karşılaştırılması, sağ grafikte NG ve NsG hastaları karşılaştırılması.

TGF-beta, TH17 aktivasyonundan, fibrozisten, otoimmün hastalıkların gelişiminden sorumlu nötrofilik enflamasyondan sorumlu sitokindir (52). Çalışma grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında TGF-beta değerleri daha yüksek saptandı ( $p=0,0297$ ). NG ve NsG arasında TGF-beta değerlerinde istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (Şekil-24).



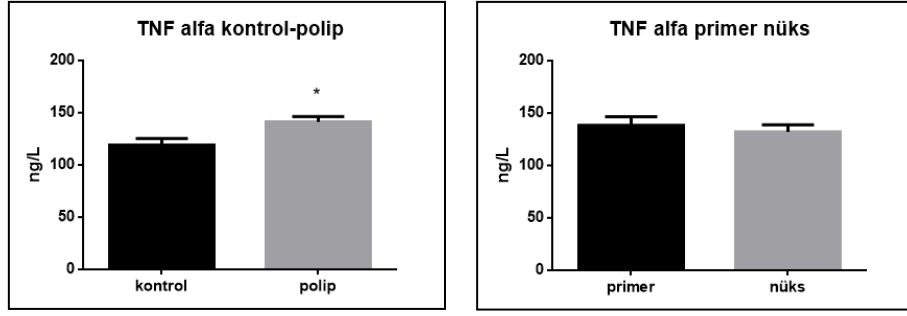
**Şekil-24:** TGF-beta için sol grafikte kontrol grubu ve polip grubu karşılaştırılması, sağ grafikte NG ve NsG hastaları karşılaştırılması.

Periostin, tip 2 enflamasyondan sorumlu olan sitokinlerden olup alerjik hadiseler ve eozinofil salınımına katkısı olduğu saptanmıştır (53). Periostin değerleri çalışma grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha yüksek saptandı ( $p=0,0208$ ). NG ve NsG arasında Periostin değerlerinde istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (Şekil-25).



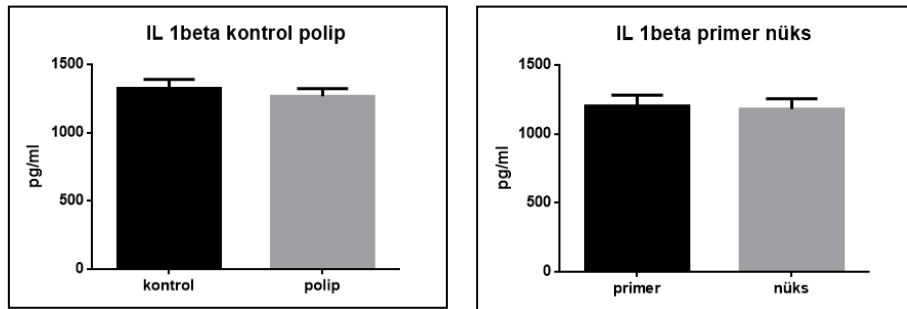
**Şekil-25:** Periostin için sol grafikte kontrol grubu ve polip grubu karşılaştırılması, sağ grafikte NG ve NsG hastaları karşılaştırılması.

TNF-alfa, kronik enflamasyondan sorumlu, otoimmün hastalıklarla ilişkili, nötrofilik enflamasyona ait sitokindir (54). Çalışma grubu hastalarında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında TNF-alfa değerleri daha yüksek saptandı ( $p=0,0179$ ). NG ve NsG arasında TNF-alfa değerlerinde istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (Şekil-26).



**Şekil-26:** TNF-alfa, için sol grafikte kontrol grubu ve polip grubu karşılaştırılması, sağ grafikte NG ve NsG hastaları karşılaştırılması.

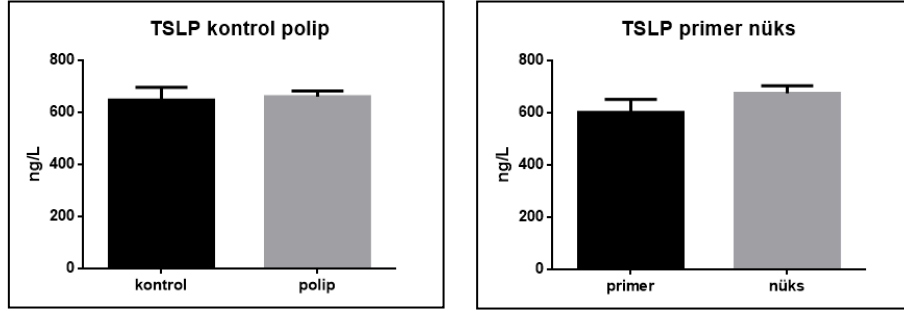
IL-1 beta, T lenfositlerin ve monositlerin aktivasyonunu, adhezyon moleküllerinin upregülasyonunu sağlayan proinflamatuvar bir sitokindir (55) Çalışmamızda kontrol grubu ile çalışma grubu arasında, NG ve NsG arasında IL-1 beta değerlerinde istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (Şekil-27).



**Şekil-27:** IL-1 beta, için sol grafikte kontrol grubu ve polip grubu karşılaştırılması, sağ grafikte NG ve NsG hastaları karşılaştırılması.

