Editor-in-Chief
Prof V.J. Lund

Associate Editor
Prof W.J. Fokkens

Managing Editor
Dr. W.T.V. Germeraad

Assistant Editor
Prof P.W. Hellings
Dr. Ch. Georgalas

Editorial Assistant (contact for manuscripts)
Mrs J. Kosman
rhinologyassistant@amc.uva.nl

Rhinology Secretary (contact for other matters)
Mrs M.B. van Huiden-ten Brink
rhinologysecretary@amc.uva.nl

Webmaster
Mr. S.H.O.Zwetsloot
rhinologywebmaster@gmail.com

Address
Journal Rhinology, c/o AMC, Mrs. M.B. van Huiden / D2-312,
PO Box 22 660,
1100 DD Amsterdam, the Netherlands.
Tel: +31-20-566 8586;
Fax: +31-20-566 9573;
E-mail: m.b.vanhuiden@amc.uva.nl;
Website: www.rhinologyjournal.com.

Rhinology (ISSN 0300-0729) is the official Journal of the European and International Rhinologic Societies and appears quarterly in March, June, September and December. Cited in Pubmed, Current Contents, Index Medicus, Exerpta Medica and Embase

Founded in 1963 by H.A.E. van Dishoeck, Rhinology is a worldwide non-profit making journal. The journal publishes original papers on basic research as well as clinical studies in the major field of *rhinology,* including physiology, diagnostics, pathology, immunology, medical therapy and surgery of both the nose and paranasal sinuses. Review articles and short communications are also pulished. All papers are peer-reviewed. Letters-to-the-editor provide a forum for comments on published papers, and are not subject to editorial revision except for correction of english language.
In-depth studies that are too long to be included into a regular issue can be published as a supplement. Supplements are not subject to peer-review.

All rights reserved. No part of this publication may be repreduced or transmitted in any form or by any means electronic or mechanical, including photocopying, recording or any information storage and retrieval system without prior permission in writing from the Publisher.
Submission of a manuscript for publication implies the transfer of the copyright from the author(s) to the publisher and entails the author's irrevocable and exclusive authorization of the publisher to collect any sums or considerations for copying or reproduction payable by third parties.

Rinosinüzit ve Nazal Polipler Üzerine Avrupa Durum Raporu 2012

Bu kitap Avrupa Rinoloji Derneği ve International Journal of Rhinology 'nin izni ile Türkçe'ye tercüme edilmiştir ve Türkçe baskının yayın hakları Türk Rinoloji Derneği'ne aittir. Kitaptaki soru, yazı, resim, tablo, grafik ve şekiller kısmen de olsa yayıncının yazılı izni alınmadan elektronik veya mekanik yöntemlerle basılamaz, çoğaltılamaz. Kaynak göstermek suretiyle dahi alıntı yapılamaz.

Türkçe Baskı Editörü: Doç.Dr. Müge ÖZCAN

Çevirenler:
Doç.Dr. Cenk ECEVİT
Doç.Dr. İlknur HABERAL CAN
Doç.Dr. Müge ÖZCAN
Op.Dr. Emel ÇADALLI TATAR
Op.Dr. Önder GÜNAYDIN
Op.Dr. Volkan GÜNGÖR
Op.Dr. Oğuzhan KUM
Dr. Yonca AVCI

ISBN: 978-975-9118-37-2

© 2013 Türk Rinoloji Derneği

Türkiye Klinikleri Yayın Seri No: 129
Ankara-Türkiye

Basıma veriliş tarihi: 16 Mayıs 2013

BASILDIĞI YER-BASIMCI-YAYIMCI
Ortadoğu Reklam Tanıtım Yayıncılık Turizm Eğitim İnşaat Sanayi ve Ticaret A.Ş.
Türkocağı Cad. No: 30 06520 Balgat/Ankara/Türkiye
Tel : +90 312 286 56 56
Faks : +90 312 220 04 70
e-posta : info@turkiyeklinikleri.com
web : www.turkiyeklinikleri.com

"Abdi İbrahim İlaç Sanayi'nin Hekimlere Armağanıdır"

Rinosinüzit ve Nazal Polipler Üzerine Avrupa Durum Raporu 2012

Wytske J. Fokkens, başkan [a], Valerie J. Lund, başkan yardımcısı [b], Joachim Mullol, başkan yardımcısı [c], Claus Bachert, başkan yardımcısı [d], Isam Alobid [c], Fuad Baroody [e], Noam Cohen [f], Anders Cervin [g], Richard Douglas [h], Philippe Gevaert [d], Christos Georgalas [a], Herman Goossens [i], Richard Harvey [j], Peter Hellings [k], Claire Hopkins [l], Nick Jones [m], Guy Joos [n], Livije Kalogjera [o], Bob Kern [p], Marek Kowalski [q], David Price [r], Herbert Riechelmann [s], Rodney Schlosser [t], Brent Senior [u], Mike Thomas [v], Elina Tokala [w], Richard Voegels [x], De Yun Wang [y], Peter John Wormald [z]

a Otorinolaringoloji Bölümü, Akademik Tıp Merkezi, Amsterdam, Hollanda
b Kraliyet Ulusal Boğaz, Burun ve Kulak Hastanesi, Londra, İngiltere
c Rinoloji Ünitesi & Koku Kliniği, KBB Bölümü, Hastane Kliniği – IDIBAPS, Barselona, Katalonta, İspanya
d Üst Hava Yolu Araştırma Laboratuvarı, Otorinolaringoloji Bölümü, Ghent Üniversitesi Hastanesi, Ghent, Belçika
e Otolaringoloji - Baş ve Boyun Cerrahisi Bölümü, Chicago Üniversitesi Tıp Merkezi ve Pritzker Tıp Fakültesi, Chicago Üniversitesi, Chicago, IL, ABD
f Otolaringoloji - Baş ve Boyun Cerrahisi Bölümü, Pennsylvania Sağlık Sistemi Üniversitesi, Philadelphia, Pennsylvania, PA, ABD
g Otorinolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi Bölümü, Lund Üniversitesi, Helsingborg Hastanesi, Helsingborg, İsveç
h Otolaringoloji - Baş ve Boyun Cerrahisi Bölümü, Auckland Şehir Hastanesi, Auckland, Yeni Zelanda
i Mikrobiyoloji Bölümü, Antwerp Üniversite Hastanesi, Edegem, Belçika
j Rinoloji ve Kafa Tabanı Cerrahisi, Otolaringoloji / Kafa Tabanı Cerrahisi Bölümü, St Vincents Hastanesi, New South Wales Üniversitesi & Macquarie Üniversitesi, Sidney, Avustralya
k Otorinolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi Bölümü, Leuven Üniversite Hastaneleri, Leuven Belçika
l KBB Bölümü, Guy's ve St Thomas' Hastanesi, Londra, İngiltere
m Otorinolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi Bölümü, Kraliçe Tıp Merkezi, Nottingham, İngiltere
n Göğüs Hastalıkları Bölümü, Ghent Üniversitesi, Gent, Belçika
o Otorinolaringoloji /Baş ve Boyun Cerrahisi Bölümü, Zagreb Tıp Fakültesi, Üniversite Hastanesi "Sestre milosrdnice", Zagreb, Hırvatistan
p Otorinolaringoloji - Baş ve Boyun Cerrahisi Bölümü, Northwestern Üniversitesi Feinberg Tıp Fakültesi, Northwestern Memorial Hastanesi, Chicago, IL, ABD
q İmmünoloji, Romatoloji ve Allerji Bölümü, Lodz Tıp Üniversitesi, Lodz, Polonya
r Birinci Basamak Akademik Merkezi, Aberdeen Üniversitesi, Foresterhill Sağlık Merkezi, İngiltere
s Otorinolaringoloji Bölümü, İnnsbruck Tıp Üniversitesi, Innbruck, Avusturya
t Otolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi Bölümü, South Carolina Tıp Üniversitesi, Charleston, SC, ABD
u Otolaringoloji- Baş ve Boyun Cerrahisi Bölümü, Rinoloji Bölümü, Chapel Hill'de North Carolina Üniversitesi, NC, ABD
v Birinci Basamak Araştırma, Southampton Üniversitesi, Aldermoor Sağlık Merkezi, Aldermoor Close, Southampton, Southampton, İngiltere Uygulamalı Genomics Merkezi, Philadelphia Çocuk Hastanesi, PA, ABD
w Uygulamalı Genomics Merkezi, Philadelphia Çocuk Hastanesi, PA, ABD
x Otorinolaringoloji Klinik Bölümü, São Paulo Üniversitesi Klinik Hastanesi, Brezilya
y Otolaringoloji Bölümü, Yong Loo Lin Tıp Fakültesi, Singapur Ulusal Üniversitesi, Singapur, Singapur
z Cerrahi - Otolaringoloji, Baş ve Boyun Cerrahisi Bölümü, Adelaide ve Flinders Üniversiteleri, Kraliçe Elizabeth Hastanesi, Woodville, South Avustralya, Avustralya

Konsültanlar

Surayie H.M. Al Dousary [1], Wilma Anselmo-Lima [2], Tomislav Baudoin [3], Roxanna Cobo [4], Jiannis Constantinidis [5], Hun-Jong Dhong [6], Javier Dibildox [7], Nguyen Dung [8], Jan Gosepath [9], Mats Holmström [10], Maija Hytönen [11], Roger Jankowski [12], Mark Jorissen [13], Reda Kamel [14], Hideyuki Kawauchi [15], David Kennedy [16], Jean Michel Klossek [17], Vladimir Kozlov [18], Heung-Man Lee [19], Donald Leopold [20], Andrey Lopatin [21], Bradley Marple [22], Eli Meltzer [23], Hiroshi Moriyama [24], Bob Naclerio [25], Kimihiro Okubo [47], Metin Onerci [26], Nobuyoshi Otori [24], Muge Ozcan [27], Jim Palmer [28], Enrique Pasquini [29], Desiderio Passali [30], Chae-Seo Rhee [31], Claudia Rudack [32], Glenis Scadding [33], Elie Serrano [34], Erika Sims [35], Heinz Stammberger [36], Sverre Steinsvåg [37], Pongsakorn Tantilipikorn [38], Sanguansak Thanaviratananich [39], De Hui Wang [40], Retno Wardani [41], Geng Xu [42], Jiannis Yiotakis [43], Mario Zernotti [44], Yamei Zhang [45], Bing Zhou [46]

[1]KBB Bölümü, Kral Abdülaziz Üniversite Hastanesi, Riyad, Tıp Fakültesi, Kral Saud , Suudi Arabistan; [2]Oftalmoloji, Otorinolaringoloji ve BBC Bölümü, São paulo Ribeirão Preto- Üniversitesi Tıp Fakültesi, Brezilya; [3] Otorinolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi Bölümü, Sestre Milosrdnice Üniversite Hastanesi, Zagreb, Hırvatistan; [4] Otolaringoloji Bölümü, Centro Medico Imbanaco, Cali, Kolombiya; [5]2. Otorinolaringoloji Bölümü, Aristotle Üniversitesi, Selanik, Yunanistan; [6] Otorinolaringoloji Bölümü, Sungkyunkwan Üniversitesi, Samsung Tıp Merkezi, Kore; [7]Otolaringoloji Servisi. Tıp Fakültesi, San Luis Potosi Autonomus Üniversitesi, ve Merkez Hastanesi "Dr. I. Morones Prieto", San Luis Potosi, Meksika; [8]KBB hastanesi, HCM ville Tıp Üniversitesi, Ho Chi Minh City, Vietnam; [9] Otolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi Bölümü, HSK, Dr. Horst Schmidt Kliniken, Mainz Akademik Üniversite Hastanesi,Wiesbaden, Almanya; [10] Otorinolaringoloji Bölümü, Karolinska Üniversite Hastanesi, Stockholm, İsveç; [11] Otorinolaringoloji Bölümü, Helsinki Üniversitesi Merkez Hastanesi, Helsinki, Finlandiya; [12]KBB Böl. Université de Lorraine, Hôpital Central, Nancy, Fransa; [13]Dienst NKO-GH, UZLeuven, Leuven, Belçika; [14]Rinoloji Bölümü, Kahire Üniversitesi, Kahire, Mısır; [15] Otorinolaringoloji Bölümü, Shimane Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Izumo, Japonya; [16]Rinoloji Bölümü, Perelman Tıp Fakültesi, Pennsylvania Üniversitesi, Philadelphia, PA, ABD; [17]KBB ve Baş ve Boyun Bölümü, Jean Bernard Servis Üniversite Hastanesi, ORL, Poitiers Cedex, Fransa; [18] Otorinolaringoloji Bölümü, Rusya Federasyon Başkanlığı altında Merkez Klinik Hastanesi, Moskova, Rus Federasyonu; [19] Otorinolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi Bölümü, Korera Üniversitesi Tıp Fakültesi, Seoul, Kore; [20]Otorinolaringoloji Bölümü, Vermont Üniversitesi, Burlington, VM, ABD; [21]KBB Kliniği, Birinci Moskova Devlet Tıp Üniversitesi, Moskova, Rus Federasyonu; [22]Otolaringoloji Bölümü, Texas Southwestern Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dallas, TX, ABD; [23]Alerji & Astım Tıp Grubu & Araştırma Merkezi, California Üniversitesi, San Diego, San Diego, CA, ABD; [24] Otorinolaringoloji Bölümü, Jikei Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tokyo, Japonya; [25] Otolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi Bölümü, Chicago Üniversitesi, IL, ABD; [26]Otorinolaringoloji Bölümü, Hacettepe Üniversitesi, Ankara, Türkiye; [27] Otorinolaringoloji Bölümü, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye; [28]Rinoloji Bölümü, KBB:BBC Böl., Pennsylvania Üniversitesi, Philadelphia, PA, ABD; [29]KBB Bölümü, Sant'Orsola-Malpighi Hastanesi, Bologna Üniversitesi, Bologna, İtalya ; [30] Siena Üniversitesi, İtalya; [31] Otorinolaringoloji Bölümü, Seoul Ulusal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Seoul Ulusal Üniversitesi Bundang Hastanesi, Kore; [32] Otorinolaringoloji Bölümü, Münster, Münster Üniversite Hastanesi, Almanya; [33]Allerji & Medikal Rinoloji Bölümü, Kraliyet Ulusal Boğaz, Burun ve Kulak Hastanesi, Londra, İngiltere; [34], Larrey Üniversite Hastanesi, Toulouse, Fransa; [35]Real Life Ltd Araştırma, Oakington, Cambridge, İngiltere ve Norwich Tıp Fakültesi, East Anglia Üniversitesi, Norwich, Norfolk, İngitere; [36]Genel Otorinolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi Bölümü, Graz Tıp Üniversitesi, Avusturya; [37]KBB Bölümü, Sørlandet Hastanesi, Kristiansand ve Haukeland Üniversite Hastanesi, Bergen, Norveç; [38]Rinoloji ve Allerji Bölümü, Mahidol Üniversitesi, Siriraj Hastanesi, Bangkok, Tayland; [39] Otorinolaringoloji Bölümü, Khon Kaen Üniversitesi, Khon Kaen, Tayland; [40]Otorinolaringoloji Bölümü, Göz ve KBB Hastanesi, Fudan Üniversitesi, Shanghai, Çin; [41]Rinoloji Bölümü - KBB Bölümü, Endonezya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dr. Cipto Mangunkusumo Hastanesi, Jakarta; [42]Otorinolaringoloji Hastanesi, Birinci Afiliye Hastane, Sun Yat-Sen Üniversitesi, Guangzhou, Çin; [43] Otorinolaringoloji Bölümü, Atina Üniversitesi, Ippokration Genel Hastanesi, Atina, Yunanistan; [44]KBB Bölümü, Tıp Fakültesi, Cordoba Katolik Üniversitesi, Cordoba, Arjantin; [45]KBB Bölümü, Beijing Çocuk Hastanesi, Capital Tıp Üniversitesi ile Afiliye, Beijing, Çin; [46] Otorinolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi Bölümü, Beijing Tongren Hastanesi, Capital Tıp Üniversitesi, Beijing, Çin; [47] Otolaringoloji Bölümü, Nippon Tıp Fakültesi, Tokyo, Japonya..

Teşekkür

EPOS2012 grubu, Marjolein Cornet, Tanja van Ingen, Judith Kosman ve Christine Segboer'e bu belgenin hazırlanmasındaki yardımlarından ötürü ve Bionorica, Avrupa Allerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi, Avrupa Rinoloji Derneği, Grupo Uriach, Hartington, Medtronic, Neilmed, Sanofi ve Regeneron'a sınırsız destekleri için teşekkürlerini sunar. .

Türkçe Baskı Editörü'nden

Değerli Meslektaşlarım,

Türk Rinoloji Derneği olarak bu değerli çalışmanın Türkçe baskısını sizlerle buluşturmaktan büyük mutluluk duymaktayız.

Rinosinüzit ve Nazal Polipler Üzerine Avrupa Durum Raporu 2012 (EPOS 2012), uzmanlık alanımızda çok sık görülen iki patolojinin, rinosinüzitler ve nazal poliplerin, tanı, patofizyoloji ve tedavisinde en güncel bilgileri sunan, kanıta dayalı bir derlemedir. Tanı ve tedavide sadece KBB uzmanları için değil, pratisyen hekimler ve diğer uzmanlık dalları için de kanıta dayalı tanı ve tedavi şemaları sunmaktadır.

Çok faydalanacağınızı umduğum bu güzel çalışmayı Türkçe'mize kazandırmak için beni görevlendiren Türk Rinoloji Derneği Başkanı Sayın Prof.Dr. Nesil Keleş'e, vakit ayırıp çeviriye katkıda bulunan değerli meslektaşlarıma, çeviri için gerekli izinlerin alınmasına yardımcı olan derneğimizin onursal başkanı Prof.Dr. Metin Önerci'ye, ayrıca Ürün Müdürü Sayın Karin Yurtlu'nun şahsında bize finansal destek sağlayan Abdi İbrahim İlaç Sanayi ve Tic. A.Ş.'ye, teşekkür ederim. Çalışmalarım sırasındaki hoşgörüleri için sevgili eşim ve kızıma da sonsuz teşekkürler.

Sevgi ve saygılarımla,

Doç.Dr. Müge ÖZCAN

Ankara Numune Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, KBB AD

Özet

Rinosinüzit ve Nazal Polipler Üzerine Avrupa Durum Raporu 2012, 2005 ve 2007'de yayınlanan kanıta dayalı benzer durum raporlarının güncellemesidir. Belge, tanımlar ve sınıflama hakkında bölümler içermektedir ve şimdi biz tedavi etmesi zor rinosinüzit, hastalığın kontrolü için tanımlar ve çocuklarda rinosinüzit için daha iyi tanımlar önermekteyiz. Akut rinosinüzitin tanı ve tedavisine daha fazla vurgu yapılmaktadır. Belge boyunca nazal polipsiz kronik rinosinüzit ve nazal polipli kronik rinosinüzit, bu iki antitenin patofizyoloji ve tedavisindeki farklılıklara daha ayrıntılı işaret etmek için kullanılmıştır. Epidemiyoloji ve predispozan faktörler, inflamatuar mekanizmalar, yüz ağrısının (ayırıcı) tanısı, genetik, kistik fibrozis, aspirinle alevlenen solunum hastalığı, immün yetmezlikler, allerjik fungal rinosinüzit ve üst ve alt havayolları arasındaki ilişki hakkında detaylı bölümler vardır. Pediatrik akut ve kronik rinosinüzit hakkındaki bölümler tamamen yeniden yazılmıştır. Son olarak erişkinler ve çocuklarda nazal polipli veya nazal polipsiz akut rinosinüzit ve kronik rinosinüzitin tedavisine dair eldeki kanıtlar analiz edilmiş ve belirtilmiş, ve kanıta dayalı tedavi şemaları önerilmiştir. Belgenin tamamı bu derginin web sitesinden ücretsiz olarak indirilebilir: http://www.rhinologyjournal.com.

Bu makaleyi kaynak göstermek için: Wytske J. Fokkens, Valerie J. Lund, Joachim Mullol, Claus Bachert, Isam Alobid, Fuad Baroody, Noam Cohen, Anders Cervin, Richard Douglas, Philippe Gevaert, Christos Georgalas, Herman Goossens, Richard Harvey, Peter Lellings, Claire Hopkins, Nick Jones, Guy Joos, Livije Kalogiera, Bob Kern, Marek Kowalski, David Price, Herbert Riechelmann, Rodney Schlosser, Brent Senior, Mike Thomas, Elina Toskola, Richard Voegels, Wang Deyun, Peter John Wormald The European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. Rhinology. 2012 Suppl. 23: 1-298.