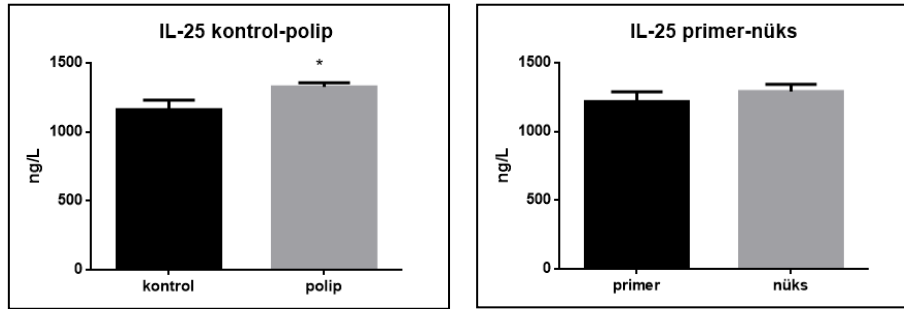
TSLP, IL-25 ve IL-33 alarmin olarak anılmakta ve Tip 2 enflamasyondan sorumlu olup enflamasyon kaskadına yanıt olarak salınmaktadır (56)(57)(58). Alerjik ve atopik hadiselerden sorumlu olup, T helper hücrelerin TH2'ye dönüşümlerine katkı sağlamaktadır.

Çalışmamızda kontrol grubu ile çalışma grubu arasında, NG ve NsG arasında TSLP değerlerinde istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (Şekil-28).



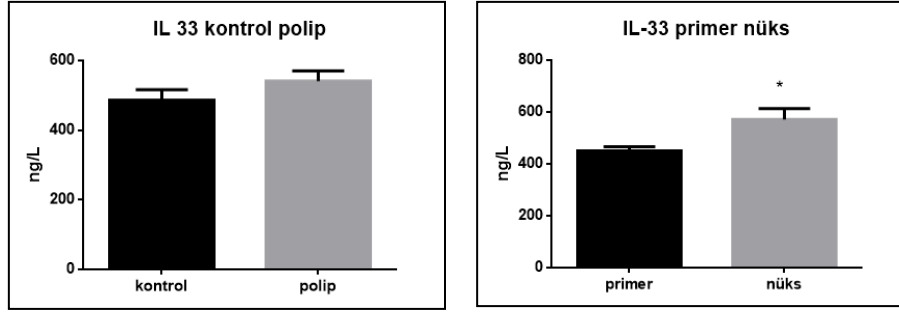
**Şekil-28:** TSLP, için sol grafikte kontrol grubu ve polip grubu karşılaştırılması, sağ grafikte NG ve NsG hastaları karşılaştırılması.

IL-25 değerleri çalışma grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha yüksek saptandı ( $p=0,0147$ ). NG ve NsG arasında IL-25 değerlerinde istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (Şekil-29).



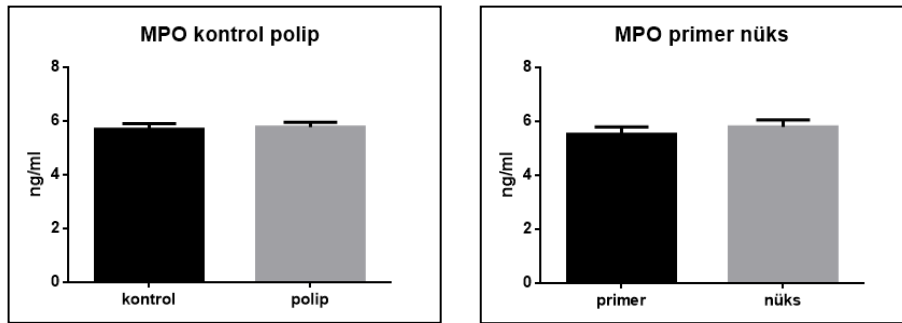
**Şekil-29:** IL-25, için sol grafikte kontrol grubu ve polip grubu karşılaştırılması, sağ grafikte NG ve NsG hastaları karşılaştırılması.

IL-33 değerleri açısından çalışma grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. NG hastaları, NsG hastalarıyla kıyaslandığında IL-33 değerleri daha yüksek saptandı ( $p=0,001$ ) (Şekil-30).



**Şekil-30:** IL-33, için sol grafikte kontrol grubu ve polip grubu karşılaştırılması, sağ grafikte NG ve NsG hastaları karşılaştırılması.

MPO (miyeloperoksidaz), nötrofil, lenfosit ve makrofajlardan salınan, nötrofilik enflamasyon cevabı sonucu salınan sitokindir (59). Çalışmamızda kontrol grubu ile çalışma grubu arasında, NG ve NsG arasında MPO değerlerinde istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (Şekil-31).



**Şekil-31:** MPO, için sol grafikte kontrol grubu ve polip grubu karşılaştırılması, sağ grafikte NG ve NsG hastaları karşılaştırılması.