İçindekiler

	Kısaltmalar	**1**
1	**Giriş**	**3**
2.	**Sınıflandırma ve tanımlar**	**5**
3.	**Akut rinosinüzit (ARS)**	**9**
3.1.	ARS'nin epidemiyolojisi ve predispozan faktörleri	9
3.2.	ARS Patofizyolojisi	16
3.3.	ARS'nin tanısı ve ayırıcı tanısı	24
3.4.	ARS'nin tedavisi	30
3.5.	ARS komplikasyonları	42
3.6.	Pediatrik ARS	48
4.	**Nazal polipli veya polipsiz kronik rinosinüzit (NP'li KRS veya NP'siz KRS)**	**55**
4.1.	Epidemiyoloji ve predispozan etkenler	55
4.2.	Polipli veya polipsiz kronik rinosinüzitte inflamatuar mekanizmalar (NP'li KRS veya NP'siz KRS)	60
4.3.	Tanı	87
4.4.	Yüz ağrısı	95
4.5.	Nazal polipli ve polipsiz kronik rinosinüzitin genetiği	107
5.	**Kronik rinosinüzite özel ögeler**	**111**
5.1.	Kronik rinosinüzitin komplikasyonları	111
5.2.	Alt hava yolları ile bağlantılı olarak polipli ve polipsiz KRS	115
5.3.	Kistik fibrozis	117
5.4.	Aspirinle alevlenen solunum hastalığı	124
5.5.	İmmün yetmezlikler ve kronik rinosinüzit	127
5.6.	Allerjik fungal rinosinüzit	130
5.7.	Pediatrik kronik rinosinüzit	131
6.	**Kronik rinosinüzitte tedavi, medikal ve cerrahi tedavinin başarısızlık sebepleri ve yönetimi**	**139**
6.1.	NP'siz KRS'nin kortikosteroidler ile tedavisi	139
6.2.	NP'siz KRS'nin antibiyotik ile tedavisi	148
6.3.	NP'siz KRS'de diğer medikal tedaviler	152
6.4.	NP'siz KRS'de kanıta dayalı cerrahi	154
6.5.	NP'li KRS'li hastalarda kortikosteroidlerle tedavi	158
6.6.	NP'li KRS'nin antibiyotiklerle tedavisi	180
6.7.	NP'li KRS'de diğer medikal tedavi	181
6.8.	NP'li KRS'de kanıta dayalı cerrahi	187
6.9.	Medikal ve cerrahi tedavi başarısızlıklarının sebepleri de dâhil olmak üzere eşlik eden hastalıkların polipli veya polipsiz kronik rinosinüzit tedavi sonuçlarına etkisi	191
6.10.	Pediatrik kronik rinosinüzit tedavisi	196
7.	**Rinosinüzitin külfeti**	**201**
7.1.	NP'li ve NP'siz KRS'nin tanısında ve sonuç ölçütü olarak Yaşam Kalitesi ölçümleri	201
7.2.	Direkt maliyet	204
7.3.	İndirekt tıbbi giderler	206
8.	**Tanı ve tedavi için kanıta dayalı şemalar**	**209**
8.1.	Giriş	209
8.2.	Akut rinosinüziti olan erişkinler için kanıta dayalı tedavi	210
8.3.	Akut rinosinüziti olan çocuklar için birinci basamakta kanıta dayalı tedavi	211
8.4.	KBB uzmanları için akut rinosinüzitli erişkin ve çocukların kanıta dayalı tedavisi	213
8.5.	Kronik rinosinüzitli erişkinler için kanıta dayalı tedavi	215
8.6.	Kronik rinosinüzitli çocuklarda kanıta dayalı tedavi	219
9.	**Araştırma gereksinimleri ve arama stratejileri**	**221**
9.1.	Giriş	221
9.2.	Sınıflandırma ve tanımlar	221
9.3.	Akut rinosinüzit	221
9.4.	NP'li veya NP'siz kronik rinosinüzit	222
9.5.	Alt hava yolları ile ilişkili şekilde NP'li KRS ve NP'siz KRS	223
9.6.	Pediatrik kronik rinosinüzit	223
9.7.	NP'li KRS ve NP'siz KRS'nin tedavisi	223
10.	**Kaynaklar**	**225**

BOŞ

Kısaltmalar

12-LO	12-Lipoksijenaz
15-HETE	15-Hidroksieikozatetraenoik asit
AAO-HNS	Amerikan Otolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi Akademisi
ABRS	Akut bakteriyel rinosinüzit
İE	İstenmeyen etki
AASH	Aspirinle alevlenen solunum hastalığı
AFRS	Allerjik fungal rinosinüzit
AFS	Allerjik fungal sinüzit
AIDS	Edinilmiş immün yetmezlik sendromu
AIFRS	Akut invaziv fungal rinosinüzit
AMCaz	Asit mammalian kitinaz
AML	Akut miyeloid lösemi
AGAH	Asiloksiasil hidrolaz
APC	Antijen sunan hücre
AR	Allerjik rinit
ARS	Akut rinosinüzit
ASA-duyarlı	Aspirin duyarlı
ATA	Aspirine toleransı olan
BAFF	B-hücre aktive eden faktör
BAL	Bronkoalveolar lavaj
BD	Günde iki kez
BUD	Budezonid
CBBT	Koni ışın BT
CCL	CC kemokin ligandı
CCR3	C-C kemokin reseptör tip 3
KF	Kistik fibrozis
CFTR	Kistik fibrozis transmembran iletim regülatörü
CB	Küme tipi baş ağrısı
GA	Güvenlik aralığı
cNOS	Konstitutif nitrik oksit
SSS	Santral sinir sistemi
KOAH	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
COX	Siklooksijenaz enzim
CpG	—C—fostat—G—
KPH	Kronik paroksismal hemikrania
CRP	C-Reaktif protein
KRS	Kronik rinosinüzit
NP'siz KRS	Nazal polipsiz kronik rinosinüzit
NP'li KRS	Nazal polipli kronik rinosinüzit
CSS	Kronik sinüzit anketi
BT	Bilgisayarlı tomografi
CTLs	Sitotoksik lenfositler
YDİY	Yaygın değişken immün yetmezlik
CXCL	CXC kemokin ligandı
DAMP	Hasarla ilişkili moleküler patern
ÇKPK	Çift-kör plasebo kontrollü
DH	Dendritik hücre
DM	Diabetes mellitus
DMBT1	Deleted in malignant brain tumor protein 1
ECM	Ekstraselüler matriks
ECP	Eozinofil katyonik protein
EH	Epitel hücresi
EMMA	Endoskopik maksiller mega-antrostomi
EMMPRIN	Ekstraselüler matriks metalloproteinaz indükleyici
EMTU	Epitelyal-mesenşimal ünite
eNOS	Endotelyal NOS
KBB	Kulak Burun Boğaz
EB	Etki büyüklüğü
ESH	Eritrosit sedimentasyon hızı
ESC	Endoskopik sinüs cerrahisi
ESSAL	Endoskopik cerrahi, seri mikrobiyal lavajlarla birlikte
FEE	Fonksiyonel endoskopik etmoidektomi
FESC	Fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi
FEV1	Birinci saniyede zorlu ekspiratuar hacim
FOXP3	Forkhead box P3
FP	Flutikazon propionat
G-CSF	Granülosit koloni stimüle edici faktör
GA(2)LEN	Global Allerji ve Astım Avrupa Ağı
GAR	Glukokortikoid reseptörü
GB	Goblet hücreleri
GÖRH	Gastroözofageal reflü hastalığı
GM-CSF	Granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör
PH	Pratisyen hekim
GVHD	Graft versus host hastalığı
GWAS	Genom genişliğinde ilişki çalışmaları
HC	Hemicrania kontinua
HİF	Hipoksi-indüklenebilir faktör
HIV	İnsan immün yetmezlik virüsü
HLA	İnsan lökosit antijeni
HRQL	Sağlık ilişkili yaşam kalitesi
HSCT	Hematopoietik kök hücre transplantasyonu
iv	İntravenöz
ICAM-1	İnflamatuar adezyon molekülü
ICD-9	Uluslararası Hastalık Sınıflandırması-9
YBÜ	Yoğun bakım ünitesi
IFN	İnterferon
Ig	İmmünglobülin
IHC	İmmünohistokimya
IHS	Uluslararası Baş Ağrısı Derneği
IL	İnterlökin
IL-22R	İnterlökin-22 reseptörü
İNKS	İntranazal kortikosteroid
iNOS	İndüklenebilir nitrik oksit
IVIG	İntravenöz immünglobülin
ASN	Anahtar sitokin negatif
LO	Lipoksigenaz
LPS	Lipopolisakkaridler
LT	Lökotrien
MCP	Monosit kemotaktik protein
MDC	Miyeloid dendritik hücreler
MF	Mometazon furoat
MHC-II	Majör histokompatibilite kompleks II

MMP	Matriks metalloproteinaz
MMR	Makrofaj mannoz reseptörü
MPO	Miyeloperoksidaz
MRA	Manyetik rezonans anjiyografi
mRNA	Messenger Ribonükleik asit
MRSA	Metisilin dirençli Staphylococcus aureus
MSBT	Çok kesitli BT
OK	Orta konka
MUC	Müsin
NAMCS	Ulusal Gezici Tıp Hizmeti Araştırması
NANC	Non-kolinerjik sistem
NF-κB	Nükleer faktör kappa B
NK	Doğal öldürücü
NKT	Doğal öldürücü T hücresi
NLR	NOD-benzeri reseptör
NMDA	N-metil-D-aspartat
nNOS	Nöral NOS
NO	Nitrik oksit
NOD	Nucleotid Oligomerizasyon Domain
NOS	Nitrik oksit sentaz
NP	Nazal polipler
NPV	Negatif prediktif değer
NSAİİ	Non steroid antiinflamatuar ilaçlar
OKS	Oral kortikosteroid
OD	Günde bir kez
OM-85 BV	Oral bakteriyel lizat Broncho Vaxom
OMK	Ostiomeatal kompleks
OPN	Osteopontin
OR	Olasılık oranı
PAI-1	Plazminojen aktivatör inhibitörü
PAMP	Patojen ilişkili moleküler paternler
PAR	Proteazla aktive olan reseptör
PKMH	Periferik kan mononükleer hücreler
PSD	Primer siliyer diskinezi
PCV7	7-valanlı pnömokok konjuge aşısı
PDH	Plazmasitoid dendritik hücreler
PDGF	Trombositten elde edilen büyüme faktörü
PEF	Pulmoner ekspiratuar akım
PEFR	Pik ekspiratuar akım hızı
PET	Pozitron emisyon tomografi
PGE2	Prostaglandin E2
PGI2	Prostasiklin
PGP	N-asetil Pro-Gly-Pro
PH	Paroksismal hemikrania
PİY	Primer immün yetmezlikler
PIP	Prolaktin-induced protein
PKC	Protein kinaz C
PLUNC	Damak Akciğer Nazal Epitelyal Klon
PMN	Polimorfonükleer nötrofiller
TNIA	epe nazal inspiratuar akım
POSTN	Periostin
PPV	Pozitif prediktif değer
PROMS	Hasta tarafından rapor edilen sonuç ölçütleri
PRR	Patern Tanıma Reseptörü
PSP	Paranazal sinüs pnömatizasyonu
QOL	Yaşam kalitesi
RANTES	Regulated upon Activation, Normal T-cell Expressed, and Secreted
RAST test	Radioallergosorbent test
RKÇ	Randomize kontrollü çalışma
RNS	Reaktif nitrojen türleri
ROS	Reaktif oksijen türleri
RR	Rölatif risk
RSDI	Rinosinüzit Engellilik İndeksi
RÇG	Rinosinüzit çalışma grubu
RSV	Respiratuar sinsityal virüs
RT-PZR	Revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu
CYE	Ciddi yan etki
SAg	Stafilokokkal süperantijenik toksinler
SCF	Kök hücre faktörü
SCIT	Subkütan immünoterapi
SD	Standart deviasyon
SF-36	Kısa Form (36) Sağlık Anketi
sLe(x)	Sialilaze Lewis X
SOF	Standardize ortalama fark
SMB	Submuköz bez
SN-5 survey	Sinüs Nazal Yaşam Kalitesi Anketi
SNOT	Sino-Nazal Sonuç Testi
SNP	Tek nükleotid polimorfizm
SP-A	Sürfaktan protein A
SPD	Sürfaktan protein D
DPT	Deri prik testi
SRSA	Anafilaksinin yavaş reaksiyon veren maddesi
STAT	Transkripsiyonun sinyal transduser ve aktivatörü
SUNCT	Konjonktival kızarma ve göz yaşarması ile birlikte kısa süren nöralji benzeri ağrı
TARC	Timus ve aktivasyon-regüle kemokin
TKP	Temporal kemik pnömatizasyonu
TCR	T hücresi reseptörü
TDS	Günde üç kez
TEPD	Sinüs transepitelyal potansiyel farkı
tgAAVCF	Adeno ilişkili kistik fibrozis transmembran iletkenlik regülatör (CTFR) viral /vektör gen yapısı
TGF	Transforming growth faktör
TIMP	Metalloproteinazların doku inhibitörleri
TLR	Toll-benzeri reseptör
TNF	Tümor nekrozis faktör
TSLP	Timik stromal lemfopoietin
TXA2	Tromboksan
ÜSYE	Üst solunum yolu enfeksiyonu
VAS	Görsel analog skala
VCAM	Vasküler hücre adezyon proteini
VEGF	Vasküler endotelyal büyüme faktörü

1. Giriş

Rinosinüzit, artan allerjik rinit sıklığını yansıttığı düşünülen ve topluma yüksek mali yük getiren önemli bir sağlık problemidir [1].

Son 10 yılda, rinosinüzit ve nazal poliplerin epidemiyoloji, tanı ve tedavisi üzerine rehberler, konsensus belgeleri ve durum raporları geliştirilmiştir [1-6]. 2005 yılında Rinosinüzit ve Nazal Polipler Hakkında ilk Avrupa Durum Raporu [European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps (EP^3OS)] yayımlandı [4,7]. Bu kanıta dayalı ilk durum raporu, Avrupa Allergoloji ve Klinik İmmünoloji Akademisi [European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI)] tarafından, rinosinüzit ve nazal polipozis hakkında ne bilindiğini ortaya koymak, tanı ve tedavide kanıta dayalı öneriler sunmak ve araştırma ile bu alanda nasıl ilerleme kaydedeceğimizi belirlemek için başlatıldı. Bu makale, Avrupa Rinoloji Derneği tarafından onaylandı. Konunun ilgi çekmesi ve artan sayıda yayınlar nedeniyle 2007 yılında dokümanı güncelleme gereği hissettik: $EP^3OS2007$[1,5] . Bu yeni yayınlar arasında bazı önemli randomize kontrollü çalışmalar vardı ve bilgilerimizde, tedavide önemli değişimlere neden olabilecek şekilde, bazı boşlukları doldurdu. Özellikle, akut rinosinüzit (ARS)'nin tedavisindeki anlayışımız üzerinde önemli bir rol oynayarak gereksiz radyolojik incelemeleri, antibiyotiklerin aşırı ve nazal kortikosteroidlerin yetersiz kullanımını azaltmamıza yardım etti [8]. $EP^3OS2007$ bütün dünyada önemli bir etki yarattı, ancak beklendiği gibi, birçok insan, geçen sürede ortaya çıkan birçok veri nedeniyle belgeyi güncellememizi istedi. Aslında belgenin en önemli rollerinden biri, kanıtlardaki boşlukların belirlenmesi ve meslektaşlarımızın bunları yüksek kaliteli çalışmalarla doldurmaları için özendirilmesiydi.

EPOS2012'nin metodolojisi diğer iki yayın ile aynı şekilde yapıldı. Konunun liderleri, literatürü eleştirel şekilde değerlendirmek ve kendilerine verilen konuda bir rapor yazmak için davet edildi. Grup Kasım ayında Amsterdam'da bir araya gelmeden önce bütün konular dağıtıldı ve 4 günlük toplantıda her rapor detaylı bir şekilde tartışıldı. Ayrıca, önemli açmazlar ve anlaşmazlıklar hakkında genel tartışmalar yapıldı. Sonunda, daha iyi bir yeniden baskı için EPOS2012'nin başlığından "3"ü çıkarmaya ($EP^3OS2012$ yerine EPOS212) karar verdik.

Kanıta dayalı tıp, rehberler hazırlamak için önemli bir yöntemdir. 1998 yılında Kanıta Dayalı Tıp Merkezi [Centre for Evidence Based Medicine (CEBM)], klinisyenlere ve karar mercilerine eldeki literatürün çoğunu elde ederek yardımcı olmak amacıyla kendi kanıt düzeylerini yayımladı. Yakın zamanda kanıt düzeyleri yeni kanıt ve verilerin ışığında gözden geçirildi (Tablo 1). Ayrıca, kanıtın kalitesini ve önerinin kuvvetini derecelendiren birçok sistem önerildi. Bunlar arasında herhalde en önemlisi GRADE girişimidir [9]. EPOS2012 için kanıtları orijinal CEBM formatını kullanarak toplamayı seçtik, ancak daha sonra EPOS2012 klinik önerilerini GRADE çalışma grubunun önerilerini takip ederek güncellemeyi planladık.

Tablo 1.1. Kanıtların kategorisi [10].

Ia	Randomize kontrollü çalışmaların meta-analizinden elde edilen kanıtlar
Ib	En az bir randomize kontrollü çalışmadan elde edilen kanıtlar
IIa	En az bir randomize olmayan kontrollü çalışmadan elde edilen kanıtlar
IIb	En az bir deneysel benzeri tip çalışmadan elde edilen kanıtlar
III	Karşılaştırmalı çalışmalar, korelasyon çalışmaları, vaka-kontrol çalışmaları gibi deneysel olmayan tanımlayıcı çalışmalardan elde edilen kanıtlar
IV	Uzman komite raporları veya saygın otoritelerin görüşleri veya klinik deneyimleri, veya her ikisinden birden elde edilen kanıtlar

Tablo 1.2. Önerilerin gücü.

A	Direkt olarak kategori I'deki kanıtlara dayanan öneriler
B	Direkt olarak kategori II'deki kanıtlara dayanan veya kategori I'deki kanıtlara göre tahmin edilen öneriler
C	Direkt olarak kategori III'teki kanıtlara dayanan veya kategori I veya II'deki kanıtlara göre tahmin edilen öneriler
D	Direkt olarak kategori IV'teki kanıtlara dayanan veya kategori I, II, III veya IV'teki kanıtlara göre tahmin edilen öneriler

EPOS 2012 revizyonu, hem uzmanlar hem de pratisyenler için en son geliştirilen rehber olmayı hedeflemektedir:

- Rinosinüzit ve nazal polipozis hakkındaki bilgilerini güncellemek,
- Tanısal yöntemlerin kanıta adayalı bir derlemesini sağlamak,
- Varolan tedavilerin kanıta dayalı bir derlemesini sunmak,
- Hastalığın tedavisinde basamaklı bir yaklaşım önermek,
- Araştırma ve diğer durumlarda tanımlar ve sonuç ölçütleri hakkında rehberlik önermek için.

Sonuç olarak, doküman daha kalıcı hâle getirilmiş, bazı bölümler genişletilmiş ve bazı bölümler eklenmiştir. Sonuncu ve önemli diğer bir nokta da dünyanın diğer birçok yerinden gelen katkıların bilgi ve görüşümüzü arttırmasıdır.

Geçen yıl elde edilen çok önemli bir verilerden biri, Avrupa'da kronik rinosinüzit (KRS)'in prevalansı hakkındadır. Daha önce, Amerika Birleşik Devletleri'nden yapılan ve %14'ü işaret eden tahminlere bel bağlamıştık. İlk olarak KRS için 2007 dokümanındaki EPOS epidemiyolojik verilerinin geçerliliği onaylandı. EPOS'un KRS'nin epidemiyolojik araştırmalar için semptoma dayalı tanımının zaman içerisinde orta derecede güvenilirliği olduğunu, çalışma merkezleri arasında istikrarlı olduğunu, allerjik rinit varlığından etkilenmediğini ve KRS'nin coğrafik değişimlerini değerlendirmek için uygun olduğunu tespit ettik [(11)]. İkinci olarak, 12 ülkenin 19 merkezinde GA(2)LEN mükemmellik ağı tarafından yapılan ve 50 000'den fazla katılımcıyı kapsayan geniş bir epidemiyolojik çalışma yapıldı ve Avrupa'da KRS'nin prevalansının değişimlerini tahmin etmek için EPOS kriterleri kullanıldı. KRS'nin toplam prevalansı belirgin bir coğrafik değişim göstermekle birlikte (aralık 6,9-27,1) %10,9 idi [(12)]. Bütün yaşlarda astımın KRS ile güçlü bir ilişkisi vardı ve bu ilişki hem KRS hem de allerjik riniti olduğunu bildiren kişilerde daha kuvvetliydi (ayarlanmış OR: 11,85). Nazal allerji olmaksızın olan KRS, geç başlangıçlı astım ile pozitif ilişkiliydi [(13)].

EPOS2012'de nazal polipli KRS (NP'li KRS) nazal polipsiz KRS (NP'siz KRS) arasında daha katı bir ayırım yaptık [(14)]. KRS'nin bu iki formu arasında inflamatuar profil, klinik prezentasyon ve tedavinin etkisi açısından hatırı sayılır ölçüde bir örtüşme olmasına rağmen [(1,15-20)], yakın zamanda inflamatuar profilleri [(21-26)] ve tedavi sonuçlarındaki [(27)] farklılıkları işaret eden yazılar yayımlanmıştır. Bu nedenle şimdi tedavi bölümleri ARS, NP'li KRS ve NP'siz KRS olarak ayrıldı. Ayrıca, akut ve kronik pediatrik sinüzit bölümleri bütünüyle güncellendi edildi ve yeni kanıtlarla tamamlandı.