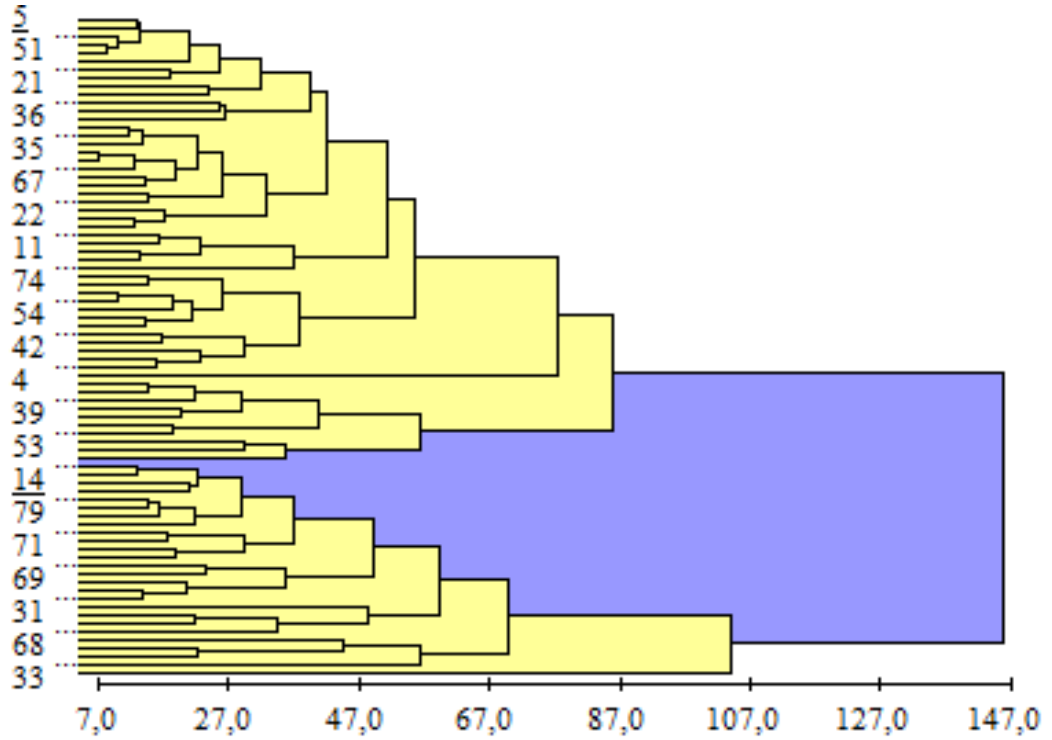
IL-5, TGF-beta, periostin, TNF-alfa ve IL-25' değerleri kontrol grubu ile kıyaslandığında çalışma grubunda yüksek saptandı. Çalışma grubu hastaları kendi içinde değerlendirildiğinde, IL-13 ve IL-17 ölçümleri NsG hastalarında NG hastalarına kıyasla daha yüksek saptandı. IL-33 ise NG hastalarında NsG hastalarına kıyaslandığında daha yüksek saptandı. Gruplar arasında

fark oluşturan ve istatistiksel olarak anlamlı çıkan sitokinlerin Tablo-4 de özetlendi.

**Tablo-4:** Sitokinlerin polip gelişimine ve nüks gelişimine etkileri

<b>Polip gelişiminde etkin sitokinler</b>	<b>NsG yüksek saptanan sitokinler</b>	<b>NG yüksek saptanan sitokinler</b>
IL-5	IL-13	IL-33
IL-22	IL-17	
TGF-beta		
Periostin		
IL-25		
TNF-alfa		

Klinik olarak konulan tanılarla (NG, NsG, kontrol), incelenen sitokin değişkenlerin uyumunu ve birlikteliğini değerlendirmek amacıyla küme analize yapı aranması ve değerlendirmesi yapıldı. İncelenen değişkenler ile oluşturulan gruplandırmada/kümelenmede 2 küme belirlendi. Oluşan kümelerin grafik analizi Şekil-32'de gösterildi.



**Şekil-32** : Çalışmadaki hastaların benzerlik ve uyumunun değerlendirildiği küme analizi diyagramı

Oluşan 2 kümenin, klinik tanımlarla uyumlu sonuçlar verdiği görüldü. Kümelerin birinde kontrol hastaları çoğunlukta iken, diğerinde ise hasta (NG ve NsG) olanlar çoğunluk bulundu.

İstatistiksel anlamlılık bakımından da küme 1'deki kontrol grubuna ait olma oranı, küme 2'deki hasta gruba ait olma oranlarından farklılık göstermekteydi. Kontrol grubu ile NG arasında ( $p < 0,001$ ), kontrol grubu ile NsG arasında ( $p = 0,003$ ) kümelenme açısından anlamlı bir farklılık görülmekteydi. Ancak kümelenme açısından NG ile NsG arasında anlamlı bir fark görülmedi ( $p = 0,517$ ). Başka bir deyişle NG ve NsG hastaları Küme 2 içinde benzer şekilde dağılmaktaydı. Hastaların kontrol grubu, NG, NsG olarak Küme 1 ve Küme 2 de bulunma oranları Tablo-5'te belirtildi.



**Tablo-5:** Klinik hasta grupları ile küme analizi sonucu oluşan grupların karşılaştırılması

	<b>KÜME 1</b>	<b>KÜME 2</b>	<b>TOPLAM</b>
Klinik 0 kontrol	6 <b>%30</b> %11,1	14 <b>%70</b> %53,8	20 <b>%100</b> %25
1 Nüks polipli	30 <b>%83,3</b> %55,6	6 <b>%16,7</b> %23,1	36 <b>%100</b> %45
2 Nükssüz polipli	18 <b>%75</b> %33,3	6 <b>%25</b> %23,1	24 <b>%100</b> %30
Toplam	54 %67,5 %100	26 %32,5 %100	80 %100

Oluşan kümelerin ortaya çıkmasındaki değişkenleri araştırmak amacıyla yapılan istatistiksel testlerde IgE, IL-1 beta, IL-25 ve TGF-beta değişkenlerinin etkili olduğu görüldü. Normal dağılım gösterip göstermemelerine göre dağılımları ve istatistiksel anlamlılık düzeyleri Tablo-6'da gösterildi.

**Tablo-6:** Küme oluşumuna istatistiksel olarak anlamlı katkı sağlayan sitokinler

IgE	
Median	280,66610000
Minimum	65,85460
Maximum	419,29570
p	0,042
IL-1 beta	
Median	1058,355500
Minimum	350,2540
Maximum	1504,7240
p	<0,001
IL-25	
Median	1373,888000
Minimum	525,2540
Maximum	1690,0650
p	0,001
TGF-beta	
Mean	44,7100890
Std. Error	21,8509276
p	0,044

## 5.TARTIŞMA

Çalışmamızda kronik sinüzite bağlı nazal polip nedeniyle takip edilmekte olan hastalarda hangi sitokinlerin yüksek olduğu ortaya konmuştur.

Literatürde kronik sinüzit nedeniyle takip edilen ve sitokin incelemesi yapılan buna benzer çalışmalar incelendiğinde Bachert ve ark.(70) Belçika'da yaptığı çalışmada, 16 nazal polipli ve 15 nazal polipsiz hastanın doku örnekleri değerlendirilmiştir. IL-5, eotaxin, LTC4/D4/E4, TGF-beta, fibronectin ve ECP düzeylerine ELİSA kitleri ile bakılmıştır. Hastalarda IL-5, eotaxin, albümin ve ECP değerleri yüksek bulunmuştur. Nazal polip oluşumunda eozinofilik enflamasyonun ve buna bağlı olan IL-5 ve eotaxin salınımının ön planda olduğu saptanmıştır (70). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde polip oluşumunda tip-2 enflamasyonu temsil eden IL-5 düzeyleri yüksek saptanmıştır.

Ba ve ark.(71) Çin' de nazal polipli hastalar üzerine yaptığı bir çalışmada 71 hasta dahil edilmiştir. Hasta grubunun yaklaşık %80'inde tip 2 enflamasyonu temsil eden IL-5 yanıtlarının negatif olduğu tespit edilmiştir. Aynı zamanda bu hasta grubunda nötrofilik enflamasyonu temsil eden miyeloperoksidaz (MPO), IL-1 beta, IL-6 and IL-8 düzeylerinin yüksek olduğu saptanmıştır. Yapılan çalışmalar incelendiğinde Avrupa toplumlarında daha çok tip 2 enflamasyon ve eozinofilinin baskın olduğu gözlenirken, uzak doğu toplumlarında daha çok nötrofilik enflamasyonun yüksek olduğu tespit edilmiştir (71).

Wu ve ark.(72) yaptığı bir meta-analiz çalışmasında Anti Ig-E ajanı olan Omalizumab'ın nazal polipli KRS hastalarında en az 16 hafta süreyle kullanıldığı ve plaseboyla karşılaştırıldığı randomize kontrollü çalışmalar değerlendirilmiştir. Bulgular, 303 hastayı içeren toplam dört randomize kontrollü çift kör çalışma sonucunda elde edilmiştir. Omalizumab ile plasebo

karşılaştırıldığında, Nazal Polip Skoru (MD=-1,20; %95 CI -1,48 ila -0,92), Nazal Tıkanıklık Skoru (MD=-0,67; %95 CI -0,86 ila -0,48), SNOT-22 indeksi (MD=-15,62; %95 GA -19,79 ila -11,45), Toplam Nazal Semptom Skoru (MD=-1,84; %95 GA -2,43 ila -1,25) ve ameliyat ihtiyacında azalma (risk oranı (RR)=5,61; %95 GA 1,99 ila 15,81) anlamlı olarak saptanmıştır. Ayrıca, ciddi advers olay ((RR=1,40; %95 CI 0,29 ila 6,80), advers olay (RR=0,83; %95 CI 0,60 ila 1,15) ve kurtarıcı sistemik kortikosteroid (RR=0,52; %95 CI 0,17 ila 1,61) riskinde fark bulunmamıştır. Sonuç olarak orta ila şiddetli nazal polipli kronik sinüzit hastalarında Omalizumab'ın endoskopik, klinik ve hasta tarafından bildirilen sonuçları önemli ölçüde iyileştirdiği, güvenli olduğu ve iyi tolere edildiği tespit edilmiştir (72). Bizim çalışmamızda da hastaların kümelenmesinde Ig E'nin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde katkı sağladığı saptanmış olup hastaların tedavisinde kullanılabilmesi ile ilgili çalışmaların yapılabileceği düşünülmüştür.

Anti IL-5 tedavisinde, IL-5Ra için spesifik reseptör alt ünitesini hedefleyen bir ilaç olan Benralizumab ile ilgili Mansur ve ark.(73) yaptığı çalışmada, ağır astım tedavisine yönelik iki Faz 3 çalışmasının post-hoc birleştirilmiş analizinde, Benralizumab'ın nazal polipozisi olmayan astımlılara kıyasla hem astımı hem de eşlik eden nazal polipozisi olan hastalarda astım tedavisinin klinik etkinliğinin arttığı gösterilmiştir. Plasebo ile karşılaştırıldığında, Benralizumab alan hastaların astım alevlenme oranlarında %42 azalma görülürken, astım ve nazal polipleri olan hastaların astım alevlenme oranlarında %54 azalma görülmüştür. Bunun sonucunda, eozinofilik astım ve komorbid nazal polipli KRS'si olan hastalar için özellikle uygun bir tedavi olduğunu gösterilmiştir (73).

Gevaert ve ark.(74) nazal polipli hastalarda yaptığı bir çalışmada, nazal polip skoru 3-4 olan veya operasyon sonrası polipleri nüks eden 30 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmada hastalara uygulanan Anti IL-5 ajanı olan Mepolizumab tedavisi ile plasebo grubunu karşılaştırmıştır. Çift kör radomize yapılan çalışmada 20 hastaya ilaç uygulaması yapılmış, 10 hastaya plasebo uygulanmıştır. Mepolizumab uygulanmış olan hastalarda 1 aylık tedavi

sonunda nazal polip skorlarında belirgin gerileme saptanmıştır (74). Bizim çalışmamızda nazal polipozisi olan çalışma grubunda IL-5 değerleri yüksek saptandı. Bu çalışmaya benzer olarak bizim hasta grubumuzda da nazal polipli hastalarda kullanılacak Anti IL-5 tedavisinin başarılı sonuçlar getirme ihtimali mevcuttur.