İçtenlikle umuyoruz ki EPOS, bu sık görülen ancak zor inflamatuar hastalık yelpazesinde yüksek kaliteli klinik tedavi ve araştırmanın devamı için bir uyaran olarak etki yapmaya devam eder.

2. Rinosinüzitin sınıflandırması ve tanımı

2.1. Giriş

Rinit ve sinüzit genellikle pek çok kişide birlikte ve aynı anda bulunur; dolayısıyla günümüzdeki doğru tanımlama "rinosinüzit"tir. Günümüzde pek çok rehber ve uzman paneli dokümanında "sinüzit" terimi yerine "rinosinüzit" kullanılmaktadır [1, 2, 6, 28, 29]. Rinosinüzit tanısı, allerji, kulak burun boğaz, göğüs hastalıkları, çocuk hastalıkları, aile hekimleri ve diğer birçok branştaki doktorlar tarafından konulmaktadır. Dolayısıyla kesin, etkili ve kolayca ulaşılabilir bir rinosinüzit tanımına ihtiyaç vardır.

Değişik disiplinlerin çok farklı teknik olanaklarının olması nedeni ile nazal polip (NP)li ve NP'siz rinosinüzitlerin tanı ve tedavisinde, alt grupları ayırt etme ihtiyaçları arasında farklılıklar vardır. Bir tarafta epidemiyolog, daha büyük topluluklarda çalışmak için, çok kısıtlaması olmayan, şekillendirilebilir bir tanım ister. Diğer taraftan klinik araştırmacılar, tanı ve tedaviye ilişkin çalışmalarda kendi hasta gruplarını (fenotipler) doğru olarak tanımlayan ve "elmalarla portakalların" karşılaştırılmasını engelleyen kesin tanımların ihtiyacı içindedir. Çalışma grubu, değişik durumlarda uygulanabilen tanımlar önererek, bu farklı ihtiyaçları karşılamaya çalışmıştır. Bu yolla çalışma grubu, çalışmaların karşılaştırılabilirliğini ve buna bağlı olarak rinosinüzitli ve NP'li hastaların kanıta dayalı tanı ve tedavisini güçlendirmeyi ummaktadır.

2.2. Rinosinüzitin klinik tanımı

2.2.1. Rinosinüzitin erişkinlerdeki klinik tanımı

Erişkinlerdeki rinosinüzit şu şekilde tanımlanır:

- Burun ve paranazal sinüslerin, biri burun tıkanıklığı veya burun akıntısı (anterior/posterior nazal akıntı) olan, iki veya daha fazla semptomla karakterize inflamasyonu:
  - ± yüzde ağrı/basınç
  - ± koku almada azalma veya kayıp

ve şunlardan biri;

- Endoskopik bulgu olarak:
  - NP'ler ve/veya
  - Başlıca orta meadan olmak üzere mukopürülan akıntı ve/veya
  - Başlıca orta meada ödem/mukozal obstrüksiyon ve/veya
- Bilgisayarlı tomografi (BT) değişiklikleri:
  - Ostiomeatal kompleks ve/veya sinüslerde mukozal değişiklikler

2.2.2. Rinosinüzitin çocuklardaki klinik tanımı

Pediatrik rinosinüzit şöyle tanımlanır:

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

- ± yüzde ağrı/basınç
- ± öksürük

ve şunlardan biri;

- Endoskopik bulgu olarak:
  - NP'ler ve/veya
  - Başlıca orta meadan olmak üzere mukopürülan akıntı ve/veya
  - Başlıca orta meada ödem/mukozal obstrüksiyon ve/veya
- BT değişiklikleri:
  - Ostiomeatal kompleks ve/veya sinüslerde mukozal değişiklikler

2.2.3. Hastalığın erişkinler ve çocuklardaki şiddeti*

Hastalık, toplam şiddet görsel analog skala [visual analog skala (VAS)]'daki skora göre "hafif", "orta" ve "şiddetli" olarak ayrılabilir (0-10 cm):

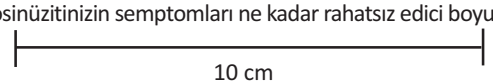
- Hafif = VAS 0-3
- Orta = VAS>3-7
- Şiddetli = >7-10

Hastalığın toplam şiddetini ortaya koymak için hastaya sorulan soruya VAS üzerinde cevap vermesi istenir:

VAS skoru>5 ise yaşam kalitesi [quality of life (QOL)]'ni etkiler.

- günümüzde sadece erişkinler için güvenilirliği gösterilmiştir.

Rinosinüzitinizin semptomları ne kadar rahatsız edici boyuttadır?



Rahatsız edici değil Düşünülebilen en rahatsız edici

2.2.4. Erişkin ve çocuklarda hastalığın süresi

Akut:

<12 hafta

Semptomların tamamen geçmesi.

Kronik:

≥12 hafta sürmesi

Semptomlarda tamamen düzelme olmaması.

Kronik sinüzitte alevlenmeler de olabilir.

2.2.5 Hastalığın kontrolü

Kronik rinosinüzit (KRS) tedavisinin ana amacı, klinik kontrol elde etmek ve bunu sürdürmektir. Kontrol, hastaların semptomlarının olmadığı veya semptomların rahatsız edici olmadığı, mümkünse sağlıklı veya hemen sağlıklı mukoza ile birlikte olan ve sadece lokal tedaviye ihtiyaç duyulan hastalık durumu olarak tanımlanır. KRS'li hastaların ne kadarlık bir yüzdesinde hastalığın kontrolünün gerçekten başarılabileceğini bilmiyoruz; bunun için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (Tablo 2.1) (Tablonun daha ileri validasyonu gereklidir).

2.2.6. Tedavisi zor rinosinüzitin tanımı

Uygun tedaviye rağmen (önerilen ilaçlar ve cerrahi) persistan rinosinüzit semptomları olan hastalar. KRS hastalarının çoğunda kontrol sağlanabilmesine rağmen, bazı hastalarda maksimum tıbbi tedavi ve cerrahiye rağmen bu elde edilemez.

Yeterli cerrahi, intranazal kortikosteroidler ve iki kez kısa süreli antibiyotik tedavisi veya bir önceki yılda sistemik kortikosteroid tedavisine rağmen yeterli bir kontrol seviyesine ulaşılamayan hastaların tedavisi zor rinosinüziti olduğu kabul edilir.

2.3 Epidemiyoloji/pratisyen hekimlikte kullanılan tanım

Epidemiyolojik çalışmalar için tanım, kulak burun boğaz muayenesi veya radyoloji olmaksızın semptomatolojiye dayanır.

2.3.1. Akut rinosinüzit tanımı

2.3.1.1. Erişkinlerde akut rinosinüzit tanımı

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:

- ± yüzde ağrı/basınç
- ± koku almada azalma veya kayıp

<12 haftadır;

Problem nüks ediyor ise semptom olmayan aralar var, telefon veya görüşme ile doğrulanır.

2.3.1.2. Çocuklarda akut rinosinüzit tanımı

Çocuklarda ARS şöyle tanımlanır:

Ani başlayan iki veya daha fazla semptom:

- Burun tıkanıklığı
- Veya renkli burun akıntısı
- Veya öksürük (gündüz ve gece)

<12 haftadır;

Problem nüks ediyor ise semptom olmayan aralar var, telefon veya görüşme ile doğrulanır.

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

ARS, tanımlanan bir zaman süresince bir veya daha fazla kez ortaya çıkabilir. Bu genellikle atak/yıl şeklinde ifade edilir,

Tablo 2.1. Kronik rinosinüzit (KRS)'in şu andaki klinik kontrolünün değerlendirilmesi..

KRS'nin şu andaki klinik kontrolünün değerlendirilmesi (Bir önceki ay içerisinde)			
Özellik	**Kontrol altında (aşağıdakilerin hepsi)**	**Kısmen kontrol altında (en az bir tanesi var)**	**Kontrol edilememiş**
Burun tıkanıklığı	Yok veya rahatsız edici değil	Haftanın çoğu gününde var	Kısmen kontrol edilmiş KRS'nin üç veya daha fazla özelliği
Rinore/geniz akıntısı	Az ve müköz	Haftanın çoğu günü mukopürülan	
Yüz/baş ağrısı	Yok veya rahatsız edici değil	Var	
Koku	Normal veya sadece hafif derecede bozuk	Bozuk	
Uyku bozukluğu veya tükenmişlik	Bozuk değil	Bozuk	
Nazal endoskopi (yapılabiliyorsa)	Sağlıklı veya hemen hemen sağlıklı mukoza	Hastalıklı mukoza (nazal polipler, mukopürülan sekresyonlar, inflame mukoza)	
Hastalığı kontrol etmek için sistemik ilaç gereksinimi	Gerekli değil	**Önceki üç ay içinde** bir kür antibiyotik veya sistemik kortikosteroid ihtiyacı	**Geçen ay** uzun süreli antibiyotik veya sistemik kortikosteroid ihtiyacı

ancak gerçek nüks ARS olması için ataklar arasında semptomların tam olarak geçmesi gereklidir.

Genellikle ARS'nin maksimum birkaç hafta sürdüğünü bilmekteyiz. Literatürde birçok değişik sınıflandırma önerilmiştir. Geçmişte, ARS ve KRS arasındaki boşluğu doldurmak için bazen "subakut" terimi kullanılmıştır. Ancak EPOS grubu uzamış akut rinosinüziti olan bireyleri tanımlamak için ayrı bir terimin kullanılmasının gerekli olmadığını düşünmüştür, çünkü bu uzamış gidişli hastalığı olan bireylerin sayısı azdır ve bu hastaların nasıl tedavi edilmesi gerektiği hakkında kanıta dayalı çok az veri bulunmaktadır.

Literatürde, "kronik üstüne akut" terimi de bulunabilir. EPOS grubu "KRS alevlenmesi" teriminin daha uygun olduğunu ve astım gibi diğer solunum yolu hastalıklarında kullanılanla daha uyumlu olduğunu düşünmüştür.

2.3.1.3. Erişkinler ve çocuklarda akut rinosinüzit tanımı

ARS, viral ARS (soğuk algınlığı) ve postviral ARS'den oluşur. EPOS 2007'de, ARS olgularının çoğunun bakteriyel olmadığına işaret etmek için non-viral ARS terimi seçilmişti. Ancak, anlaşılan bu terim kafa karışıklığına neden oldu ve bu nedenle de biz aynı durumu ifade etmek için postviral ARS terimini seçtik. Postviral ARS'si olan hastaların küçük bir yüzdesinde bakteriyel ARS ortaya çıkacaktır.

Soğuk algınlığı/akut viral rinosinüzit şöyle tanımlanır: Semptomların 10 günden daha az sürmesi.

Akut postviral rinosinüzit şöyle tanımlanır: Semptomların beş günden sonra artması veya 10 günden sonra semptomların devam etmesi ve sürenin 12 haftadan daha kısa olması.

Akut bakteriyel rinosinüzit (ABRS)

Akut bakteriyel rinosinüzit aşağıdaki semptomlardan en az üçünün varlığıyla akla gelir: [236, 247]

- Rengi değişmiş burun akıntısı (tek taraf üstünlüğü olan) ve burun boşluğunda pürülan sekresyon
- Şiddetli lokal ağrı (tek taraf üstünlüğü olan)
- Ateş (<38^{0}C)
- Yüksek eritrosit sedimentasyon hızı(ESH)/C-reaktif protein (CRP)
- "Çifte hastalanma" (yani başlangıçta daha hafif olan hastalıktan sonra kötüleşme) (Daha fazla detay için bölüm 3.3.2.1.5'e bakınız).



Şekil 2.1. Akut rinosinüzit, soğuk algınlığı ve postviral rinosinüzite ayrılabilir. Postviral rinosinüzitin küçük bir alt grubuna bakteriler neden olur (ABRS).

2.3.2. Kronik rinosinüzit tanımı

2.3.2.1. Erişkinlerde kronik rinosinüzit tanımı

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

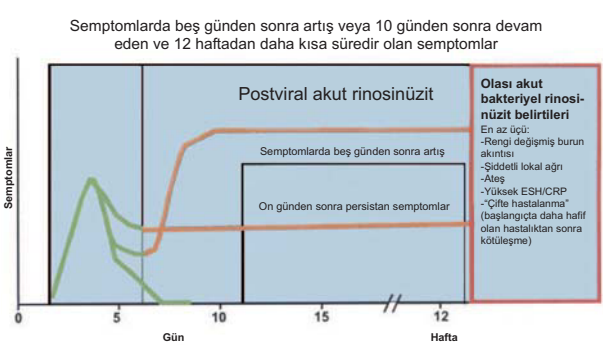
Biri burun tıkanıklığı veya burun akıntısı (anterior/posterior nazal akıntı) olması gereken, iki veya daha fazla semptom:

- ± yüzde ağrı/basınç
- ± koku almada azalma veya kayıp

>12 haftadır;

Telefon veya görüşme ile doğrulanır.

Allerjik semptomlara ilişkin sorular (yani hapşırma, sulu burun akıntısı, burun kaşıntısı ve kaşıntılı, sulu göz) dâhil edilmelidir. (Şekil 2.2'ye bakınız).



Şekil 2.2. ARS'nin tanımı.

2.3.2.2. Çocuklarda kronik rinosinüzit tanımı

Çocuklarda (NP'li veya NP'siz) 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 tasdik edilmelidir.

2.4. Araştırma için tanım

Araştırma amacıyla ARS yukarıdaki gibi tanımlanır. Bakteriyoloji (antral kültür, orta meatal kültür) tavsiye edilir, fakat zorunlu değildir. Araştırma amacıyla KRS klinik tanımda olduğu gibi tanımlanır. Bir çalışma için, NP'li KRS ve NP'siz KRS ayrımı, endoskopiye dayanmalıdır.

2.4.1. Önceden sinüs cerrahisi yapılmayanlarda kronik rinosinüzit tanımı

NP'li KRS: Bilateral, orta meada endoskopik olarak görünüyor.

NP'siz KRS: Gerekiyorsa 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.

2.4.2. Sinüs cerrahisi yapılmışsa kronik rinosinüzit tanımı

Cerrahi lateral duvarın anatomisini bir kez değiştirdiğinde, poliplerin varlığı, cerrahiden altı aydan daha fazla süre sonra kaldırım taşı mukoza şeklinde değil, bilateral pedinküllü lezyonlar şeklinde tanımlanır. Açık şekilde görünen poliplerin yokluğunda her mukozal hastalık KRS olarak kabul edilmelidir.

2.4.3. Alt analiz için gereklilikler

Aşağıdaki durumlar alt analiz için dikkate alınmalıdır:

1. Pozitif oral, bronşiyal veya nazal provokasyona veya açık bir hikâyeye dayanan aspirin duyarlılığı
2. Semptomlara ve solunum fonksiyon testlerine dayanan astım/bronş hiperreaktivitesi/kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH)/bronşiektazi
3. Serum spesifik IgE veya deri prik testi (DPT)ne dayanan allerji
4. Serumda total IgE düzeyi (Tedavinin etkileri IgE düzeyinden etkilenebilir)

2.4.4. Genel çalışmalardan dışlanma

Aşağıdaki hastalıkları olan hastalar genel çalışmalara alınmamalıdır, ancak polipli veya polipsiz kronik rinosinüzit hakkındaki spesifik çalışmaların denekleri olabilirler:

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

3. Akut Rinosinüzit

3.1. ARS'nin epidemiyolojisi ve predispozan faktörleri

Özet

Akut rinosinüzit (ARS), öncelikle birinci basamak sağlık hizmetleri içinde tedavi edilen ve çok sık görülen bir durumdur. ARS için özel yapılan çalışmalarda %6-12 arasında raporlanan prevalans hızları, çalışma parametrelerine bağlı olarak %6-15 arasında değişmekte, rekürren ARS prevalansı ise %0,035 olarak bildirilmektedir. ARS'nin primer nedeni virüslerdir ve bu hastaların %0,5-2,0'si, viral enfeksiyona sekonder akut bakteriyel sinüzit geçirmektedirler. ARS prevalansı, mevsim (kış aylarında daha fazla) ve iklimsel değişiklerle ile birlikte farklılık göstermekte, ayrıca nemli ortamlarda ve hava kirliliğinde daha çok görülmektedir.

Allerjik inflamasyon ve sigara dumanı maruziyetinin, muhtemelen siliyer motilite ve fonksiyonunda değişiklikler yolu ile hastaları ARS için yatkın hâle getirdiğine dair birçok kanıt bulunmaktadır. Ancak ARS'de laringofaringeal reflünün rolü net değildir. Çocuklarda eşlik eden kronik hastalık, zayıf mental seviye ve anatomik varyasyonların ARS görülmesi için artmış risk ile ilgili olduğu saptanmıştır. ARS'de siliyer fonksiyon değişmiş olmasına rağmen, ARS'nin primer siliyer diskinezi gelişiminde rolü olduğuna dair az miktarda kanıt bulunmaktadır.

Allerjik inflamasyon ve sigara dumanı maruziyeti varlığının ARS'ye yatkınlıkta hangi mekanizmalarla etkili olduğunun araştırılması gerekmektedir. Bu derleme, ARS ve eşlik eden hastalıkları olan olguların tanımlanmasına ilişkin çalışmaların eksikliğini ortaya koymuştur. Tanımlama çalışmaları allerji, sigara içimi ve muhtemelen laringofaringeal reflü dışındaki eşlik eden ve yatkınlık yapan muhtemel etkenlerin bulunabilmesi için gereklidir.

3.1.1. ARS'nin epidemiyolojisi

Popülasyonun %6-15'ini etkileyen ARS, çok sık görülür

Daha önce de belirtildiği [8] ve Tablo 3.1.1'de özetlendiği gibi, akut sinüzit veya ARS'nin insidansı çok yüksektir. Erişkinlerin yılda iki ila beş kez ve okul çocuklarının ise yedi ile 10 kez viral ARS (soğuk algınlığı) atağı geçirdikleri tahmin edilmektedir [8,30]. Viral üst solunum yolu enfeksiyonları (ÜSYE)'nın yaklaşık %0,5-2'si bakteriyel enfeksiyona dönüşmektedir [8,31]. Uijen ve ark. [32] tarafından Pratisyen Hekimlik Bilgi Ağında 2002 yılından 2008 yılına kadar yer alan Hollanda pratisyen hekimlerinden elde edilen verilerin kullanıldığı, çocuklardaki KBB problemlerinin incelendiği yakın dönemde yapılmış bir analizde, sabit insidans hızları 12-17 yaş arası çocuklarda 1000 çocukta, 18 vaka ve 0-4 yaş arası çocuklarda 1000 çocukta, 2 vaka olarak bildirilmiştir. Uijen ve ark., 5-11 yaş arası çocuklarda 2002 yılında 1000 çocukta 7 vaka olan insidansın, 2008 yılında 4/1000'e düştüğünü gözlemlemiştir ($p<0,001$). Bunun aksine, EPR sistem Swedestar veri tabanından elde edilen solunum yolu enfeksiyonu için yapılmış 240 447 başvuru verisinin kullanıldığı çalışmalarında Neumark ve ark., [33] 1999 yılından 2005 yılına kadar olan sürede sinüzit için başvurularda sadece %2,5'lik bir düşüş olduğunu rapor etmişlerdir. Küçük bir çalışmada, Oskarsson ve Halldórsson, [34] İzlanda'daki üç sağlık merkezinde elde edilen bir popülasyonda yılda 100 kişide 3,4 vakalık akut sinüzit insidansı rapor etmiştir.

Almanya'da, Temmuz 2000'den Haziran 2001 tarihine kadar, 8,3 milyon reçetenin içinden 6,3 milyon izole ARS tanısı tespit edilmiştir [30]. Hollanda popülasyonunda üç yıllık bir vaka kontrol çalışmasında, van Gageldonk-Lafeber 900 000 hastanın akut ÜSYE için birinci basamak sağlık hizmetine başvurduğunu bildirmiştir [35].