IL-4 ve IL-13 için ortak bir reseptör alt birimi olan IL-4 $\alpha$ 'yı hedefleyen insan monoklonal antikor Dupilumab, nazal polipli KRS hastalarının tedavisi için FDA onaylıdır. Bachert ve ark.(75) 60 hastalık intranasal kortikosteroidlere refrakter nazal polipli KRS üzerinde yapılan bir faz 2 çalışması, dupilumab ile tedavi edilen hastada plaseboya kıyasla endoskopik polip yükünün azaldığını göstermiştir. Bu çalışmadaki 60 hastanın 35'inde komorbid astım eşlik etmekteydi. Dupilumab ile tedavi edilen hastalarda ayrıca sinonazal görüntüleme skorlarında, sinonazal semptom skorlarında ve koku alma duyusunda iyileşme görülmüştür (75).

Dupilumab ve plasebonun karşılaştırıldığı 724 nazal polipli kronik sinüzit hastasının incelendiği uluslararası yapılmış faz 3 çalışmasında(76), Dupilumab alan hastalarda plaseboya kıyasla nazal polip boyutunda gerileme, sistemik kortikosteroid kullanımı ve sinüs cerrahisi ihtiyacında azalma, sinonazal semptomlarda/burun tıkanıklığında iyileşme ve koku alma duyusunda iyileşme görülmüştür (76).

Atopik dermatit, fizyopatolojisinde tip 2 enflamasyon yanıtına ait sitokinlerin artışı nedeniyle, kaşıntı ve cilt bariyerinde bozulmanın görüldüğü bir hastalıktır (77). Hastalığın fizyopatolojisinden IL-4, IL-5, IL-13, IL-31 ve IL-33 sorumlu tutulmaktadır(77). Chen ve ark.(67) atopik dermatitli hastalarda, orta ve şiddetli atopik dermatiti olan 12 yetişkin hastaya tek doz Etokimab uygulaması sonrası 29. günde periferik eozinofillerde azalma ile hastaların kliniğinde düzelme saptanmıştır. Anti IL-33 ajanı olan Etokimab ile yaptığı Faz 2a ilaç çalışmasında ajanın tedavide kullanılabileceği belirtilmiştir (67).

Atopik dermatit patogenezinde ev tozu akarlarının reaktivitenin rol oynadığı da bilinmektedir. Chen ve ark.(67) çalışmasında ev tozu akarları ile provake edilen cilt reaksiyonunda plaseboya kıyasla Etokimab sonrası deri nötrofil infiltrasyonunda anlamlı azalma kaydedilmiştir. Etokimabın in vitro olarak deri interstisyel sıvısına IL-8 ile indüklenen nötrofil göçünü de engellediğini gösterilmiştir (67).

Kim ve ark.(78) IL-33'ün KRS fizyopatogenezindeki yerini ortaya koymak için nazal polipli KRS'si olan 69 hastanın unsinat çıkıntı ve nazal polipi örneğini, nazal polipi olmayan KRS'si olan 61 hastanın unsinat çıkıntı örneğini ve kontrol grubu olarak 19 hastanın unsinat çıkıntı doku örneklerini endoskopik sinüs cerrahisi esnasında toplamış ve IL-33 için immuhistokimyasal ve m-RNA analizi yapmıştır. Kontrol grubu ile kıyaslandığında nazal polipli KRS hastalarında IL-33 mRNA ve protein ekspresyonunda artış gözlenmiştir. Aynı zamanda bu IL-33 konsantrasyonun, nötrofil sayısı, IFN-gama, IL-1 beta, TNF-alfa, IL-17A ve IL-22 olmak üzere, çeşitli Th1 ve Th17 enflamatuar belirteçlerinin ekspresyonu ile pozitif korelasyonu gösterilmiştir. Bununla birlikte, IL-5 seviyeleri ve eozinofil miktarının IL-33 seviyeleri ile ters orantılı olduğu saptanmıştır. Buradan yola çıkılarak yapılan hayvan çalışmalarında nazal polipli KRS tedavisinde Anti IL-33 tedavisinin, ödemli mukoza kalınlığını, subepitelyal kolajen birikimini ve nötrofil infiltrasyonunu azalttığı, ancak eozinofil infiltrasyonunu etkilemediği saptanmıştır. Hedefe yönelik ajanlarla yapılan ilaç çalışmalarında Anti IL-33 ajanların kronik rinosinüzit tedavisinde kullanılmasına dair faz 1 ve 2 çalışmalar devam etmektedir(79).

Sonuç olarak, bizim çalışmamızda çalışma grubunu oluşturan nazal polipli hastalarda, birçok çalışmada (70) bahsedildiği üzere batı toplumlarındaki gibi eozinofilik hücre hakimiyetinin olduğu tip 2 enflamasyon baskın saptanmamıştır.

Literatür incelendiğinde nazal polip oluşumunda ve tedavisinde çeşitli sitokinlerin saptanması ve hedefe yönelik ajanların kullanılması ile ilgili çalışmalar mevcuttur (65). Bu çalışmalar KRS hastalarının tedavisinde ve hastalık kontrolünde büyük kolaylıklar sağlamaktadır. Ancak literatürdeki çalışmalarda KRS hastalarında poliplerin nüksünde hangi sitokinlerin etkin olduğunda dair çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda IL-33 değerlerinin nüks eden polipli hastalarda yüksek olduğu saptandı. Literatürde Anti IL-33 tedavisinin nazal polipli hasta grubunda kullanılmasıyla ilgili çalışmalar devam etmektedir (79). Yapılan mevcut çalışmalarda ajanın tedavide katkı sağladığı düşünülmektedir. Bizim hasta grubumuzda da hedefe yönelik Anti IL-33 medikal tedavilerin başarı sağlama ihtimali mevcuttur.

Nazal polipli kronik rinosinüzit hastaları multidisipliner çalışma gerektiren ve uzun süreli takip ve tedavilerin devam edilmesi gereken bir hasta grubudur. Bu konuda yeni nesil hedefe yönelik ajanların araştırılması ve geliştirilmesi ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Bu konuda geniş hasta grupları ile yapılacak, çok merkezli, prospektif çalışmaların literatüre katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

## 6.KAYNAKLAR

1. Koennecke M, Klimek L, Mullol J, Gevaert P, Wollenberg B. Subtyping of polyposis nasi: phenotypes, endotypes and comorbidities. Vol. 27, *Allergo Journal International*. Springer Medizin; 2018, 56–65.
2. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. In 2020,1–464.
3. Passà Li D, Bernstein JM, Passà Li FM, et al. Treatment of Recurrent Chronic Hyperplastic Sinusitis With Nasal Polyposis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003 Jun;129(6):656-9.
4. Brescia G, Zanotti C, Parrino D, Barion U, Marioni G. Nasal polyposis pathophysiology: Endotype and phenotype open issues. Vol. 39, *American Journal of Otolaryngology - Head and Neck Medicine and Surgery*. W.B. Saunders; 2018,441–4.
5. Rivero A, Liang J. Anti-IgE and Anti-IL5 Biologic Therapy in the Treatment of Nasal Polyposis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology*. 2017 Nov 1;126(11):739–47.
6. Wei B, Liu F, Zhang J, et al. Multivariate analysis of inflammatory endotypes in recurrent nasal polyposis in a chinese population\*. *Rhinology*. 2018;56(3):216–26.
7. David W. Eisele MD, Donald C. Lanza MD. *Clinical Anatomy of the Nose, Nasal Cavity, and Paranasal Sinuses*, by Johannes Lang. 144 pages with illustrations. Thieme Medical Publishers, Inc., New York,. In: *Clinical Anatomy of the Nose, Nasal Cavity, and Paranasal Sinuses*. 1989.
8. Márquez S, Tessema B, Clement PAR, Schaefer SD. Development of the ethmoid sinus and extramural migration: The anatomical basis of this paranasal sinus. *Anatomical Record*. 2008;291(11):1535–53.
9. Zeifer B. Pediatric sinonasal imaging: normal anatomy and inflammatory disease. . *Neuroimaging Clin N Am*. 2000 Feb;10(1):59–137.



10. Wolf G, Wolfgang Anderhuber A, Frederick Kuhn A. Development Of The Paranasal Sinuses In Children: Implications For Paranasal Sinus Surgery. *Ann Otol Rhinal*. 1993;102.
11. Vaid S, Vaid N. Normal Anatomy and Anatomic Variants of the Paranasal Sinuses on Computed Tomography. *Neuroimaging Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2015;25: 527–48.
12. Formby ML, London FRCS. The Maxillary Sinus. In: *Proceeding of the Royal Society of Medicine*. 1959; 163-168.
13. Lascaratos JG, Trompoukis CC, Greece A, Segas J v, Assimakopoulos Da. *From The Roots Of Rhinology: The Reconstruction Of Nasal Injuries By Hippocrates*. Vol. 1, *Annou RhinoLaryngol*. 2003.
14. Tange R. A. Some historical aspects of the surgical treatment of the infected maxillary sinus. *Rhinology*. 1991 Jun;29(2):155–62.
15. Leopold D. A history of rhinology in North America. Vol. 15, *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1996.
16. Kaluskar SK. Evolution of Rhinology. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;60:101–5.
17. The drawings of Leonardo da Vinci [Internet]. [cited 2013 Dec 23]. Available from: <http://www.drawingsofleonardo.org/>.
18. H. Feldmann. Die Kieferhöhle und ihre Erkrankungen in der Geschichteder Rhinologie, *Laryngo-Rhino-Otol*. 1998;77: 587–595.
19. Hippocrates. *Collected writings*. Vol. 4. Athens: Cactus; 1992.
20. Som PM SJBM. Anatomy and physiology. In: St Louis: Mosby, editor. *Head and neck imaging* . 4th edition. 2003, 87–147.
21. Chong VFH, Fan YF, Lau D, Sethi DS. Pictorial Review Functional Endoscopic Sinus Need to Know Surgery (FESS): What Radiologists. *Clinical Radiology*. 1998;53.
22. Beale TJ, Madani G, Morley SJ. Imaging of the Paranasal Sinuses and Nasal Cavity: Normal Anatomy and Clinically Relevant Anatomical Variants. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*. 2009 Feb;30(1):2–16.

23. Vaid S, Vaid N. Normal Anatomy and Anatomic Variants of the Paranasal Sinuses on Computed Tomography. *Neuroimaging Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2015;25: 527–48.
24. Vaid S, Vaid N, Rawat S, Ahuja AT. An imaging checklist for pre-FESS CT: Framing a surgically relevant report. *Clinical Radiology*. W.B. Saunders Ltd; 2011;66: 459–70.
25. DR.R.Karthikeyan. A Prospective Study Of Anatomical Variation Of Osteomeatal Complex In Chronic Sinusitis Patients. 2009.
26. Stammberger H, Wolf G. Headaches and sinus disease. The endoscopic approach. *Ann Otol Rhinol Laryngol* . 1988;134(23).
27. Reddy UDMA, Dev B. Pictorial essay: Anatomical variations of paranasal sinuses on multidetector computed tomography-How does it help FESS surgeons? *Indian Journal of Radiology and Imaging*. Georg Thieme Verlag; 2012; 22: 317–24.
28. S P Becker. Anatomy for endoscopic sinus surgery. *Otolaryngol Clin North Am* 1989 Aug;22(4):677-82.
29. Shi L, Liu J, Ma J, Liu F, Wang G. Endoscopic agger nasi type draf IIb treatment for frontal sinus lesions. *Exp Ther Med*. 2016 Sep 1;12(3):1363–6.
30. Elwany S, Elsaeid I, Thabet H. Endoscopic anatomy of the sphenoid sinus. Vol. 113, *The Journal of Laryngology and Otology*. 1999.
31. Hoon Cho J, Kook Kim J, Lee JG, Yoon JH. Sphenoid Sinus Pneumatization and Its Relation to Bulging of Surrounding Neurovascular Structures. *Rhinology & Laryngology*. 2010;119.
32. H R Stammberger, D W Kennedy. Paranasal sinuses:anatomic terminology and nomenclature. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* . 1995 Oct;167(7).
33. Boek WM, Graamans K, Natzijl H, Van Rijk PP, Huizing EH. Nasal Mucociliary Transport: New Evidence for a Key Role of Ciliary Beat Frequency. *Laryngoscope* 2002 Mar;112(3):570-3.
34. Márquez S. The paranasal sinuses: The last frontier in craniofacial biology. *Anatomical Record*. 2008;291(11):1350–61.