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde, ÜSYE, birinci basamak sağlık hizmetine yapılan başvuruların üçüncü en sık nedenidir ve bunların yaklaşık üçte biri ARS'ye bağlıdır [36]. ARS ve kronik rinosinüzit (KRS)'in her ikisini de içerdiğini belirtmekle birlikte, ABD Ulusal Sağlık Anket Araştırmasının 1997 yılından 2006 yılına kadar olan verilerini kullanarak, Bhattacharyya, 2009'da bir yıllık hastalık prevalansını %15,2 olarak raporlamıştır. ABD rehberleri, rinosinüzitin yedi erişkinden birini etkilediğini belirtmektedirler [37-39]. Özellikle ARS üzerine odaklanıldığında, 1999 yılında Hollanda nüfusunun ortalama olarak %8,4'ünün yılda en az bir ARS atağı geçirdiği raporlanmış,[8] bunun yanında 2002 yılında Ocak ayından Mart'a kadar San Francisco, ABD'deki bir Tıp Merkezine daha önce sağlıklı olan kişilerden %9 (266 hastanın 23'ü)'u ARS ile başvurmuştur [40]. 1998 ve 1999 yıllarında yapılan Finlandiya MIKSTRA çalışmasında, hastaların %12 (13740'tan 1601'i)'si akut maksiller sinüzit tanısı almıştır [41]. Rautakorpi, [42] aynı veri tabanını

kullanarak, enfeksiyon için yapılan başvuruların %12'sinin sinüzite bağlı olduğunu rapor etmiştir. Asya'da pratisyen hekim, KBB uzmanları ve pediatristlerin ayaktan muayenede gördükleri hastaların tahminen %6-10'u ARS ile başvurmaktadır [9]. Rekürren ARS, ARS ve KRS'den ayrı düşünülebilir. 2003'ten 2008 yılına kadar 13,1 milyon hasta için kullanılan tıbbi veri tabanından elde edilen verilerden yararlanıldığında, rekürren ARS'nin nokta prevalansı %0,035 olarak ve ARS'den belirgin düşük seviyelerde raporlanmıştır [43]. Rekürren ARS'nin akut veya kronik sinüzitin bir formu olarak kabul edilmesi, hâlen bir tartışma konusudur.

Bazı çalışmalar, Tablo 3.1.2'de özetlendiği gibi, ARS için ikinci basamak sağlık merkezlerine başvuran hastaları tanımlamışlardır. Nijerya'nın kuzey-batısında, ikinci basamak KBB merkezinde görülen 1661 hastanın 195'i rinosinüzit nedeniyle başvurmuş olup, bunların %16,4'ünde ARS tespit edilmiştir [44]. ARS olan hastaların oranı Ogunleye ve ark.nın 1999'da rapor ettiklerinden belirgin olarak daha yüksektir [45]. Nijerya'da Ibadan'daki bir ikinci basamak sağlık merkezine başvuran 90 hastalık retrospektif bir derlemede, 90 hastanın sadece %7'sinde ARS tespit edildiği rapor edilmiştir [45]. Taylan'da Siriraj Hastanesine 2004 yılında Nisan ve Ekim ayları arasında ÜSYE nedeniyle başvuran 292 hastada ARS prevalansı %1,4 olarak bildirilmiştir [46]. Bu düşük prevalansın nedeni, ARS'si olan hastaların büyük bir kısmının hastaneye başvurmaktansa birinci basamak hizmetlerine gidiyor olmalarından kaynaklanabilir. Finlandiya'nın güney-batısındaki Turku'da, 1977-1981 (134 hasta) ve 1982-1986 (421 hasta) yılları arasında bir ikinci basamak sağlık merkezine akut frontal sinüzit ile başvuran hastalarda 3,14 kat artış gözlenmiş ve sinüzitin bu artan prevalansı rapor edilmiştir [47]. Bu sonuç, artan tanı ve ikinci basamağa başvuru oranlarına bağlı olabileceği gibi, Suonpaa ve Antila, [47] Turku şehrinde artan hava kirliliğinin de bir miktar etkisinin olabileceğini bildirmektedirler.

Tablo 3.1.1. Akut rinosinüzit (ARS)'in insidans ve prevalansı, birinci basamak sağlık çalışmaları.

Yazar, yıl, kaynak	Kanıt	Çalışma tipi
Uijen 2011 [32]	2002 ile 2008 yılları arasında ARS insidansı: 0-4 yaş: Tüm yıllarda, her yıl için 2/1000 5-14 yaş: 2002'de 7/1000`den 2008`de 4/1000`e düşüyor (p<0,001) 12-17 yaş: Tüm yıllarda, her yıl için 18/1000	Retrospektif, popülasyon çalışması
Oskarsson 2011 [34]	ARS insidansı her 100 kişide yılda 3,4 vaka veya pratisyen vizitlerinde 29,4'te 1 vaka ARS	Retrospektif popülasyon çalışması
Wang 2011 [9]	Pratisyen, KBB uzmanı veya pediatri poliklinik uygulamalarında görülen hastaların %6-10'u	Çok-uluslu anket araştırması
Bhattacharyya 2011 [43]	2003-2008 yıllarında rekürren ARS için nokta prevalansı %0,035.	Retrospektif kohort çalışması
Meltzer, Kaliner, Kaliner, 2011, 1997, 1997 [2,38,39]	Amerika Birleşik Devletleri`nde her yedi erişkinden biri rinosinüzitten etkilendi	Rehberler
Neumark 2009 [33]	Üst solunum yolu enfeksiyon konsültasyonlarının %7,5'i sinüzite bağlandı (veya her 13,3`te 1). Tüm birinci basamak konsültasyonlarına yayıldığında, her 1000 hastada 19,3 konsültasyon sinüzit ile ilişkilendirildi.	Prospektif popülasyon çalışması
Bhattacharyya 2009 [37,48]	1997-2006 yılları için, sinüzitin (tüm formlar) 1 yıllık prevalansı %15,2 idi	Retrospektif kohort çalışması
Fokkens 2007 [8]	1999 yılı için, Hollanda popülasyonunun %8,4'ü en az bir kez ARS atağı bildirdi	Rehberler
van Gageldonk-Lafeber 2005 [35]	2000-2003 yıllarında akut solunum yolu enfeksiyonları (ARS dâhil) yılda 1000 hasta için 54,5 vaka veya her 18,3 konsültasyonda 1 idi	Prospektif vaka-kontrol çalışması
Cherry 2005 [36]	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 [40]	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 [41, 42]	1998-1999 yıllarında, hastaların %12`si ARS tanısı aldı. Bu periyotta enfeksiyon nedeniyle olan konsültasyonların (tüm sebeplerle) %12`si ARS ile ilişkilendirildi	Kesitsel çok merkezli epidemiyolojik anket
Bachert 2003 [30]	Almanya'da Temmuz 2000 ve Haziran 2001 tarihleri arasında tanımlanan 6,3 milyon farklı ARS tanısı, 8,3 milyon reçete ile sonuçlandı.	Derleme

3.1.2. ARS ile ilgili faktörler

ARS ve/veya akut solunum yolu enfeksiyonunun öngörülmesinde rol oynayan faktörleri tanımlamak, kaynakların işe yararlılığına yardım edebilir.

3.1.2.1. Çevresel maruziyetler

Hollandalı nüfusta 2000 ile 2003 yılları arasında eşleştirilmiş vaka kontrolü kullanılarak yapılmış olan bir çalışmada, van Gageldonk-Lafeber ve ark., [50] kişinin ev içi veya çevresinde solunum şikâyetleri olanlarla 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 ikinci eğitimdeki çocukların, pratisyen hekim ziyaretleri, nem, küf ve pasif sigara dumanı maruziyeti olmayanlara göre daha az olma eğilimindedir. Evdeki artmış küf değil ancak nem, sinüzit ile ilişkilendirilmiştir[51].

ARS görülmesinde mevsimsel değişiklikler bildirilmiştir. Bir solunum yolu enfeksiyonları çalışmasında Neumark ve ark., [33] 1999'dan 2005 yılına kadar olan dönemde görülen sinüzit insidans hızında mevsimlere göre değişimler olduğunu raporlamışlar ve her yılın ilk çeyreğinde artış gözlendiğini bildirmişlerdir. Akut solunum yolu hastalıkları için van Gageldonk-Lafeber ve ark., [35] 2000'den 2003 yılına kadar olan dönem için Neumark'ın bulgularına benzer mevsimsel değişimler rapor etmişlerdir. van Gageldonk-Lafeber ve ark., Temmuz'dan Eylül ayına kadar olan süreyle kıyasladıklarında 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 komplikasyonlarının bir denetiminde Babar-Craig ve ark., [52] hastaların %69'unun kasım ayından nisan ayına kadar olan kış döneminde başvurduklarını belirtmişlerdir. KRS akut alevlenmeleri [53] ve ÜSYE'ler [54] için de benzer paternler rapor edilmiştir.

İklim değişikliklerinin ARS gibi yüzde ağrıyı tetiklediği bildirilmiştir. Çinok veya fön, hızlı hareket eden ılık, yüksek basınçlı rüzgarın özel bir alana girdiği bir hava olayıdır. Çinok sırasında oluşan basınç değişiklikleri, sinüzit ağrısında hissedilen gibi bir yüz ağrısını tetikler. Rudmik ve ark., [55] kontrollere kıyasla, konka bülloza ve sfeno etmoid 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.

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 [47,48,56], farmakolojik ürünlerin hazırlanmasında kullanılan irritanlar [57], fotokopi çekimi [58] ve orman yangını dumanının [59] tümünün ARS semptomları prevalansında artış ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.

3.1.2.2. Anatomik faktörler

Haller hücresi, konka bülloza, septal deviasyon, koanal atrezi, nazal polip ve sinüslerin hipoplazisi gibi anatomik faktörlerin tümü ARS ile ilişkilidir. Rekürren ARS ile rinosinüziti olmayan kontrollerin karşılaştırıldığı bir sinüs bilgisayarlı tomografi (BT) çalışmasında, Alkire ve Bhattacharyya, [60] kontrollere kıyasla daha yüksek Lund skoru (2,25'e 1,27; p<0,001), radyogramda daha yüksek Haller hücresi frekansı (%39,9'a %11,9; p=0,006) ve daha küçük ortalama infindibular genişlik (0,591 mm'ye 0,823 mm; p<0,001) rapor etmişlerdir. Ayrıca istatistiksel anlamlılık seviyesine ulaşmamış olsa da kontrollerden daha yüksek konka bülloza frekansı (%41,7'ye karşı %28,6) ve batan septal spurlar (%27,8'e %19,0) bildirmişlerdir.

Suonpaa ve Antila,[47] 1977-1981 ve 1982-1986 yılları arasındaki ARS çalışmalarında nazal polip görülme miktarında artış rapor etmişlerdir.

Tablo 3.1.2. İkinci basamak sağlık kurumu çalışmalarında ARS insidans ve prevalansı.

Yazar, yıl, kaynak	Kanıt	Çalışma tipi
Iseh 2010 [44]	Kuzey batı Nijerya'da KBB ünitelerinde görülen 1661 hastanın %16,4`ünde ARS vardı.	Prospektif vaka kayıt çalışması
Treebupachatsakul 2006 [46]	Nisan-Ekim 2005`te Tayland'da, Siriraj hastanesine başvuran 292 hastanın %1,4`ünde ARS vardı.	Retrospektif kohort çalışması
Ogunleye 1999 [45]	Ibadan, Nijerya'da, ikinci basamak sağlık hizmetlerine başvuran 90 hastanın %7`sinde ARS görüldü	Prospektif vaka kayıt çalışması
Suonpaa 1990 [47]	Güney-batı Finlandiya, Turku ikinci basamak sağlık merkezinde görülen hastalarda akut frontal sinüzit insidansı 1977-1981 ve 1982-1986 yılları arasında 3,14 kat arttı.	Prospektif vaka kayıt çalışması

Rekürren ARS'si olan hastalarda; Haller hücresi ve septal deviasyon, nazal polip, septal deviasyon gibi anatomik varyasyonlar ve benign adenoid dokusu ile koanal obstrüksiyon veya odontojenik enfeksiyon kaynakları düşünülmelidir

Akut maksiller sinüzite neden olan, odontojenik enfeksiyonlar veya dental kaynaklı enfeksiyonlar literatürde bildirilmiştir. Bomeli ve ark., [61] oroantral fistül ve periodontal hastalık ile açıkta diş kökü veya periapikal apsenin akut maksiller sinüzit oluşumuna sebep olan kaynaklar olduklarını göstermişlerdir. Ayrıca sıvı opasifikasyonunun ve mukozal kalınlığın daha fazla olduğu durumlarda, 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., [62] 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 olduğunu bildirmişlerdir.

ARS ile başvuran 76 çocukta yapılan bir çalışmada Eyigör ve Basak, [63] hastaların 16 (%21,2)'sında septal deviasyon ve 25 (%32,9)'inde benign adenoid dokusu ile koanal obstrüksiyon bulduklarını rapor etmişlerdir.

3.1.2.3. Allerji

Allerjinin ARS'deki rolü, Tablo 3.1.3'te belirtildiği gibi, allerjinin ARS için predispozan bir faktör olduğunu ve olmadığını gösteren farklı literatür örnekleri ile hâlen netlik kazanmamıştır. Savolainen, [64] 1989'da, akut maksiller sinüziti olan 224 hastanın %25'inin allerji anketi, cilt testi ve nazal sürüntüler ile ortaya konulan allerjileri olduğunu, ayrıca %6,5'inde de muhtemel allerji bulunduğunu belirtmiştir. Ancak, allerjisi olan ve olmayanlar kıyaslandığında, daha önceki ARS atakları veya bakteriyolojik ve radyolojik bulgular açısından herhangi bir fark bulunamaması, allerji varlığının tesadüfi olabileceğini göstermektedir. Ciprandi ve ark., [65] 1993'te, allerjen maruziyeti sonrası allerjik rinit (AR)'li hastalarda inflamatuar adhezyon molekülü (ICAM-1) ekspresyonunun arttığını göstermişlerdir. ICAM-1'in rinovirüs için bir reseptör molekülü olduğu gösterilmiş olduğundan, yazarlar, artmış ICAM-1 ekspresyonunun allerjisi olan hastalarda solunum yolu enfeksiyonlarına yatkınlıktan sorumlu olabileceğini düşünmüşlerdir [66]. Daha yakın bir dönemde Melvin ve ark., [67] AR ve rekürren ARS'i olan hastaların sinonazal epitellerinde sadece AR'ı olanlara göre artmış toll benzeri reseptör 9 (TLR9) ekspresyonu olduğunu göstermişler ve TLR9'un artışının tekrarlayan mikrobiyal maruziyete bağlı olabileceğini belirtmişlerdir. Yazarlar, doğuştan gelen immün gen ekspresyonundaki bir bozukluğun AR'ı olan bazı hastalarda sonuç olarak rekürren ARS oluşumuna neden olabileceğini düşünmüşlerdir. An ve ark., [68] bir AR fare modelinde ovalbumin ile indüklenmiş AR'a bağlı (ve sensitizasyon) belirgin mukozal ödemi ve dilate venülleri olan farelerin, serum fizyolojik verilenlere göre, *Streptococcus pneumoniae* maruziyeti sonrası daha fazla polimorfonükleer nötrofil (PMN) ve eozinofilleri bulunduğunu göstermişlerdir. Ayrıca AR oluşturulmayan ancak ovalbumine sensitize edilmiş ve *S. pneumoniae* maruziyeti oluşturulmuş farelerde, sensitize edilmiş ve AR'ı olan farelere kıyasla daha az miktarda PMN, ancak kıyaslanabilir miktarda eozinofiller ve interlökin (IL)-5 seviyeleri tespit edilmiş ve bu sensitizasyonun değil, ancak devam eden allerjinin *S. pneumoniae* sinüs enfeksiyonuna yatkınlığı artırdığı şeklinde yorumlanmıştır. Naclerio ve ark. [69] ve Bliar ve ark., [70] da benzer sonuçlar rapor etmişlerdir.

Klinik olarak ARS, atopi ve AR ile ilişkilidir. Rekürren ÜSYE ile başvuran 100 çocuk ile 164 sağlıklı kontrolün kıyaslandığı çapraz kesitli bir kohort çalışmada, Mbarek ve ark., [71] allerji ile rinosinüzit (p=0,001), rekürren ÜSYE'leri (p=0,01), rinofarenjit (p=0,02) ve akut otitis media (p=0,01) arasında anlamlı ilişki olduğunu rapor etmişlerdir. İsrail hava gücü pilotları arasında yapılan kıyaslamalı bir vaka-kontrol çalışmasında, Ulanovski [72], AR hikâyesi olan pilotların %33'ünde, kontrol grubunda ise %21 oranında bir veya daha fazla ARS atağı olduğunu belirtmişlerdir (p=0,09). Çalışma, 26 yaşından küçük bu pilotlarla sınırlandırıldığında, sonuçta elde edilen bulgular sırasıyla %57 ve %29 (p<0,001) idi. AR hikâyesi olan pilotlar sınıflandırıldıklarında transport pilotların %54'ü, savaş pilotlarının %34'ü ve helikopter pilotlarının %13'ü bir veya daha fazla ARS atağı geçirmişlerdi, kontrol grubundaki pilotlarda ise bu oranlar sırasıylar %28, %15 ve %15 idi. Yazarlar, AR hikâyesi olan savaş pilotları grubunun transport grubuna kıyasla daha düşük ARS prevalansının nedeninin savaş görevi sırasında yaşanan psikolojik ve fizyolojik strese bağlı vazokonstrüksiyon olabileceği teorisini öne sürmüşlerdir. Kuopio'daki bir ikinci basamak sağlık merkezinde 1981 ve 1990 yılları arasında başvuran frontal ARS hastaları arasında yapılan retrospektif bir analizde, Ruoppi ve ark., [73] 91 hastanın 22 (%24)'sinde eş zamanlı AR olduğunu bildirmişlerdir. Schatz ve ark., [74] rinit olan hastalarda bir ARS atağı geçirme ihtimalinin, sağlıklı konrollerden 4,4 kat daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir. Eccles, semptomatik olarak AR ve aynı zamanda ARS'de bulunan burun çekmenin, her iki hastalık arasında nazal trigeminal sinir uyarımı aracılığı ile bir potansiyel bağlantı olabileceğini belirtmiştir [75]. Gerçekte hapşırma için semptom skoru, atopisi ve ARS'si olan çocuklarda sadece rinosinüziti olanlara göre daha yüksekken, [76] ARS'nin sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında trigeminal sinirlerde bilateral büyük miyelinli lif aşırı duyarlılığı oluşmasına sebep olduğu görülmektedir [77].

Kanıtlar, AR'ın bozulmuş mukosiliyer aktivite ile ilişkili olduğunu göstermektedir [78]. AR'ı olan 125 hastalık bir prospektif çalışmada, Vlastos ve ark., [78] sakkarin testi kullanarak, sinüzite yatkın olan AR'lı 23 hastada, AR'ı olan ancak sinüzit yatkınlığı görülmeyen 102 hastaya kıyasla daha

uzun mukosiliyer klirens zamanı rapor etmişlerdir (sırasıyla 12 ve 15 dakika, p=0,02). AR'da görülen bu rinosinüzit predispozisyonu için daha ileri çalışmalar gereklidir. Pant ve ark., [79] 2009'da rinosinüzitte allerji üzerine bir derleme yayımlamışlardır. Yukarıdaki literatürün aksine, Pant ve ark., mevsimsel veya perenial AR'ın, ARS için anlamlı bir predispozan faktör olduğuna dair kanıtların yetersiz olduğunu belirtmişlerdir. Ancak, ARS'nin değil, fakat bazı KRS alt tiplerinin IgE, mast hücresi ve eozinofil infiltrasyonu ile aralarında bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Bu derlemenin aksine, Lin ve ark., yakın dönemde atopisi olan çocukların ARS geliştirmeye daha yatkın olduklarını rapor etmişlerdir [76]. ARS'si olan atopik çocukların ARS'li atopik olmayan çocuklara göre anlamlı olarak daha fazla semptomları (baş dönmesi de dâhil, hapşırma, horlama, gözde kaşıntı ve yanma, göz yaşarması ve akması) olduğunu, aynı zamanda

Tablo 3.1.3. Allerjinin akut rinosinüzitte (ARS) predispozan faktör olduğuna dair karşıt ve destekleyici kanıtlar.

Yazar, yıl, kaynak	Destekleyen kanıtlar	Çalışma tipi
Lin 2011 [76]	ARS`li ve atopik çocuklarda, baş dönmesi, hapşırma, horlama, gözlerde yanma veya kaşıntı, gözde konjesyon, göz yaşarması, anksiyete, dispne ve göğüs sıkışması düzeylerinde ARS`li ve atopik olmayan çocuklara göre belirgin yükseklik ve nazal tepe solunum akımında belirgin olarak düşüklük vardır	Kohort çalışması
Eccles 2011 [75]	AR ve ARS`de hapşırma, nazal trigeminal sinirlerin uyarılması aracılığıyla olur	Derleme makalesi
Melvin 2010 [67]	AR ve rekürren ARS epizodlu hastalarda sadece AR hastalarına göre yükselmiş toll-benzeri reseptör 9 (TLR9) düzeyleri	Kohort çalışması
Vlastos 2009 [78]	Sinüzit eğilimi olan AR`lı hastalarda, sinüzit eğilimi olmayan AR hastalarına kıyasla daha yüksek mukosiliyer temizlenme zamanı gösterildi	Kohort çalışması
Ulanovski 2008 [72]	AR geçmişi olan pilotların, olmayanlara göre daha sık ARS epizodları mevcuttu	Denetim
Mbarek 2008 [71]	Sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslanan tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonlu çocuklarda yapılan çalışmada, allerji ve rinosinüzit arasında anlamlı ilişki	Kesitsel kohort çalışması
Schatz 2008 [74]	AR'lı hastaların, ARS atağı geçirme ihtimali sağlıklı kontrollere göre yaklaşık 4,4 kat daha fazla	Retrospektif kohort çalışması
Ciprandi 2006 [66]	Allerjisi olan çocukların, allerjisi olmayan çocuklara göre daha sık ve ağır solunum yolu enfeksiyonları mevcut	Kohort çalışması
An 2007 [68] Naclerio 2006 [69] Blair 2001 [70]	Fare modellerinde, sinüslerde devam eden allerjik yanıt, sinüslerdeki bakteriyel enfeksiyonu arttırır	İn vivo hayvan çalışmaları
Alho 2004 [80]	AR`lı hastalarda anormal nazal hava akımı ve mukosiliyer temizlenme oranları, rekürren ARS hikâyeli hastalar ve sağlıklı kontrollere göre daha sıktı	Kohort çalışması
Kirtsreesakul 2004 [81]	Fare modellerinde, devam eden lokal allerjik yanıtı olan farelerdeki bakteriyel sinüs enfeksiyonu H1-antagonist desloratadin ile kısmen inhibe edilebildi	İn vivo hayvan çalışması
Ciprandi 1999 [82]	Antihistaminik terfenadin, çocuklarda ICAM ekspresyonunu down regüle eder ve rinokonjonktivit semptomlarını azaltır	Randomize, kontrollü çalışma
Braun 1997 [83]	Standart tedaviye ek olarak verilen loratadin tedavisi eş zamanlı AR'si olan ARS'li hastalarda bazı semptomların kontrolünü, plasebo verilen AR ve ARS hastalarına göre artırır	Randomize plasebo-kontrollü klinik çalışma
Ciprandi 1993 [65]	Allerjik çocuklar rinovirüs için bir reseptör olan ICAM-1 inflamatuar adezyon molekülünü eksprese eder	Kohort çalışması
Ruoppi 1993 [73]	Akut frontal sinüzit için ikinci basamak sağlık merkezine başvuran hastaların %24`ünde eşlik eden AR mevcuttu	Retrospektif kohort çalışması
Savolainen 1989 [64]	224 ARS'li hastanın %25'inde pozitif allerji testi ve allerji semptomları varken, %6,5'inde olası allerji mevcuttu	Klinik çalışma
Yazar, yıl, kaynak	**Karşı kanıtlar**	**Çalışma tipi**
Iseh 2010 [44]	Hastalıkların allerjik komponenti ARS`de değil, sadece KRS`li hastalarda bulundu	Retrospektif kohort çalışması
Pant 2009 [79]	Mevsimsel veya pereniyal rinitin ARS ile ilişkisini onaylayacak yetersiz kanıt. IgE, mast hücre ve eozinofil infiltrasyonu bazı KRS alt tiplerinde mevcuttur, ancak ARS`de yoktur	Derleme
Savolainen 1989 [64]	Sinüs enfeksiyon oranları veya bakteriyel ya da radyolojik bulgular açısından allerjik ve non-allerjik hastalar arasında fark yok	Klinik çalışma

anlamlı oranda daha yüksek anksiyete, dispne, göğüs darlığı ve daha düşük nazal pik inspiratuar akımları bulunduğunu bildirmişlerdir. Alho, [80] viral ARS (veya nezle) sırasında, beraberinde AR'ı olan hastaların büyük bir çoğunluğunun rekürren ARS öyküsü olan hastalara veya sağlıklı kontrollere göre nazal hava akımı ve mukosiliyer klirenslerinin anormal olduğunu ve daha yüksek ipsilateral paranazal sinüs BT skorları olduğunu rapor etmiştir.

3.1.2.4. Siliyer bozukluk

Siliyer bozukluğun viral ve bakteriyel rinosinüzitin bir özelliği olduğu gösterilmiştir [8]. Bu, hem siliya ve siliyer hücre kaybını hem de aynı zamanda normal mukosiliyer akımın bozulmasını içerir. Sigara içilmesi ve allerjinin, siliya fonksiyon kaybında etkili oldukları bildirilmiştir. Aslında AR hastalarındaki bozulmuş mukosiliyer klirens, hastaları ARS'ye yatkın hâle getirmektedir [78].

Siliyer fonksiyon, viral ve bakteriyel rinosinüzit sırasında azalmaktadır. Sigara dumanı maruziyeti ve allerjik inflamasyonun da siliyer fonksiyonu bozduğu gösterilmesine rağmen, bu süreçleri daha iyi anlayabilmek için ileri araştırmalar gereklidir

Siliyer bozukluk sigara içilmesi ile de ilgilidir. İn vitro çalışmalarda, sigara dumanının birikim gösterdiği ve sigara dumanı ekstratının siliyogenezi doz bağımlı şekilde bozduğu gösterilmiştir [84]. Klinik çalışmalar pasif sigara dumanı maruziyetinin matriks metalloproteinaz 9 (MMP-9) seviyelerini artırdığını bildirmiş, doku modellemesiyle ilgili bir jelatinaz olan bu molekül pasif sigara içicisi olan çocukların nazal sekresyonlarında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur [85]. Artmış MMP-9'un burun ve akciğerlerdeki akut allerjik yanıtlarda bulunduğu için, ARS'de MMP-9 varlığı, siliyer fonksiyon, allerjik yanıt ve sigaranın etkileri için daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

3.1.2.5. Primer siliyer diskinezi

Primer siliyer diskinezi (PSD), siliyanın ya immotil olduğu ya da hava yolu mukusunun iletimini bozacak şekilde dalgalandığı, seyrek görülen, otozomal resesif bir hastalıktır. PSD, hayatlarının ilk gününden itibaren devamlı rinore ile gelen yenidoğanlarda nazal akıntı (epizodik fasiyal ağrı ve anozmi) ve bronşiektaziyi [86] içeren kronik üst hava yolu semptomları ile ilgilidir [87-89]. PSD'nin prevalansı ile ilgili kısıtlı bilgi bulunmaktadır. 1947 ve 1949 yılları arasında yapılan bir Norveç çalışmasında, PSD prevalansı 1:40 000 olarak bildirilmiştir [90]. Ancak, bu radyolojik çalışmadaki oran, bronşiektazinin tespitinde akciğer grafileri kullanılmış olması ve çalışma grubunu oluşturan genç hastalarda henüz bronşiektazi gelişmemiş olabileceği için, bronşiektazinin olduğundan daha az bulunması ile sonuçlanmış olabilir. 1976-1990 yılları arasındaki verileri kullanarak, İsveç'teki PSD prevalansı 1:22 000 ile 1:10 000 arasında tahmin edilmiş [91], prevalans değerlerinin farklılığının hastalığın tanısının konamadığı olgular nedeniyle olduğu belirtilmiştir. En yüksek prevalans, Hiroşima ve Nagazaki'de atom bombasının geç etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada bildirilen 1:4,100'dür [92]. Bu hasta gruplarındaki ARS ataklarının frekansı rapor edilmemiştir.

Otuz sekiz bronşiektazi hastasında yapılan bir çalışmada, PSD'nin olguların %13'ünden sorumlu olduğu ve Kuzey Afrikalı hastalarda Avrupalı hastalara göre daha sık olduğu bildirilmiştir [93]. Barbato ve ark., [94] PSD üzerine Avrupa Solunum Derneği [European Respiratory Society (ESR)] Çalışma Grubu adına, PSD hastalarındaki rekürren ARS'nin, seyrek görülmesine rağmen, atakların uygun ve uzamış antibiyotik(ler) ile tedavi edilmesi gerektiğini rapor etmişlerdtir [95-97]. ERS Çalışma Grubu ile uyumlu olarak, Bush ve ark., üst (ve alt) hava yolu enfeksiyonlarının agresif olarak tedavi edilmesi gerektiğini ve tedaviye başlandığında akciğer hastalığının stabilize olduğunu belirtmişlerdir. ARS'nin tedavi edilmesinin rekürrens ve kronisiteyi engellediğine dair kanıt bulunmasına rağmen [49], bunun PSD popülasyonuna uygulanıp uygulanmayacağı bilinmemektedir. Alt solunum yolu enfeksiyonu yokluğunda, akut veya rekürren ARS'nin PSD ilişkili bronşiektatik akciğer hastalığı üzerine etkisi bilinmemektedir.

3.1.2.6. Sigara kullanımı

Sigara kullanımının ARS üzerine etkisi ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bonham ve Wilson, [98] 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 gösterdiklerini ve daha fazla yatağa bağlı gün geçirdiklerini bildirmişlerdir. Bu fark, daha fazla akut solunum yolu hastalığı geçiren (ARS dâhil), aktif sigara içilen ailelerin çocuklarından kaynaklanmaktaydı. Anlamlı fark, günde 45 veya daha fazla sigara içilen aileler ile içilmeyenler arasında görülüyordu. Yazarlar, daha fazla sigara tüketiminin artmış akut solunum yolu enfeksiyonu yatkınlığı ile birlikte olduğunu belirtmişlerdir. ARS'li 4-18 yaş arası 76 hastalık pediatrik tanımlama çalışmasında, Eyigör ve Başak, [63] hastaların %51,3 (39 hasta)'ünün pasif içici olarak dumana maruz kaldığını, %2,6 (2 hasta)'sının aktif sigara kullanıcısı olduğunu rapor etmişlerdir. 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, sinüzitin rekürren mi yoksa kronik mi olduğuna dair herhangi bir bilgi bulunmamasına rağmen, sinüzit prevalansı aktif sigara içicilerinde %53,1, sigara kullanmayanlarda ise %26,4 olarak bildirilmiştir [99].

Devam eden allerjik inflamasyonu olan aktif sigara kullanıcılarının, devam eden allerjik inflamasyonu olan sigara kullanmayan kişilere göre ARS'ye daha fazla yatkınlıkları vardır ve bu, sigara dumanı maruziyetinin ve allerjik inflamasyonun farklı ve muhtemelen sinerjistik mekanizmalar üzerinden etkili olduklarını göstermektedir. Bu mekanizmaları açıklığa kavuşturmak için araştırmalara ihtiyaç vardır.

Pasif içici olarak maruz kalınan sigara dumanının rinosinüzit semptomları üzerine etkisi AR'ı olan hastalarda çalışılmıştır [100]. Bu çalışma, pasif içici olarak sigara dumanına maruz kalmış AR'ı olan hastalarda, hastalık spesifik kontrollerle karşılaştırıldığında fasiyal ağrı ve fasiyal konjesyon veya dolgunluk gibi rinosinüzitle uyumlu semptomların daha fazla bulunduğunu ve bu hastaların 12 haftalık takipte rinosinüzit için solunum yolu problemlerine yönelik antibiyotiği de içerecek şekilde daha fazla oranda ilaç kullandıklarını rapor etmiştir. Yazarların ARS gelişmesini incelememiş ve akut veya kronik hava yolu problemleri için antibiyotik kullanımını ayırt etmemiş olmalarına rağmen, solunum yolu problemleri nedeniyle antibiyotik kullanan hastaların oranının daha yüksek oluşu, pasif içici olarak sigara dumanı maruziyeti olan hastaların daha fazla ARS veya rekürren ARS geçirdiklerini düşündürmektedir.

Aktif ve pasif sigara içicilerin nazofaringeal boşluklarında, sigara içmeyenlerdekine göre daha fazla potansiyel patojenlerin kolonizasyonu ile sonuçlanan, normal bakteriyel floranın değişimi gözlenmektedir [101]. Sigaranın bırakılmasını takiben, mikrobiyal popülasyon sigara içmeyenlerdekine geri dönmektedir [102]. Sigarayı 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 ve sigara ekstrelerine maruz bırakılan insan solunum yolu epitel hücrelerinde ve farelerde artmış kompleman aktivasyonu varlığını göstermişlerdir [103]. Sigara maruziyetine bağlı artmış MMP-9 üretiminin veya kompleman aktivasyonunun ARS'ye yatkınlık yapıp yapmadığı bilinmemektedir ve ileri çalışmalar gerektirmektedir.

3.1.2.7. Laringofaringeal reflü

ARS ve laringofaringeal reflü ilişkisi hakkında az miktarda bilgi mevcuttur. Pacheco-Galván ve ark.nın [104] bir derlemesinde, 1997 ve 2006 yılları arasında yapılan epidemiyolojik çalışmalar, gastro-özofageal reflü hastalığı ve sinüzit arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir. Ancak, yakın dönemde yapılan bir sistemik derlemede, Flook ve Kumar, asit reflüsü, nazal semptomlar ve ARS arasında sadece zayıf bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur [105].

3.1.2.8. Anksiyete ve depresyon

Zayıf mental sağlık, anksiyete veya depresyon, ARS ile anlamlı şekilde ilişkilendirilmiştir [106]. Adams ve ark., [106] 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.

Mental sağlığın kötü olması, anksiyete veya depresyon, altta yatan mekanizmalar net olmamasına rağmen, ARS yatkınlığı ile ilişkilidir.

3.1.2.9. İlaç direnci

En sık akut bakteriyel rinosinüzit yapan bakteriyel patojenler, *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis* ve *Staphylococcus aureus'*tur [8]. Hafif ARS'nin tedavisinde kullanılan ilk seçenek antibiyotik, amoksisilin/klavulanattır. Amoksisilin direncine rağmen, 70-90 mg/kg/gün dozunda, hafif ARS olgularının yaklaşık %80'i amoksisiline yanıt vermektedir. Aslında, Principi ve Esposito, *H. influenzae* ve *M. catarrhalis* olgularının birçoğunun ve *S. pneumoniae* olgularının yaklaşık %15'inin spontan iyileştiğini rapor etmişlerdir [107].

Amoksisilin, hafif ARS için en sık kullanılan antibiyotiktir. Ancak, özellikle S. pneumoniae ve H. influenzae enfeksiyonlarında artan amoksisilin direnci dikkatle incelenmelidir. Ayrıca, akut bakteriyel rinosinüzitteki bakteri patojenisitesindeki değişiklikler, antibiyotik tedavisi için değerlendirmeyi gerektirmektedir

Pnömokokal konjuge aşı (PCV)'nın uygulanmaya başlaması ARS patojenlerinin profilinde değişikliklere sebep olmuştur. Brook ve Gober, [108] *S. pneumoniae* insidansında %44'ten %27'ye düşüş ve *H. influenzae* insidansında %37'den %44'e, *S. pyrogenes*'te %7'den %12'ye ve *S.aureus*'ta %4'ten %8'e artış olduğunu ve *M.catarrhalis*'te değişiklik izlenmediğini (%13'ten %14'e) rapor etmişlerdir.

PCV7 kullanıma girdiğinden beri, *S. pneumoniae* frekansındaki düşüşler, genel direnç ve yüksek seviyede bakteriyel dirençle birlikte artan seviyelerde beta-laktamaz üreten *H.influenzae* seviyelerinin artmasına sebep olmaktadır [109]. Ancak, *S. pneumoniae'*nin non-PCV7 serotiplerindeki artan antibiyotik direnci kanıtları görülmektedir [110]. Rybak, [111] 2000-2001 yıllarında antibiyotik direnci üzerine Amerikan PROTEKT longitudinal global denetleme çalışması için, *S.pneumoniae*'nin beta-

laktamlara, makrolidlere ve florokinolonlara karşı olan ancak telitromisine karşı olmayan direncinin varlığını rapor etmiştir.
2004'te Huang ve ark., birinci basamak antibiyotikler için *S.pneumonia*'da %72,4, *H. influenzae*'da %60,5 ve *M. catarrhalis*'te %58,3 oranında direnç bulunduğunu bildirmiştir. Sahm ve ark., [112] 847 sinüs izolatının %40'ının iki veya daha fazla antibiyotiğe dirençli olduğunu ve amoksisilin/klavulanat için bunun iki katı oranında direnç görüldüğünü belirtmişlerdir. 2011 yılında, Lin ve ark., [76] 69 çocuktan elde edilen *S. pneumoniae* izolatlarının %70'inin ve *H. influenzae* izolatlarının %71,4'ünün amoksisilin/klavulanata dirençli olduğunu rapor etmişlerdir.

Akut bakteriyel rinosinüzitteki bakteriyel patojenisitedeki değişiklikler, antibiyotik tedavisi için değerlendirmeyi gerektirmektedir.

İnfluenza benzeri semptomlar geliştiren kronik hastalığı olan çocuklar, bakteriyel ARS için araştırılmalıdır. Erişkinlerde kronik hastalığın ARS oluşmasındaki etkisi bilinmemektedir

3.1.2.10. Eş zamanlı kronik hastalık varlığı

Çocuklardaki eş zamanlı kronik hastalık (bronşit, astım, kardiyovasküler hastalık, diabetes mellitus veya malign kanser), artmış influenzaya ikincil ARS gelişimi riski ile ilişkilidir.

Loughlin ve ark., [113] 0-14 yaş arası çocuklarda influenza sonrası ARS gelişimi genel insidans hızını 0,9 ile 1,3 arasında bildirmişlerdir. Beş-14 yaşları arası sağlıklı çocuklarda influenza sonrası ARS gelişimi insidansı 1,2 (%95 GA:0,9-1,5) idi, bu oran kronik hastalığı olan çocuklarda 3,1 (%95 GA: 1,5-5,8)'e yükselmektedir (hız oranı: 2,7; %95 GA: 1,5-5,4). İnfluenza gelişen kronik hastalığı olan çocukların daha yakın monitörizasyonu gerekli olabilir.

3.2. ARS patofizyolojisi

Özet

ARS, sık görülen bir hastalıktır ve akut viral rinosinüzit ve akut bakteriyel sinüzit olarak ayrılabilir ve genellikle viral bir rinit veya soğuk algınlığını takiben gelişmektedir. Bu yazı, viral rinit, akut viral rinosinüzit ve akut bakteriyel rinosinüzit (ABRS)'in altında yatan inflamatuar mekanizmaları incelemektedir. İlk olarak, konağın mikroorganizmaların varlığını, birçok sinyal yolu aktivasyonu ile konak defans mekanizmalarını başlatan "patern tanınması" yolu ile fark etmesi gerekir. Konak defans mekanizmaları, hem hücresel immün yanıtın hem de vücutta sitokinler ve diğer mediyatörlerle kompleks etkileşim ile etki gösteren çözünebilir kimyasal faktörlerin her ikisini de içermektedir.

3.2.1. Viral ARS (soğuk algınlığı), post-viral ARS ve bakteriyel ARS: Devam eden bir süreç mi?

ARS teorik olarak viral (soğuk algınlığı), post-viral ve ABRS olarak sınıflandırılabilir ve genellikle de bu sıralama ile gelişirler. Ancak, viral, post-viral ve bakteriyel ARS hem inflamatuar mekanizmalar hem de klinik prezentasyonlar açısından belirgin benzerlikler gösterirler. Burun ve sinüslerin viral enfeksiyonu, bakteriyel süperenfeksiyon riskini arttıran post-viral inflamasyonu da içeren birçok değişiklikleri tetikler. Bu değişiklikler epitel hasarını ve mekanik, humoral ve hücresel defansları içerir.

ARS, viral ve bakteriyel enfeksiyonlarla ortaya çıkarılabilir

3.2.2. Viral (soğuk algınlığı), post-viral ve bakteriyel ARS mikrobiyolojisi

- Virüsler

Erişkin viral rinit ve rinosinüzitte en sık izole edilen virüsler, rinovirüsler ve koronavirüslerdir. Rinovirüslerin tüm nezle olgularının yaklaşık %50'sinden sorumlu oldukları düşünülmektedir. Soğuk algınlığında izole edilen diğer virüsler influenza virüsler, parainfluenza virüsler, adenovirüs, respiratuar sinsityal virüs (RSV) ve enterovüstür [114].

Akut bakteriyel rinosinüzit (ABRS) genellikle viral veya post-viral bir ARS sonrasında gelişir

- Bakteriler

ABRS'de en sık görülen bakteriler "infernal trio" grubu (*S. pneumoniae*, *H. influenzae* ve *M. catarrhalis*) ve *S. aureus*'tur. Ayrıca ABRS'de, diğer streptokokal türler ve anaerobik bakteriler de görülür [115-117]. Payne ve Benninger, ABRS mikrobiyolojisini içeren 25 çalışmalık bir meta-analizde, orta mea ve maksiller sinüste en sık bulunan bakterilerin prevalansını incelemişlerdir. Maksiller sinüs %26 *S. pneumoniae*, %28 *H. inluenzae*, %6 *M. catarrhalis* ve %8 *S. aureus* içermekteydi. Bu bulgular sırasıyla %34, %29, %11 ve %14 olan orta mea değerleri ile uyumlu idi [115]. PCV7 uygulaması öncesi ve sonrası çocukların nazofaringeal kültürlerinin kıyaslandığı bir çalışmada, Brook ve Gober [108] *S. pneumoniae* insidansında %44'ten %27'ye bir azalma görülürken, *M. catarrhalis*'te bir değişiklik olmadığını (%13'ten %14'e) ve *H. influenzae*'da %37'den %44'e, *S. pyogenes*'te %7'den %12'ye ve *S. aureus*'ta %4'ten %8'e bir artış görüldüğünü bildirmişlerdir.