35. J O Lundberg, T Farkas-Szallasi, E Weitzberg, et al. High Nitric Oxide Production in Human Paranasal Sinuses. *Nat Med* 1995 Apr;1(4):370-3.
36. Andersson JA, Cervin A, Lindberg S, Uddman R, Cardell LO. The Paranasal Sinuses as Reservoirs for Nitric Oxide From the Departments of Otorhinolaryngolog. Vol. 122, *Acta Otolaryngol*. 2002.
37. Bernstein JM, Cropp GA, Nathanson I, Yankaskas JR. Bioelectric Properties of Cultured Nasal Polyp and Turbinate Epithelial Cells. Vol. 12. 2016.
38. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology journal*. 2012 Mar 1;50(1):1–12.
39. Grayson JW, Hopkins C, Mori E, Senior B, Harvey RJ. Contemporary Classification of Chronic Rhinosinusitis beyond Polyps vs No Polyps: A Review. *JAMA Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. American Medical Association; 2020; 146: 831–8.
40. Cao PP, Wang ZC, Schleimer RP, Liu Z. Pathophysiologic mechanisms of chronic rhinosinusitis and their roles in emerging disease endotypes. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. American College of Allergy, Asthma and Immunology; 2019; 122: 33–40.
41. Schubert MS. Allergic fungal sinusitis. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2004; 37: 301–26.
42. Ahern S, Cervin A. Inflammation and endotyping in chronic rhinosinusitis — A paradigm shift. Vol. 55, *Medicina (Lithuania)*. MDPI AG; 2019.
43. Henry EK, Inclan-Rico JM, Siracusa MC. Type 2 Cytokine Responses: Regulating Immunity to Helminth Parasites and Allergic Inflammation. *Current Pharmacology Reports*. Springer International Publishing; 2017; 3: 346–59.
44. Oakley GM, Harvey RJ, Lund VJ. The Role of Macrolides in Chronic Rhinosinusitis (CRSsNP and CRSwNP). Vol. 17, *Current Allergy and Asthma Reports*. Current Medicine Group LLC 1; 2017.
45. Commins SP, Borish L, Steinke JW. Immunologic messenger molecules: Cytokines, interferons, and chemokines. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010 Feb;125(2 SUPPL. 2).

46. Mucida D, Salek-Ardakani S. Regulation of TH17 cells in the mucosal surfaces. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2009 May;123(5):997–1003.
47. Gandhi NA, Bennett BL, Graham NMH, et al. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nature Reviews Drug Discovery*. Nature Publishing Group; 2016; 15: 35–50.
48. Woschnagg C, Rubin J, Venge P. Eosinophil Cationic Protein (ECP) Is Processed during Secretion. *The Journal of Immunology*. 2009 Sep 15;183(6):3949–54.
49. Zenobia C, Hajishengallis G. Basic biology and role of interleukin-17 in immunity and inflammation. 2015 Oct;69(1):142-59
50. Dudakov JA, Hanash AM, Van Den Brink MRM. Interleukin-22: Immunobiology and pathology. Vol. 33, *Annual Review of Immunology*. Annual Reviews Inc.; 2015. p. 747–85.
51. Pietruszewska W, Olejniczak I, Durko T, Młynarski W. Role of IFN-gamma and TNF-alpha in etiology of nasal polyps - Initial studies. *Otolaryngologia Polska*. 2008;62(1):54–8.
52. Prud'homme GJ. Pathobiology of transforming growth factor  $\beta$  in cancer, fibrosis and immunologic disease, and therapeutic considerations. *Laboratory Investigation*. 2007; 87: 1077–91.
53. Li W, Gao P, Zhi Y, , et al. Periostin: Its role in asthma and its potential as a diagnostic or therapeutic target. Vol. 16, *Respiratory Research*. BioMed Central Ltd.; 2015.
54. Jang DI, Lee AH, Shin HY, et al. The role of tumor necrosis factor alpha (Tnf- $\alpha$ ) in autoimmune disease and current tnf- $\alpha$  inhibitors in therapeutics. *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2021;22: 1–16.
55. Mohamad S, Hamid SSA, Azlina A, Md Shukri N. Association of IL-1 gene polymorphisms with chronic rhinosinusitis with and without nasal polyp . *Asia Pac Allergy*. 2019;9(3).
56. Cianferoni A, Spergel J. The importance of TSLP in allergic disease and its role as a potential therapeutic target. *Expert Review of Clinical Immunology*. Expert Reviews Ltd.; 2014;10: 1463–74.