3.2.3. Viral (soğuk algınlığı), post-viral ve bakteriyel ARS'nin inflamatuar mekanizmaları

3.2.3.1. Mikroorganizmaların konağa invazyonu

Birçok fiziksel ve biyokimyasal bariyer, enfeksiyöz ajanların vücuda girişini engeller. İlk olarak, insan vücudu mikroorganizmaların girişine karşı birçok fiziksel bariyer içerir. Bunların en önemlisi cilt ve hava yolu mukozasıdır. Epitel hücreleri, virüs ve bakteriler ile ilişkide ilk bariyerdir. Bunlar, eliminasyon mekanizmalarının başlatılmasında etkili mediyatörler salgılar ve reseptörler bulundururlar. Goblet hücreleri tarafından yapılan mukus sekresyonu mikroorganizmaların epitel hücrelerine yapışmasını engelleyerek, bunların vücuda girmemelerini sağlar. Mikroorganizmalar mukus içinde hapsolur ve hava yolundan silli hücrelerin siliyer hareketleri ile mekanik olarak temizlenirler [118].

İkinci olarak, insan ekosistemi potansiyel mikroorganizmalarda bir seçim yapar. Ekosistem, sıcaklık, pH veya O_2 gerilimi gibi birçok parametre tarafından belirlenir. Sadece insan vücudunun iç çevresine benzer ekosistemlerde yaşayabilen mikroorganizmalar hayatta kalıp insanı enfekte edebilirler [118].

- Virüsler

Virüsler, replikasyonları için konakçı hücrelerine ihtiyaç duyan, zorunlu hücre içi mikroorganizmalardır. Konak hücrelerine, nükleokapsidleri (çıplak virüslerde) veya viral membranları (zarflı virüsler) ve reseptör olarak görev yapan konakçı hücre zarı molekülleri arasındaki kısmen spesifik intermoleküler etkileşim ile tutunurlar. Bu spesifik intermoleküler etkileşim, belli bazı virüs tipleri ve spesifik organ sistemleri arasında görülen spesifiteyi açıklar [119].

Burun ve sinüslerdeki viral enfeksiyon, bakteriyel süperenfeksiyon riskini artıran birçok değişiklik ortaya çıkarır

Örneğin; rinovirüsler, hücre yüzeyindeki ICAM-1 reseptörlerine bağlanarak hava yolu epitel hücrelerini enfekte eder [120, 121]. Bunu, virüsün hücre içine penetrasyonu ve viral RNA'nın replikasyonu takip eder [122, 123]. ICAM-1 ekspresyonu, IL-1 beta ve nükleer faktör (NF)-KB-bağımlı mekanizmalar ile rinovirüsün kendisi tarafından artırılır, bu sayede virüs enfektivitesini çoğaltır ve inflamatuar hücre infiltrasyonunu artırır [120, 122, 124]. Bianco ve ark., ICAM-1 ekspresyonunun atopik hava yolunda bir Th2 sitokini olan IL-13 tarafından arttırıldığını göstermiştir [125]. Oysa, rinovirüs enfeksiyonu, viral bağlanma için uygun olan tutunma bölgelerini azaltarak ve konakçının enfektivitesini sınırlayarak, enfekte hücrelerdeki ICAM-1 seviyelerinin düşmesine sebep olur [121].

- Bakteriler

Bakteriyel süperenfeksiyon hem konakçı faktörlerine hem de bakteriyel faktörlere bağlıdır [119].
Konakçı dokusunun normal anatomik, histolojik ve fonksiyonel durumu genellikle bakteriyel enfeksiyonu engeller [119]. ABRS ile ilgili faktörler arasında patojenler, siliyer bozukluk, allerji (ileri bak), *Helicobacter pylori* ve laringofaringeal reflü ve nazo-trakeal entübasyon veya nazogastrik tüp bulunması sayılabilir [8]. Nazal ve paranazal dokuda viral enfeksiyon, allerji ve diğer faktörlere bağlı olarak, birçok değişiklikler oluşabilir. Viral enfeksiyon epitelyal bozulmayı tetikler, goblet hücrelerinin sayısını artırır ve silli hücre sayısını azaltır [126]. Sonuçta, bu değişiklikler nazal kavitedeki sinüs ostiumlarında tıkanmaya yol açar [127]. Mukus birikimine bağlı olarak, sinüs kavitesinde, geçici bir basınç artışı gelişir. Bunu, sinüs kavitesi içerisinde kalan oksijenin hızla absorpsiyonu ile oluşan bozulmuş sinüs havalanmasına bağlı olarak, hızla sinüs kavitesinde negatif basıç oluşması izler [128]. Ardından, bu durum lokal konjesyonu bozar, daha fazla mukus retansiyonuna sebep olur, birbiriyle ilişkili hava boşluklarında normal gaz değişimini bozar, hem oksijen hem de pH içeriğini düşürür, enfeksiyöz materyalin ve inflamatuar debrisin klirensini bozar ve ikinci bakteriyel enfeksiyon riskini artırır [126, 127, 129, 139]. Nazal ve paranazal alandaki tüm bu lokal değişiklikler bakteriyel kolonizasyon ve büyüme için ideal bir ortam oluşturur [131].

ABRS'ye başlıca şu bakteriler sebep olurlar: Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis ve Staphylococcus aureus

Nazal dokunun viral enfeksiyonu da ayrıca nazal epitel hücrelerine bakteriyel adhezyonu direkt olarak artırabilir. Wang ve ark., rinovirüs ile enfekte hücrelerde *S. aureus*, *S. pneumoniae, H. influenzae*'nın anlamlı olarak artmış adhezyonları olduğunu fark etmişlerdir [132]. Nazal epitel hücrelerinde rinovirüs enfeksiyonu sonrasında görülen artmış konakçı hücre adhezyon molekülleri, ABRS ilişkili rinovirüs-indüklenmiş ÜSYE'lere görülen artmış yatkınlığın sebebi olabilir [132].
Diğer çalışmalar, virüsler ve bakteriler arasında tercihli bir ilişki ve kooperasyon olduğunu belirtmektedirler; örneğin, influenza A virüsü ve streptokokal enfeksiyon ve insan rinovürüsü 14 ve *S. pneumoniae* arasındaki gibi [133]. Bu süperenfeksiyonun mekanizması bakteriyel adezyonu artıran viral replikasyon ile ilgili olabilir.

Birçok fiziksel ve biyokimyasal bariyer enfeksiyöz ajanların burun ve sinüslere girişini engeller

Konakçı faktörlerin yanı sıra, bakteriyel faktörler de bakteriyel süperenfeksiyonda etkilidir. *S. pneumoniae* ve *H. influenzae* kendilerine invaziv aktivite kazandıran kapsüllerinin yapısı nedeniyle patojeniktirler. Diğer bakteriler, örneğin; streptokokuslar, stafilokokuslar ve gram-negatif bakteriler, daha kolay invazyon yapmalarını ve gelişmelerini sağlayan, lökositler ve epitel hücrelerinden oluşan defans sistemine yönelik ürettikleri, toksinler oluştururlar [119].

3.2.3.2. Mikroorganizmaların vücut içine penetrasyonundan sonra konakçının defans sistemi

3.2.3.2.1. Genel prensipler

Eğer mikroorganizmalar vücut içine girmeyi başarırlarsa, enfeksiyona karşı iki ana defans stratejisi harekete geçer. Birinci olarak, mukus ve içeriklerinin (örneğin; lizozomlar, laktoferrin ve defensin) rol aldığı non-spesifik faz (doğuştan gelen immünite) görülür. İkincisi, immün yanıtı ve inflamatuar reaksiyonu içerir (adaptif immünite).

- Virüsler

Virüsün konakçı hücrelere penetrasyonu sonrası, konakçının defans sistemi aktive olur. Viral patojenleri içeri taşıyan hücreler, virüsü vücuttan temizlemek için elimine edilmelidir. Doğuştan gelen immün sistemin vücuttan viral enfeksiyonu temizlemek için yeterli olduğu düşünülmektedir [118].

- Bakteriler

Aynı şekilde bakteriyel enfeksiyon durumunda, vücuttan bakteriyi elimine etmek için konakçının immünitesi gereklidir. Ancak, bakterinin yok edilmesi ve ilgili inflamasyonun temizlenmesi için adaptif immün sistemin aktivasyonu gereklidir [134].

3.2.3.2.2. Patern tanıma ve Toll-benzeri reseptörler

Uygun şekilde çalışmak için, immün sistemin mikrobiyal paternleri tanıması ve bunu konakçı hücrelerin üzerinde bulunan moleküler yapılardan ayırt etmesi gereklidir. Spesifik patojen sınıfları, patojen ilişkili moleküler paternler (PAMP) olarak adlandırılan, sınıf spesifik moleküller eksprese ederler. PAMP reseptör aktivasyonu, örneğin; Toll-benzeri reseptörler (TLR), patojenlere yanıt olarak, kompleman aktivasyonu, homeostaz, fagositoz, inflamasyon ve apoptozu içeren birçok sinyal yollarını uyarırlar. Örneğin; TLR-bağımlı sinyal yollarının, inflamatuar sitokinler, kemokinler ve diğer ko-stimülatör moleküller gibi efektör moleküllerin ekspresyonu ile aktivasyonu, adaptif immün yanıtın aktivasyonunu içerir [135-137].

İnsanlarda, 10 farklı TLR tanımlanmıştır. Bunlar immün sistem hücrelerinde; aynı zamanda diğer hücre tiplerinde, farklı kombinasyonlarda eksprese edilmektedirler [138]. On TLR'nin tümü, insan nazal hava yolu dokusunda gösterilmiştir. Ancak burundaki TLR'lerin çoğunun protein yapılarının tanımı henüz yetersizdir [139]. Bu proteinler TLR-2, TLR-3, TLR-4 ve TLR-5 için tanımlanmıştır [140].

- Virüsler

Kunzelmann ve ark., TLR-4'ün viral solunum yolu enfeksiyonlarına yanıt olarak gelişen iyon-transportunda inhibisyon oluşumunda etkili olduğunu belirtmişlerdir. RSV'nin farelerdeki trakea epitelinin iyon-transportu üzerindeki etkisini incelemişler ve RSV'nin epiteldeki Na+ transportunu apikal zara bağlanmasının hemen ardından inhibe ettiğini göstermişlerdir. Ayrıca, bu inhibisyonun protein kinaz C (PKC) ve TLR-4 aracılığı ile sağlandığını ve RSV enfeksiyonu sonrası görülen sıvı birikimine bağlı olduğunu doğrulamışlardır [141]. Daha önce, epitelin Na+ transportu inhibisyonu, parainfluenza virüsünün influenza enfeksiyonu sonrasında da görülmüştür [142,143].

- Bakteriler

Bakteriler, doğuştan gelen immün sistem tarafından DNA'larındaki TLR-9 aktivasyonunu indükleyen, miyelinsiz CpG motiflerinin ekspresyonu yolu ile tanınabilirler [144, 145]. TLR-9 yolunun Th-1 immün yanıt indükleme kapasitesi olduğu, bu sayede Th-2 aracılı allerjik yanıtları baskıladığı bilinmektedir [146,147].

Manson ve ark., insan burnuna CpG uygulanmasının nazal hava yolu direncini, nazal nitrik oksit üretimini ve IL-1 beta, IL-6 ve IL-8 sekresyonunu arttırdığını göstermişlerdir. Bu bulgular, CpG'nin proinflamatuar Th-1 benzeri immün yanıt oluşturma etkisi olduğunu ortaya koymaktadır [148].

Bakterilerdeki bir diğer iyi bilinen PAMP, gram-negatif bakterilerdeki dış zarın bir parçası olan lipopolisakkarid (LPS)'lerdir. LPS indüklenmiş TLR-4 yollarının aktivasyonu, sitokin ve kemokinlerin kodlanmasını düzenleyen, nükleer faktör-NF-KB genlerinin transkripsiyonunu artırır [149-151]. Bu, fagositik hücrelerin mikrobisidal etkilerini artırır ve dendritik hücrelerin matürasyonu ve migrasyonunu uyarır. Bu matür dendritik hücreler, artmış antijen-sunum kapasitesi gösterirler ve T lenfositleri uyararak adaptif immün yanıtın aktivasyonunda rol alırlar. Bu sayede, TLR-4 sinyal yolu, doğuştan gelen ve adaptif immün yanıtlar arasında kritik bir bağlantı sağlar [152,153].

S. pneumoniae enfeksiyonunda, lipoteikoik asit ve pnömolizinin inflamatuar yanıtları başlattığı gösterilmiştir. Bu TLR-2 yolu aktivasyonu ile olmaktadır. TLR-2 yolu, ko-stimülatör moleküllerin ve bakteriyel antijenlerin Th hücrelere sunumunda önemli yeri olan MHC-II gibi moleküllerin ekspresyonu ile doğuştan gelen immün yanıttan çok, adaptif yanıtın içinde yer almaktadır. TLR-2 yolu ile oluşan sitokinler, pnömokokal kolonizasyonunun

temizlenmesinde çok önemli bir rolü olan Th1 yanıtını stimüle ederler [154-157]. Pnömolizinin ayrıca, TLR-4 ile reaksiyona girerek pnömokoklara karşı doğuştan gelen immün yanıtı indüklediği bildirilmiştir. Ancak, Van Rossum ve ark., mürin modellerinde pnömokokal kolonizasyonun klirensinde TLR-4'ün rolü olduğuna dair herhangi bir kanıt görmemişlerdir [156-158].

3.2.3.2.3. Çözülebilir kimyasal faktörler

3.2.3.2.3.1. Defensin, lizozim, C-reaktif protein ve kompleman sistemi

Yukarıda bahsedildiği gibi, konakçının enfeksiyona karşı ilk defansif stratejisi mukus ve içeriklerinin (örneğin; defensin ve lizozim) majör rol oynadığı, bir non-spesifik faz içerir. Diğer önemli çözünebilir kimyasal faktörler, C-reaktif protein, interferon (IFN), laktoferrin, sIgA ve kompleman sistemi gibi akut faz proteinleridir [159].

- Virüsler

Defensin hem zarflı hem de zarfsız virüslere karşı defansta önemli bir rol oynar. Bu protein, immün hücrelerde fagositoz olmuş patojenlerin öldürülmesine yardımcı olmak amacıyla bulunmaktadır. Defensin, esansiyel iyon ve besinlerin dışarı kaçışını sağlayan gözenek benzeri zar defektleri oluşturacak şekilde mikrobiyal hücre zarına bağlanabilir [159].

Igarashi ve ark., rinovirüs inokülasyonu sonrası, nazal lavaj sıvılarını proteinler ve mast hücresi mediyatörleri için incelediler. Total protein ve hem plazma proteinleri (albümin ve IgG) hem de glandular proteinlerin (laktoferrin, lizozim ve sekretuar IgA) artmış sekresyonu olduğunu buldular. Ayrıca rinovirüs enfeksiyonuna ilk yanıt sırasındaki nazal sekresyonların, artmış vasküler geçirgenliğe bağlı olduğunu gösterdiler [160].

- Bakteriler

Bakteriyel enfeksiyonda hem lizozim hem de defensin önemli rol oynar. Lizozim birçok sekresyonda bulunur (tükürük, gözyaşı ve mukus) ve defansif etkisini bakterinin proteoglikan hücre duvarını ayırarak gösterir. C-reaktif protein, en iyi bilinen akut faz proteinidir, özellikle pnömokokal kapsülün bir bölümüne karşı reaksiyon gösterme kapasitesi vardır. Ancak, aynı zamanda birçok diğer bakteriye karşı da etki gösterir. Ayrıca, kompleman sistemi de, hem doğuştan gelen hem de adaptif immün sistemi içerecek şekilde, konakçının bakteriye karşı savunmasında yer alır [118].

3.2.3.2.3.2. Kininler

- Virüsler

Rinovirüse maruz kalmış enfekte ve semptomatik gönüllülerin nazal lavajlarında bradikinin ve lizilbradikinin anlamlı olarak yüksek bulunmuştur [161,162]. Ayrıca diğer viral enfeksiyonlarda da kinin üretimi olduğu gösterilmiştir. Kinin üretimi artmış nötrofil infiltrasyonu ile ilişkilidir ve artmış proinflamatuar sitokin olan IL-1 ile bağlantısı bulunmaktadır [161-163]. Kininler, mukusun glandüler sekresyonunu stimüle eder, siliyer atım frekansını artırır, duyu sinir uçlarını stimüle eder ve vasküler geçirgenliği artırırlar [164, 165]. Ancak, bradikinin ile indüklenen vasküler geçirgenliğin en azından bir bölümünün nitrik oksit aracılı olduğu rapor edilmiştir [166].

- Bakteriler

Bradikinin salınımının bakteriyel enfeksiyona yanıt olarak da olduğu gösterilmiştir. Bakteriyel proteazlar, bradikinin sekresyonuna yol açan, "Hageman faktör-kallikrein-kinin" kaskadını aktive ederler. Yukarıda bahsedildiği gibi, bradikinin vasküler geçirgenliğin artışında önemli bir faktördür ve duyu sinirlerini uyarabilir. Bu da ödem ve ağrıyı içerecek şekilde inflamatuar reaksiyonun büyük bir kısmını açıklamaktadır [167]. Bradikinin üretiminin nitrik oksit sentaz (NOS) aktivasyonu sağladığı gösterilmiştir ki, bu da nitrik oksit (NO)'in bu patofizyolojik olaydaki potansiyel rolünü ortaya koymaktadır [167].

3.2.3.2.3.3. Nitrik oksit (NO)

NO, L-arjininin NO ve L-sitrüline oksidasyonunu katalizleyen bir enzim olan NOS tarafından sentezlenen, gaz formunda bulunan bir moleküldür. En az iki tip NOS raporlanmıştır; konstitütif NOS (cNOS) ve indüklenebilir NOS (iNOS) [168]. cNOS, parasempatik vazodilatör sinirler, endotel hücreler ve silli mukoza hücreleri gibi üst ve alt solunum yolunda bulunan birçok hücre tarafından üretilmektedir [169]. iNOS, epitel, makrofajlar, fibroblastlar, nötrofiller, endotel ve vasküler düz kasta gösterilmiştir ve proinflamatuar sitokinler ve endotoksinlerle aktive olmaktadır [168,170,171]. NO, hücresel sinyal molekülü olarak, insandaki birçok fizyolojik ve patolojik süreçte yer almaktadır. Vücuttaki etkileri vazoregülasyon, homeostaz, nörotransmisyon, immün defans ve solunumu içermektedir [168]. Solunum yolunda, düz kas gevşemesine sebep olmakta, siliyer atım frekansını, mukus salınımını ve plazma eksüdasyonunu etkilemektedir ve nörotransmisyon, inflamasyon ve hücre-aracılı immünitede rol oynamaktadır [172].

- Virüsler

NO konsantrasyonunun astım, AR ve viral solunum yolu enfeksiyonlarında arttığı gösterilmiştir [168]. NO, antiviral ve antimikrobiyal aktivitesinden ve siliyer motiliteyi arttırma etkilerinden dolayı, enfeksiyonlar sırasında yüksek oranlarda üretilmektedir [173-175].
Aksine, rinosinüziti olan hastalarada nazal NO (nNO) seviyeleri anlamlı olarak azalmıştır. nNO'nun bu düşük seviyeleri, mukozal ödem ve ostiumların tıkanması ve

NO'nun reaktif oksijen türleri tarafından tüketilmesi nedeniyle, nazal lümen içerisine NO akımının azalmasına bağlıdır [168, 176, 177]. NO eksikliğinin sinüzit patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir.

- Bakteriler

Pnömokok enfeksiyonu sırasında NO, insan ve kemirgen makrofajlarında iNOS ile üretilmektedir. Bu, pnömokokların fagositozlarını takiben hücre içi ölümlerine sebep olmaktadır [178].

3.2.3.2.4. Sinir uyarılması ve nöromediyatörler

Sempatik sinir uyarımı vazokonstrüksiyona ve sonrasında nazal hava yolu direncinde azalmaya sebep olur. Diğer yandan parasempatik sinir stimülasyonu, nazal hava yolundaki bezlerden sekresyonu ve nazal konjesyonu uyarır. Nazal mukoza ayrıca, non-adrenerjik, non-kolinerjik (NANC) sistemin sinirlerini bulundurur. Non-kolinerjik sinirlerden salınan nöropeptidlerin (substans P, nörokinin A ve K ve kalsitonin gen-ilişkili peptid) vazodilatasyon, mukus salınımı, plazma ekstravazasyonu, nörojenik inflamasyon ve mast hücre-sinir ilişkilerinde rol aldığı düşünülmektedir. Ancak, rollerinin büyüklüğü net değildir [179]. ARS'de sinir sisteminin rolüne ilişkin ileri araştırmalar gereklidir.

3.2.3.2.5. Hücre aracılı immün yanıt

Bariyerler ve çözünebilir kimyasal faktörleri içeren non-spesifik defansa ek olarak, hücre-aracılı bir immün yanıt da aktive olur.