57. Hong H, Liao S, Chen F, Yang Q, Wang DY. Role of IL-25, IL-33, and TSLP in triggering united airway diseases toward type 2 inflammation. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Blackwell Publishing Ltd; 2020; 75: 2794–804.
58. Cayrol C, Girard JP. IL-33: An alarmin cytokine with crucial roles in innate immunity, inflammation and allergy. Vol. 31, *Current Opinion in Immunology*. Elsevier Ltd; 2014;31: 31–7.
59. Aratani Y. Myeloperoxidase: Its role for host defense, inflammation, and neutrophil function. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. Academic Press Inc.; 2018;640: 47–52.
60. Haxel BR. Recovery of olfaction after sinus surgery for chronic rhinosinusitis: A review. *Laryngoscope*. John Wiley and Sons Inc.; 2019;129: 1053–9.
61. Lavin J, Min JY, Lidder AK, et al. Superior turbinate eosinophilia correlates with olfactory deficit in chronic rhinosinusitis patients. *Laryngoscope*. 2017 Oct 1;127(10):2210–8.
62. Psaltis AJ, Li G, Vaezeafshar R, Cho KS, Hwang PH. Modification of the Lund-Kennedy endoscopic scoring system improves its reliability and correlation with patient-reported outcome measures. *Laryngoscope*. 2014 Oct 1;124(10):2216–23.
63. Dym RJ, Masri D, Shifteh K. Imaging of the Paranasal Sinuses. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*. 2012;24: 175–89.
64. V J Lund, I S Mackay. Staging in Rhinosinusitis. *Rhinology* 1993 Dec;31(4):183-4.
65. Eschenbacher W, Straesser M, Knoedler A, Li R chi, Borish L. Biologics for the Treatment of Allergic Rhinitis, Chronic Rhinosinusitis, and Nasal Polyposis. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2020;40: 539–47.
66. Tai J, Han M, Kim T. Therapeutic Strategies of Biologics in Chronic Rhinosinusitis: Current Options and Future Targets. *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI; 2022;23(10), 5523.
67. Chen YL, Gutowska-Owsiak D, Hardman CS, et al. Proof-of-concept clinical trial of etokimab shows a key role for IL-33 in atopic dermatitis pathogenesis. Vol. 11, *Sci. Transl. Med*. 2019.

68. Corren J, Parnes JR, Wang L, et al. Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma. *New England Journal of Medicine*. 2017 Sep 7;377(10):936–46.
69. Fokkens WJ, Lund V, Bachert C, et al. EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Blackwell Publishing Ltd; 2019;74: 2312–9.
70. Bachert C, Gevaert P, Holtappels G, Cuvelier C, Van Cauwenberge P. Nasal Polyposis: From Cytokines to Growth. Vol. 14, *American Journal of Rhinology*. 2000.
71. 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: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011 Oct;66(10):1296–303.
72. Wu Q, Yuan L, Qiu H, et al. Efficacy and safety of omalizumab in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2021 Sep 3;11(9).
73. Mansur AH. Effect of benralizumab in a patient with uncontrolled severe eosinophilic asthma and comorbid chronic rhinosinusitis with nasal polyps refractory to mepolizumab treatment. *Respir Med Case Rep*. 2022 Jan 1;35.
74. Gevaert P, Van Bruaene N, Cattaert T, et al. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011;128(5).
75. 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 - Journal of the American Medical Association*. 2016 Feb 2;315(5):469–79.
76. 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. *The Lancet*. 2019 Nov 2;394(10209):1638–50.
77. Imai Y. Interleukin-33 in atopic dermatitis. *Journal of Dermatological Science*. Elsevier Ireland Ltd; 2019;96: 2–7.

78. Kim DK, Jin HR, Eun KM, et al. The role of interleukin-33 in chronic rhinosinusitis. *Thorax*. 2017;72(7):635–45.
79. Laidlaw TM, Buchheit KM. Biologics in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. American College of Allergy, Asthma and Immunology; 2020;124: 326–32.

## 7.TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın planlanması, yürütülmesi ve yazılması aşamalarında ve uzmanlık eğitimim süresince benden yardımını, bilgisini ve sabrını esirgemeyen, tez danışmanı hocam Prof. Dr. Uygur Levent Demir'e teşekkürlerimi sunarım. Uzmanlık eğitimim boyunca, sahip olduğu bilgi ve deneyimi benimle paylaşan ve beni destekleyen, Uludağ Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Baş ve Boyun Cerrahisi Anabilim Dalı'ndaki hocalarım Prof. Dr. Oğuz Basut'a, Prof. Dr. Hakan Coşkun'a, Prof. Dr. Fikret Kasapoğlu'na, Prof. Dr. Ömer Afşın Özmen'e, Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Aslıer'e ve Uzm. Dr Utku Mete'ye içtenlikle teşekkür ederim.

Çalıştığım zaman diliminde kendileri ile her zaman sıcak bir çalışma ortamı içinde bulunduğum asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim. İş hayatını benim için güzelleştiren tüm odyoloji ekibine, hemşire, personel ve teknisyen arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Çalışmamda emeği geçen Bursa Uludağ Üniversitesi Farmakoloji Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Sinan Çavun hocama, Dr. Gülce Sevdar Çeçen'e, Pınar Ellergezen'e ve Bursa Uludağ Üniversitesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. İlker Ercan hocama teşekkür ederim.

Bana her zaman güvenen, hep yanımda olan ve benimle gurur duyan sevgili anneme, babama, kardeşlerime ve Yanaşma ailesine teşekkür ederim.

Hayatıma girdiği andan beri yaşamıma kattığı güzellikler ile her daim yanımda olan yol arkadaşım, en büyük destekçim Uzm. Dr. Zeki Burak Yanaşma'ya teşekkür ederim.

Dr. Halide ÖZTÜRK YANAŞMA



## 8.ÖZGEÇMİŞ

30 Ekim 1993 tarihinde Ankara'da doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Ankara'da tamamladım. 2011-2017 yıllarında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimimi tamamladım. Mezuniyet sonrası zorunlu hizmetimi Çorum Göğüs Hastalıkları Hastanesinde 7 ay pratisyen hekim olarak yaptım. Uzmanlık eğitimime Haziran 2018'de Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalında araştırma görevlisi olarak başladım ve halen görevime devam etmekteyim.