3.2.3.2.5.1. Fagositoz-nötrofiller, monositler ve makrofajlar

Doğuştan gelen immün sistem mikroorganizmaların fagositozu yoluyla etki gösterir. Fagositoz kapasitesi olan hücreler nötrofiller, monositler ve makrofajlardır.

- Virüsler

Hücre içi yapısı nedeniyle, hücre-aracılı immün yanıt viral enfeksiyonları eradike etmek için önemlidir. Bu inflamatuar hücre reaksiyonu asıl olarak nötrofiller, monositler ve makrofajları içerir. İnokulasyonun ardından 24 saat içinde, nazal mukoza, nazal sekresyonlar ve periferik kanda artmış nötrofil sayısı gözlenir. Birkaç gün sonra, monosit akını oluşur. Monositler, endoteli geçtikten sonra doku makrofajlarına dönüşürler [180].

- Bakteriler

Makrofajlar ve nötrofiller ayrıca bakteriyel enfeksiyonda da uyarılırlar. Gabr ve ark., *S. pneumoniae* ile oluşan akut enfeksiyona immün yanıtı araştırmışlardır. Naif konakçı, doğuştan gelen immün yanıtı aktive ederek cevap vermiştir. Polimorfonükleer hücreler ve makrofajlar enfeksiyon bölgesine akın etmişlerdir [181].

Nötrofillerin akın etmesi kemotaktik faktörlerin salınımı nedeniyle olur. Pnömolizin, polisakkarid kapsül ve lipoteikoik asit, akut enfeksiyon sırasında nötrofil akını için başlatıcı faktör olarak rol alabilir. Ayrıca, kompleman faktör C5a, yüksek-moleküler-ağırlıklı nötrofil kemotaktik faktör, platelet aktive edici faktör, IL-1 ve IL-8 ve lökotrien B4 gibi lökotrienler de, T helper hücrelerden bağımsız olarak, nötrofiller için kemoatraktan görevi yapabilirler [181].

3.2.3.2.5.2. Antijen sunumu-Dendritik hücreler

Adaptif immün sistem spesifik uyarı ile aktive olur. Spesifik antijenler, T lenfositlere (sitotoksik T hücreler, aynı zamanda T helper hücreler), monositler, makrofajlar, B-lenfositler ve dendritik hücreler gibi antijen-sunan hücreler ile iletilir.

Periferik kanda dendritik hücrelerin iki majör alt tipi bulunmuştur; miyeloid dendritik hücreler (MDC) ve plazmasitoid dendritik hücreler (PDC) [182]. Hartman ve ark., PDC ve MDC varlığını, sağlıklı nazal epitelde ve farklı patolojik durumları olan hastaların epitelinde göstermişlerdir [183].

Antijen sunan hücreler, kompleks protein antijenlerini, uygun MHC moleküllerinde T hücrelerine sundukları, "minimal antijenik peptidler"e parçalamalıdırlar. Bu kompleksin (antijenik peptid ve MHC molekülü) antijen spesifik T hücre reseptörüne bağlanması, adaptif immünitenin aktivasyonunu başlatır [184].

- Virüsler

PDC, nazal epitelde virüslere karşı algılama ve defansta anahtar rol oynar. Virüslerin tanınmasından sonra yüksek miktarlarda IFN-α salgılamaya başlarlar. Hartmann ve ark., sağlıklı nazal epitelin daha yüksek miktarlarda PDC ve MDC içerdiğini göstermişlerdir. Hâlbuki, PDC seviyeleri kronik nazal allerjisi olan asemptomatik hastalarda düşmüş ve enfeksiyöz inflamasyonda artmıştır. Bu sonuçlar, sağlıklı nazal mukozada yüksek oranda PDC bulunmasından dolayı, PDC'nin viral işgalcilere karşı önemini ortaya koymaktadır. Bu aynı zamanda allerjisi olan hastaların neden daha ağır viral enfeksiyon geçirdiklerini de açıklamaktadır [183].

- Bakteriler

PDC aynı zamanda, TLR-9 aktivasyonu ve yüksek miktarlarda IFN-α ve IFN-γ üretimi ile sonuçlanan, mikrobiyal DNA'daki CpG motiflerini de tanıma kapasitesine sahiptir. Bu yüzden Th-1 yanıtını stimüle eder ve Th-2 yanıtına karşı koyar [183]. Gabr ve ark., makrofajların antijen sunumu ve yabancı antijenleri işleme, tanıma ve diğer immün hücrelere sunum rollerini ortaya koymuşlardır [181].

Adaptif immün sistem, spesifik bir uyarana uygun bir immün yanıt üretir (antijen sunan hücreler, T lenfositler, B lenfositler ve plazma hücreleri)

3.2.3.2.5.3. Spesifik immünite-T lenfositler ve B lenfositler

Adaptif immünite, stimulusla spesifik bir etkileşim oluşturabilen immün ürünler (efektör T lenfositler ve antikorlar) oluşturulması yoluyla antijen sunumu üzerine etki eder.

- Virüsler

IFN, enfekte hücreler tarafından üretilen ve salınan bir proteindir. Hem IFN-α hem de IFN-γ, akut viral üst solunum yolu hastalıkları sırasında nazal sekresyonlarda ve lavaj sıvılarında tespit edilmiştir [185-188]. Tip I IFN, IFN-α, çevre hücrelerde antiviral durumun oluşmasını sağlar ve T hücreler, doğal öldürücü (NK) hücreler ve miyeloid dendritik hücreler gibi diğer immün hücrelerin aktivitelerini düzenler [183].

Th-1 ilişkili IFN-γ, tip II IFN, makrofaj akümülasyonunu ve aktivasyonunu, sitokin üretimini, NK hücreler ve antijen spesifik B hücre proliferasyonunu uyarır [189]. Konakçı epitel hücrelerinin acil antiviral yanıtı, ağırlıklı olarak Th-1 hücre aracılı yanıt olduğu düşünülen, sitotoksik T hücre rekrütmanını indükler [190]. Enfekte hücreler, CTL lenfositler tarafından, hücre yüzeylerinde proteinlerin ekspresyonu ile tanınır ve öldürülürler. Ayrıca, hücre ölümü bir başka tip sitotoksik lenfosit olan, NK hücreler tarafından başlatılabilir [118].

- Bakteriler

Bakteriyel enfeksiyona karşı defansta aynı zamanda T lenfositler (özellikle Th-1) ve antikorlar majör rol oynar. Bakterileri tanıyan T lenfositler, fagositlerin öldürme kapasitelerini artıran sitokinler salgılayabilirler. Ayrıca spesifik immüniteyi aktive edebilirler ve bu sayede B lenfositlerin spesifik antikorlar üretmelerini sağlarlar.

Epitel hücrelerinin T hücreleri ile direkt olarak ilişki içinde oldukları ve T hücrelerin fonksiyonlarını regüle ettikleri düşünülmektedir. T hücreleri ve epitel hücreleri arasında direkt fiziksel temasa ek olarak, solunum yolu epitel hücreleri üzerinde eksprese edilen, T hücreler üzerinde farklı reseptör/ligand komplemanlara bağlanabilen, birçok ligand/reseptör molekülü bulunmaktadır [190]. Epitel hücrelerinin antijen sunum ve T hücrelerini stimüle etme kapasiteleri altındaki mekanizmaları net değildir. Hava yolu epitel hücreleri homolog B7 kostimülatuar ligandlar eksprese ederler [191, 192].

Heinecke ve ark., proinflamatuar sitokinler olan tümör nekroz faktör-alfa (TNF-α) ve IFN-γ veya yalnızca IFN-γ'nın selektif olarak B7-H1 ve B7-DC'yi artırdığını, ancak B7-H2 ve B7-H3'ü artırmadığını ortaya koymuşlardır. B7-H1 ve B7-DC'nin inhibisyonu, T hücrelerden IFN-γ ekspresyonunu artırmaktadır. Buna göre, hava yolu epitel hücreleri üzerindeki B7-H1 ve B7-DC, T hücresinden IFN-γ üretimini inhibe ederek, T hücre aktivasyonunu düzenlerler [190].

Van Rossum ve ark., Th hücreleri eksik olan farelerin, uzun süreli bir takip süresince pnömokokal kolonizasyonu temizlemediklerini göstermişlerdir [156]. Bu durum muhtemelen, konakçının pnömokokal hastalığa yanıtında protektif bir rolü olduğu gösterilmiş olan Th-1 yanıtının başlamasındaki eksiklikten kaynaklanmaktadır [193]. Ayrıca, Th hücresi aracılı edinilmiş immün yanıtın, antikor varlığından bağımsız olduğu gösterilmiştir. Bu da, pnömokokal kolonizasyonunun temizlenmesinde antikorların rolünün sınırlı olduğuna işaret etmektedir [194,195].

Antikorlar, hücre zarındaki protein ve polisakkaridler ve bunların fibriller ve flagellalar gibi muhtemel uzantılarına karşı üretilmektedir. Antikorlar, kompleman faktör C3 ile birlikte opsonizasyonu destekler ve bakterinin hücre içinde yıkımını kolaylaştırırlar. Konakçı ayrıca hücre zarındaki proteinlere karşı antikorlar veya bakterinin fagositozunu inhibe eden proteinler meydana getirebilir. Sonuçta, bakteri tarafından üretilen toksinlere karşı antikorlar üretilebilir [119].

3.2.3.2.6. Sitokinler ve diğer mediyatörler

Birçok mediyatör ve sitokin enfeksiyona yanıtta rol oynayan immün efektör hücrelerin göçü ve aktivasyonunu yönetirler. Bu proteinler, adhezyon molekülü ekspresyonunu indükleyerek ve sitokin salınımı ile kemotaksis, hücresel diferansiasyon ve aktivasyonu sağlarlar [180].

- Virüsler

IFN-α ve IFN-γ'nın yanı sıra, RSV, parainfluenza virüs, rinovirüs, influenza virüs ve etiyolojisi belirlenemeyen enfeksiyonlar nedeniyle gelişen akut viral üst solunum yolu hastalıkları sırasında alınan nazal sekresyonlar ve nazal lavaj sıvılarında yüksek seviyelerde IL-1beta, IL-6, IL-8, IL-10 ve TNF-α gibi proinflamatuar ve antiinflamatuar sitokinler tespit edilmiştir [185-188, 196-199].
IL-1beta'nın çift yönlü etkisi vardır. ICAM-1 upregülasyonu ile rinovirüs yayılımını arttırır ve immün efektör hücrelerinin inflamasyon bölgesinde rekrütmanını arttırarak konakçının enfeksiyona olan yanıtını başlatır. Platelet aktive edici faktör ve IL-8 gibi proinflamatuar sitokinlerin salınımını indükler [179, 200-202].

IL-6, lenfositler üzerinde aktive edici ve proliferasyonu sağlayıcı etkileri olan proinflamatuar bir sitokindir. Diğer yandan, IL-8, nötrofiller için güçlü bir kemo-atraktandır [124, 180]. IL-10, antiinflamatuar ve Th2 uyarıcı özellikleriyle regülatuar bir sitokindir. İmmün yanıtları, ya inflamatuar yanıtı engelleyerek ya da yoğun devam eden inflamasyonu sınırlayarak, bununla birlikte geniş bir yelpazedeki diğer

sitokinlerin üretimini inhibe ederek düzenleyebilir. Örneğin; Th-1 ilişkili sitokinler (TNF-α, IFN-γ, IL-2 ve IL-12), proinflamatuar sitokin IL-8 ve Th-2 ilişkili sitokin IL-5 [203].

TNF-α, aynı zamanda TH-1 ilişkili bir sitokindir. Konakçının antiviral immün yanıtının aktivasyonunu, sitotoksik T lenfositler, NK hücreleri ve makrofajların fonksiyonel aktivitelerinin uyarılması ve inflamatuar hücrelerin enfeksiyon sahasına rekrütmanı yoluyla indükler. Ayrıca, IL-12 ile birlikte, Th-1 lenfositlerin gelişimini destekler [203].

Allerjik bireylerde, deneysel rinovirüs enfeksiyonu, nazal sekresyonlarda ve serumdaki granülosit koloni-uyarıcı faktörü (G-CSF) artırmaktadır. G-CSF ve IL-8 viral inokülasyondan hemen sonra burunda hızla artar ve hava yolundaki nötrofil artışıyla ilişkili olduğu görülmüştür. G-CSF düşünüldüğünde, hem G-CSF hava yoluna nötrofil rekrütmanını sağlar hem de viral enfeksiyonlar sırasında nötrofiller G-CSF'nin kaynağıdırlar. Artmış nazal G-CSF aynı zamanda kan nötrofillerinin artışıyla birliktedir, bu da burunda üretilen G-CSF'nin sistemik dolaşıma girdiğini ve kemik iliğinde etki göstererek kandaki nötrofilleri artırdığını düşündürmektedir [204, 205]. Ancak, Linden ve ark., G-CSF'nin sadece eş zamanlı allerjisi olan virüsle enfekte hastalarda arttığını, allerjik olmayan bireylerde görülmediğini belirtmiştir [206].

- Bakteriler

Riechelmann ve ark., akut ve kronik rinosinüzitte nazal biyobelirteç profilini incelemişlerdir. Nazal sekresyonlarda hücresel sekretuar ürünler (inflamatuar hücre granül-kaynaklı proteinler), IgE ve sitokinler tespit etmişlerdir. ARS'si olan hastalarda nazal polipli veya polipsiz KRS'li hastalara göre yüksek konsantrasyonlarda IL-2, IL-4, IL-10, IL-12, IL-13, TNF-α ve IFN-γ bulmuşlardır [207].
Van Rossum ve ark., sitokinlerin nazal pnömokok kolonizasyonunun temizlenmesindeki rolünü araştırmışlardır. İlk olarak, potansiyel Th-1 tip yanıtın potansiyel bir indükleyicisi olan IL-12'nin rolünü araştırmışlardır. Ancak, IL-12'nin, bu çalışmada pnömokokal kolonizasyonun temizliğine katıldığına dair kanıt bulmamışlardır. Aynı şekilde, Th-2 tip yanıt stimülasyonunda önemli bir sitokin olan IL-4'ün de kolonizasyonun klirensinde rolü bulunmamıştır.
Ancak, bu sonuçlar, kolonizasyon klirensinin Th-1 bağımlı olduğunu dışlamaz, çünkü IL-12 tek Th-1 yanıt başlatıcısı değildir [156,208,209].
IFN-γ da Th hücreleri Th-1 yanıtına göre yönlendirebilmektedir ve IFN-γ'nın *S.pneumoniae* ile pulmoner enfeksiyona karşı konakçı defansında önemli bir rolü olduğu daha önce gösterilmiştir [156,208,209].
IFN-γ'nın yanı sıra IL-17A'nın da kolonizasyonun klirensinde rolü vardır. IL-17A, Th-17 hücreleri tarafından salınır ve granülopoezis indüksiyonu ve kemokinler aracılığı ile nötrofil mobilizasyonunu indükler. Bu metabolik yolda, dendritik hücreler tarafından üretilen IL-23'de yer alır [194, 210].

3.2.4. Allerji ve ARS

Yukarıda bahsedildiği gibi, AR ve rinosinüzit arasında patofizyolojik bir bağlantı bulunmaktadır [130].

- Virüsler

Avila ve ark., nazal mukozanın allerjik inflamasyonunun rinovirüs soğuk algınlığının şiddeti üzerine etkilerini çalışmışlardır. Soğuk algınlığı semptomlarının şiddetinin yüksek oranda benzer olduğunu bulmuşlardır. Ancak, allerjen grubunda, soğuk algınlığı semptomlarının başlangıcı anlamlı oranda gecikmiş ve süresi anlamlı oranda kısaydı. İki grup arasında, nazal lavaj sıvısında total hücre artışı ve nötrofil yüzdesi açısından anlamlı bir fark yoktu. Ancak, bu değişiklikler semptomlardaki değişikliklerle paraleldi, şöyle ki, allerjen grubunda gecikme göstermekteydi ancak her iki grupta da benzer seviyelerdeydi. Ayrıca, eozinofillerin yüzdesi grupların ikisinde de yükselmemişti. Nazal lavaj sıvısında sitokin ölçümü, soğuk algınlığı sırasında her iki grupta IL-8 ve IL-6 konsantrasyonlarında artışlar gösterdi. Yine bu değişiklikler, allerjen grubunda gecikme gösterdi ancak plasebo grubunda görülenlerle benzer ölçülerdeydi [211].

Skoner ve ark., AR'ı olan ve olmayan bireylerde deneysel rinovirüs uygulamasına karşı oluşan sistemik hücresel immün yanıtları kıyasladılar [212]. Rinovirüs enfeksiyonunun, serum IgE, lökosit histamin salınımı ve platelet agregasyonunda anlamlı akut artışlar yaptığını, ancak serum IgE, serum IgA, serum IgM ve plazma histamininde herhangi bir değişikliğe sebep olmadığını buldular. Bu değişiklik AR'lı bireylerle sınırlıydı, ancak serum total IgE'nin akut artışının önceden mevcut olan polen-spesifik IgE antikorlarına bağlı olduğuna dair herhangi bir kanıt yoktu [213].
Alho ve ark., AR'ı olan bireylerde doğal soğuk algınlıkları sırasında nazal mukozadaki hücresel ve yapısal değişiklikleri ve rekürren sinüzit yatkınlığını incelediler ve sağlıklı kontrollerle kıyasladılar. Allerjik bireylerin kontrol grubuna göre akut fazda artmış eozinofil seviyeleri olduğunu göstermişlerdir. Aynı zamanda allerjik ve sinüzit-yatkın bireyler, kontrol grubuna kıyasla, iyileşme döneminde artmış epitelyal T hücresi ve düşük mast hücresi seviyelerine sahiptiler. İyileşme döneminde, allerjik bireyler, aynı zamanda, sinüzit-yatkın bireylerde bulunmayan, en yüksek intraepitelyal sitotoksik lenfosit sayılarına sahiptiler. Azalmış intraepitelyal T hücresi akümülasyonu, allerjik ve sinüzit-yatkın bireylerde, kontrol bireylerine kıyasla, uzamış inflamatuar reaksiyonu belirtebilmektedir. T hücrelerin bu geç yanıtının virüs-

spesifik T hücreleri içerdiğini belirtmişlerdir. Allerjik bireylerde, iyileşme dönemindeki sitotoksik lenfositlerin yüksek seviyesi, AR'lı bireylerde viral soğuk algınlığı sırasında gösterilmiş olan, paranazal sinüslerdeki daha ağır mukozal değişikliklere bağlı olabilir [214].

- Bakteriler

Alho ve ark., allerjik IgE-aracılı riniti olan bireylerde, viral soğuk algınlığı sırasındaki BT'lerde, allerjik olmayan bireylerden daha ağır paranazal sinüs değişiklikleri olduğunu göstermişlerdir [215]. Aynı araştırmacılar, ayrıca, viral soğuk algınlığı sırasında allerjik bireylerde, sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek anormal nazal hava yolu ve mukosiliyer klirens oranları saptamışlardır [216]. Sinüs fonksiyonlarının bozulmasına neden olan anormal mukosiliyer klirens allerjinin nasıl bakteriyel ARS riskini arttırdığını açıklayabilir.

Tablo 3.2.1. Akut rinosinüzit (ARS)'te inflamatuar hücreler ve mediyatörler.

Yazar, yıl, kaynak	Doku/Hastalar	Hücreler	Mediyatörler	Teknikler	Sonuçlar
Melvin 2010 [67]	Allerjik ARS hastalarında nazal epitelyal hücreler	Epitelyal hücreler	TLR-9	Akım sitometri	Allerjik ARS`de TLR-9 ARS olmayan allerjik hastalara kıyasla yükselmiş
Wang 2009 [132]	Nazal epitelyal hücreler, rinovirüs enfeksiyonu	Epitelyal hücreler	Adezyon molekülleri	qPCR, konfokal mikroskopi	Adezyon molekülleri rinovirüs enfeksiyonu sonrası yükselmiştir ve bakteriyel enfeksiyonu kolaylaştırmıştır
Heinecke 2008 [190]	Epitelyal hücreler, rinovirüs enfeksiyonu	Epitelyal hücreler	B7-H1 ve B7-DC	qPCR akım sitometri	Rinovirüs enfeksiyonu sonrası hava yolu epitel hücrelerinde B7-H1 ve B7-DC ekspresyonunda azalma
Carraro 2007 [176]	ARS ve KRS`li çocuklar		Nitrik oksit	Egzale edilen ve nazal NO	Nazal NO, ARS ve KRS'de düştü, antibiyotik tedavisinden sonra yükseldi
Klemens 2007 [217]	Nazal sekresyon, allerjik ve viral rinit		IL-1β, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-17, ECP, GCSF, GM-CSF	ELISA	Viral rinitte IL-1β, IL-6, IL-7, IL- 17, IFN-γ, TNF-α, IL-8, G-CSF - GM-CSF ve elastaz yükseldi
Khoury 2006 [218]	Fare sinonazal mukoza, S. pneumoniae	T hücreleri, eozinofil		Nazal lavaj bakteri miktarı	Duyarlılık varlığında artmış bakteri sayısı
Hartmann 2006 [183]	Nazal doku kontrolleri, viral rinit, rinosinüzit	mDC ve pDC	CD1a, CD11c, CD14, CD16, CD19, CD20, CD56, CD80, CD86, CD123 ve HLA-DR	qPCR, akım sitometri	pDC üst solunum yolu enfeksiyonlarından sonra yüksek. pDC ve mDC glukokortikoid tedavisinden sonra neredeyse yok
Passariello 2006 [133]	Epitelyal doku kültürü		IL-6, IL-8, ICAM-1	ELISA	HRV, sitokin ve ICAM-1 aktivitesine bağlı S. aureus internalizasyonunu kolaylaştırır
Riechelman 2005 [207]	Nazal sekresyon/ insan ARS		IL-12, IL-4, IL-10, IL-13	IHC	ARS ve KRS arasında farklı profil
Perloff 2005 [219]	Tavşan maksiller mukozası	Psödomonas ile enfeksiyon	Hayır	Elektron mikroskopi	Maksiller sinüs mukozasında biyofilm varlığı
Van Benten 2005 [203]	Atopik ve non-atopik çocuklarda RSV enfeksiyonu		IL-2, IL-4, IL-5, IL-8, IL-10, IL-12, IL-18, IFN-γ TNF-α	Sitometrik boncuk dizisi	Rinovirüs ve RSV enfeksiyonu sonrası azalmış nazal IL-10 ve artmış TNF-α
Yu 2004 [220]	Fare: S. pneumonia ile tetiklenmiş ARS ve allerjik sensitizasyon	Eozonofiller, polimorf-çekirdekli hücreler		Histoloji	Deneysel ARS`ye bağlı immün yanıtta TH2 hücrelerin interferansı
Ramadan 2002 [221]	Virüs aracılı ARS (reovirüs)	B ve T hücreler	Hayır	Histoloji	D14 ve D21 bozulmuş immün yanıtı konfirme etmesinden sonra, hâlâ B ve T hücre etkileşiminin bulunması
Rudack 1998 [222]	ARS sinüs mukozası cerrahi vakalar	Hayır	IL-8, IL-1β, IL-6, IL-5	ELISA	IL-8, IL-1β, IL-6'da ARS sırasında yükselme

RSV: Respiratuar sinsitial virüs.

3.3. ARS'nin tanısı ve ayırıcı tanısı

Özet

ARS, genellikle hastaların medikal tedavi almadan kendi uygulamaları ile müdahale ettikleri ve sıklıkla kendiliğinden veya tedavi ile düzelen, sık görülen bir durumdur. Başvurduklarında hastalar genellikle pratisyen hekimlerine gitmektedirler. Tanı klinik olarak konur ve burun tıkanıklığı, akıntı, fasiyal ağrı veya basınç hissi ve koku almada azalma gibi tipik semptomların varlığı ve süresine dayandırılmaktadır. ARS, genellikle, viral akut ÜSYE'nin komplikasyonu olarak semptomların 10 günden uzun sürmesi veya beş günden sonra semptomların kötüleşmesi ile ortaya çıkmaktadır. Semptomların 12 haftadan uzun sürmesi akuttan çok kronik bir rinosinüzitin göstergesidir. ÜSYE, AR, oro-dental hastalık ve fasiyal ağrı sendromlarından ayırıcı tanısı, şüphe varlığında araştırılmayı gerektirse de, çoğu olguda klinik olarak yapılabilmektedir. Septik komplikasyonlar seyrek ancak ciddidir ve tüm pratisyen hekimlerin, acil uzman değerlendirmesi gerektiren "kırmızı bayrak" semptomları olan periorbital ödem ve optik semptomlar açısından uyanık olması gereklidir. Gündelik pratikte genellikle antibiyotik reçete edilmesine rağmen, ARS semptomları daha çok inflamasyon ve sinüs drenaj mekanizmalarının bozulmasına bağlıdır ve çoğu olgu da antibiyotik gerekli değildir. ARS tanısında, görüntüleme, hematolojik ve mikrobiyolojik inceleme ve endoskopi rutinde gerekli değildir, ancak araştırma çalışmaları veya yüksek riskli hastalar gibi özellikli durumlarda gerekebilir.

3.3.1. Giriş

Post-viral ARS, genellikle viral ÜSYE'yi takip eden, toplumda sık görülen bir durumdur.

ARS, sık görülen bir durumdur ve genellikle kendi kendini sınırlamaktadır. Birçok hasta kendi kendini tedavi eder veya reçetesiz satılan ilaçları kullanır, bu yüzden medikal bakım veya formal bir tanı ihtiyacı duymazlar. Medikal bakım ihtiyacı duyulduğu zaman, bazı sağlık sistemlerinde direkt olarak uzmana gidilebilmesine rağmen, çoğu hasta bir pratisyen hekime başvurur. Pratisyen hekim (PH)'lerin rinosinüzit ve ARS tanı kriterleri hakkında eğitilmeleri için birçok çaba sarf ediliyor olmasına rağmen [223],"sinüzit" hâlen tanısal bir etiket olarak görülmekte [224] ve bu durum PH tarafından genellikle inflamatuar bir durumdan çok, bakteriyel bir olay olarak algılanarak, yoğun biçimde antibiyotik ile tedavi edilmektedir [225, 226]. ARS'nin inflamatuar yapısını vurgulayan ve tanısal kriterleri ve araştırmaları standardize eden EP^{3}OS ve diğer yakın tarihli kılavuzların [2,227] yaygınlaşması,her yerde olmamakla birlikte [229, 230] birçok yerde [226, 228] daha rasyonel tanı ve tedavi yapılmasını sağlamıştır. ARS'nin inflamatuar yapısının yanlış anlaşılmasına ek olarak [229], tedavi edilmemiş bakteriyel hastalığın septik komplikasyon riski hakkındaki kaygı ARS'de süregelen yüksek doz antibiyotik kullanımına sebep olan bir faktör olabilir. Ancak, gözlemsel kanıtlar göstermektedir ki, seyrek olmakla birlikte komplikasyonlarla genellikle ağır semptomların görüldüğü vakalarda erken aşamada karşılaşılmakta [233, 234] ve ARS'nin antibiyotikle tedavisi genellikle komplikasyonları engellememektedir [52, 232]. Kılavuzlar, komplike olmamış vakalarda ARS'nin tanısının klinik kriterler üzerinden yapılması ve ileri araştırmaların gerekli olmadığı konusunda hemfikirdir [2]. Aşağıda tartışıldığı gibi belirli hasta gruplarında ve ağır veya atipik semptomları olanlarda, ek tanısal işlemler gerekebilir. ARS, bazı vakalarda rekürren olabilmesine rağmen genellikle izole ve kendi kendini sınırlayan klinik bir olaydır. Bazı vakalarda dental hastalıklar ile ilişkisi olabilir [61].

3.3.2. Birinci basamak sağlık hizmetinde klinik tanı

ARS'ye burun tıkanıklığı, akıntı, fasiyal ağrı ve koku duyusunda azalmayı içeren tipik semptomların akut başlangıcı ile tanı konulur

ARS, birinci basamak sağlık hizmetinde (ve epidemiyolojik araştırma için) detaylı KBB değerlendirmesi veya görüntüleme olmadan yapılan semptomatoloji ile tanınır. ARS bu kılavuzun ikinci bölümünde majör ve minör semptomların 12 haftaya kadar bulunması ile tanımlanmıştır. ARS, semptomların 10 günden az sürdüğü, genellikle kendi kendini sınırlayan ve genellikle doktora başvurulmayan "akut viral rinosinüzit" (" soğuk algınlığı" ile eş anlamlı) ve semptomlarda beşinci günden sonra artış veya 10 günden fazla sürmesi ile tanımlanan "akut post-viral rinosinüzit" olarak, alt gruplara ayrılır [8].

3.3.2.1. ARS semptomlarının değerlendirilmesi

Akut viral ÜSYE'nin çoğu, kendi kendini sınırlayan durumlardır ve post-viral ARS tanısı semptomlar 10 günü geçmeden veya beş günden sonra net şekilde kötüleşmeden konulmamalıdır

3.3.2.1.1. ARS'nin semptomları

ARS'nin subjektif değerlendirilmesi semptomların varlığı ve şiddetine dayanır.

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

Bu lokal semptomların yanı sıra uzak ve sistemik semptomlar da oluşabilir.

Uzak semptomlar boğaz ağrısı yapan faringeal, laringeal ve trakeal irritasyon ve sersemlik, halsizlik ve ateş gibi genel semptomlardır. ARS'deki semptomların gündelik pratikteki göreceli sıklığı ile ilgili az miktarda bilgi mevcuttur. Bu genel semptomların paterni arasında hastadan hastaya çok farklı varyasyonlar görülmektedir [235-239]. Beraberinde göğüs hastalığı olmayan pürülan rinosinüzitli hastaların çok azı öksürükten şikâyetçidir [236]. Enfeksiyon şüphesi olan hastalarda, maksiller antral aspirasyon [236] veya paranazal sinüs radyografileri [237] ile incelendiğinde, fasiyal veya dental ağrının (özellikle tek taraflı ise) akut maksiller sinüzit varlığını gösterdiği bulunmuştur. ARS semptomları yakın döneminde nazal veya sinüs semptomları öyküsü olmadan, aniden oluşur. Önceden var olan semptomların ani kötüleşmesi hikâyesi, ARS'ye benzer kriterlerle tanı konulan ve benzer şekilde tedavi edilen KRS'nin akut alevlenmesini düşündürür.

3.3.2.1.2. Semptomların subjektif değerlendirilmesi: şiddet

Subjektif değerlendirme semptomların şiddet ve süresini göz önüne alır. Semptomların şiddetini değerlendirmede önerilen metot, hasta tarafından kaydedilecek, 10 cm'lik çizgi üzerinde 1'den 10'a kadar ölçülebilir değerlerden oluşan bir görsel analog skala (VAS) kullanılmasıdır (Bölüm 2.2.3.'e bakınız). Yaşam kalitesini ölçen hastalık spesifik anketler bulunmaktadır [240, 241] ancak klinik pratikte sık kullanılmamaktadır, ancak, iyi bir klinisyen değerlendirmesinde, informal olarak ARS'nin hasta üzerindeki etkisini de muayenesinin bir parçası olarak incelemelidir. VAS, genel ve bireysel semptomların şiddetini değerlendirmede kullanılabilir (aşağı bakınız). Hastalara semptomlarını yok, hafif, orta veya şiddetli olarak derecelendirmelerini sormak da semptom şiddetini değerlendirebilir.

3.3.2.1.3. Semptomların subjektif değerlendirilmesi: süre

Burun tıkanıklığı ve akıntısının ani başlangıcı kendi kendini sınırlayan viral enfeksiyona bağlıdır ve semptomların beş günden az görüldüğü hastalarda, seyrek de olsa semptomlar şiddetlenmediği takdirde, ARS düşünülmemelidir. Beşinci günden sonra belirgin bir kötüleşme ve yoğun ağrı ve 38°C'den yüksek ateş bulguları olmadığı takdirde, post-viral ARS tanısı da 10 günden az süren semptomu olan hastalarda düşünülmemelidir. On iki haftadan uzun süren semptomlar KRS varlığını gösterir.

3.3.2.1.4. Spesifik semptomların tek tek değerlendirilmesi

3.3.2.1.4.1. Tek tek semptomlar

Burun tıkanıklığı. Burun tıkanıklığı rinomanometri, nazal pik inspiratuar akım ve akustik rinomanometri gibi objektif tekniklerle değerlendirilebilmekle birlikte, bu teknikler VAS skorlamasına veya obstrüksiyonun yok, hafif, orta ve ağır gibi sınıflandırılmasına dayanan ARS'nin tanı ve değerlendirilmesinde, seyrek olarak kullanılmaktadır.

3.3.2.1.4.2 Tek tek semptomlar: Burun akıntısı

Burun akıntısı (anterior veya posterior burun akıntısı) varlığı ve şiddeti subjektif raporlarla değerlendirilir ve VAS veya hastanın subjektif olarak yok, hafif, orta veya ağır olarak belirtmesi ile derecelendirilir. Hastanın burun akıntısının pürülan olduğunu belirtmesi akut bakteriyel rinosinüzit için bir tanısal kriter olarak önerilmektedir [227] ve pratisyen hekimler tarafından, bunu savunan kanıt sınırlı olmakla birlikte, antibiyotik ihtiyacını gösterir bir durum olarak algılanmaktadır [226]. Pürülan nazal sekresyonların radyolojik sinüs opasitesi görülme [237] ve pozitif bakteriyel kültür elde edilmesi [242] olasılığını arttığı rapor edilmiştir, ancak, maksiller sinüsten yapılan aspirasyonda pozitif bakteriyel kültür elde edilmesi için [236], unilateral predominans gösteren pürülan rinorede pozitif prediktif değer (PPV) sadece %50 ve nazal kavitede pü bulunmasında ise PPV sadece %17'dir; bu yüzden bakteriyel enfeksiyonu net olarak tanımlamada güvenilemez.

3.3.2.1.4.3. Tek tek semptomlar: Koku anomalileri

Koku duyusunun kaybı hasta tarafından subjektif olarak VAS skoru ile derecelendirilebilir veya yok, hafif, orta veya ağır olarak belirtilebilir. Kokunun subjektif değerlendirilmesi, objektif testlerle koreledir [243-245] ve koku kaybı genellikle ARS ile ilişkilidir.

3.3.2.1.4.4. Tek tek semptomlar: Fasiyal ağrı ve basınç

Fasiyal ağrı ve basınç genellikle ARS'de görülür, ancak geçici olarak kendi kendini sınırlayan viral ÜSYE'de de bulunur. Fasiyal veya dental ağrı, özellikle unilateral olduğunda, bakteriyel enfeksiyondan şüphelenilen hastalarda, maksiller antral aspirasyon [236] ve paranazal sinüs filmleri [237] ile konfirme edildiğinde, sıvı retansiyonu ile birlikte olan akut maksiller sinüzitin bir öngörücüsü olarak bulunmuştur. Öne eğilmekle ağrı ve maksiller diş ağrısı, özellikle unilateral olduğunda, sınırlı destekleyici kanıt ile, pratisyen hekimler tarafından ağır hastalık belirtisi ve antibiyotik ihtiyacı olarak değerlendirilmektedir [226]. Maksiller diş ağrısı radyolojik sinüs opasitesi görülme oranını 2,5 kat artırmaktadır [237], ancak bir başka çalışmada lokal unilateral ağrının bakteriyel enfeksiyon için PPV'si sadece %41 olarak bildirilmiştir [236]. Bir başka çalışma, maksiller diş ağrısının, sinüs aspirasyonu veya lavajı ile elde edilen, özellikle *S. pneumoniae* veya *H. influenza*e kaynaklı, pozitif bakteriyolojik kültür ile ilişkili olduğunu rapor etmiştir [246]. Ağrının şiddeti hasta tarafından VAS skorlaması ile veya yok, hafif, orta veya ağır şeklinde derecelendirilebilir.

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

3.3.2.1.5. 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. Klinik olarak ARS tanısı olan, 15 yaş ve üzeri birinci basamakta tedavi gören hastalarda, BT'de herhangi bir sinüste sıvı seviyesi veya total opasite varlığını (sinüzitin altın standardı olarak) tahmin etmede kullanılabilecek semptomlar ve testler için yapılan bir çalışmada, Lindbaek [247] , yüksek oranlı olan ve ARS ile bağımsız olarak ilişkili olan dört faktör rapor etmiştir. Bunlar pürülan rinore, burun boşluğu içinde pürülan sekresyon, artmış ESH (>10) ve "çifte hastalanma"dır (yani hastalığın daha hafif fazı sonrası kötüye gidiş). Bu dört semptom ve bulgunun en az üç tanesinin kombinasyonu, ARS için, 0,81 spesifisite ve 0,66 sensitivite değerleri vermektedir.

Berg [236] , iki veya daha fazla pozitif bulgunun (unilateral predominans gösteren pürülan rinore, unilateral predominans gösteren lokal ağrı, nazal kavitede pü ve bilateral pürülan rinore içerisinden), ABRS için %95 sensitivite ve %77 spesifisite sağladığını göstermiştir. Williams [237], ikiden az semptomun, PPV olarak <%40 ile ABRS'yi ekarte ettirdiğini ve dört veya daha fazla semptomun ABRS (PPV, %81) yönünde tanı koydurucu olduğunu belirtmiştir.

3.3.2.2. Klinik muayene

3.3.2.2.1. Anterior rinoskopi

Anterior rinoskopi tek başına çok sınırlı bir inceleme olmasına rağmen, birinci basamak sağlık hizmetinde ARS şüphesi olan hastalara klinik değerlendirmenin bir parçası olarak uygulanmalıdır. Nazal inflamasyon, mukozal ödem ve pürülan nazal akıntı ve bazen de polipler veya anatomik anomaliler gibi daha önce fark edilemeyen bulguların görülmesini sağlayabilir.

3.3.2.2.2. Vücut ısısı

Özellikle daha ağır semptomlarla beraber olduğunda, >38°C ateş varlığı daha ağır hastalığı ve daha aktif tedavi ihtiyacı olduğunu gösterir. >38°C ateş varlığı sinüs aspirasyonu veya lavajı ile alınan örneklerde özellikle *S. pneumoniae* ve *H .influenzae'nın* üremesinin görüldüğü, pozitif bakteriyolojik kültür varlığı ile anlamlı olarak ilişkilidir [246].

3.3.2.2.3. Sinüslerin inspeksiyon ve palpasyonu

Maksillofasiyal bölgenin inspeksiyon ve palpasyonu, ABRS tanısındaki rolü ortaya koyulmamış olmamalarına rağmen, genellikle daha ağır hastalık [226] ve antibiyotik ihtiyacının göstergesi olarak yorumlanan şişlik ve hassasiyet bulgularını verebilir.

3.3.2.2.4. Nazal endoskopi

Nazal endoskopi, genellikle rutin birinci basamak sağlık hizmetinde bulunmamakta ve araştırma yapıldığında gerekli olabilmesine rağmen, ARS'nin klinik tanısında gerekmemektedir ve aşağıda tartışılmıştır.

3.3.2.3. İleri İncelemeler

3.3.2.3.1. Bakteriyoloji

Mikrobiyolojik incelemeler, araştırmalarda veya atipik veya rekürren hastalıkta anlamlı olmakla birlikte, ARS'nin tanısında rutin pratikte gerekli değildir. Orta meadan endoskopi eşliğinde alınan ve sinüs yıkama ile alınan spesimenler arasında kabul edilebilir bir korelasyon gözlenir [248] ve mikrobiyolojik örnekleme daha ağır, rekürren veya komplike olmuş durumlarda endike olabilir.

3.3.2.3.2. Görüntüleme

ARS'nin tanısında görüntüleme rutin pratikte gerekli değildir, ancak araştırmalarda tanıyı doğrulamak için ihtiyaç duyulabilir ve aşağıda tartışılmaktadır.

3.3.2.3.3. C-reaktif protein (CRP)

CRP, hematojik bir biyobelirteçtir (hasta başı hızlı tahlil kitleri vardır) ve bakteriyel enfeksiyonda artar. Solunum yolu enfeksiyonlarında [247], bakteriyel enfeksiyonu araştırmada yardımcı olarak ve gereksiz antibiyotik kullanımının önlenmesi için uygulanması önerilmektedir. Yakın dönemde yapılan çalışmalarda [249, 250], ARS'de, düşük veya normal CRP'nin, antibiyotik ihtiyacı olmayan veya antibiyotikten fayda görmeyecek, pozitif bakteriyel enfeksiyon olma olasılığı düşük olan hastaları yakalayabildiği ve CRP ile yönlendirilen tedavilerin sonucu etkilememekle beraber antibiyotik kullanımını azalttığı belirtilmiştir. Bu, ön çalışma olarak ilginç kabul edilebilir ve bu testin ARS tanısında ve tedavinin yönlendirilmesinde rutin hâle gelmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Bununla birlikte, CRP seviyeleri BT değişiklikleri ile anlamlı korelasyon gösterir [251] ve artmış CRP sinüs ponksiyonu veya lavajında pozitif bakteriyel kültür görülmesinin öngörücüsüdür [246, 252].

3.3.2.3.4. Prokalsitonin

Prokalsitonin daha ağır bakteriyel enfeksiyonu düşündüren potansiyel bir hematolojik biyobelirteç olarak sunulmuş ve toplumdaki solunum yolu enfeksiyonlarında antibiyotik kullanımına kılavuzluk eden bir araç olarak incelenmiştir [253].

Hasta başında manüel olarak uygulanan, 30 dakika içinde sonuç veren ancak performans sonuçları açısından sınırlamaları olan [254] ve ayrıca laboratuvarda uygulanarak yapılan iki farklı testi bulunmaktadır. Ancak, günümüzde ARS'de biyobelirteç olarak etkinliği hakkında kanıt yoktur.

3.3.2.3.5. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve plazma viskozitesi

ESH ve plazma viskozitesi gibi inflamasyon belirteçleri ARS'de artar, CRP gibi hastalığın şiddetini yansıtabilir ve daha agresif tedavinin gerekliliğini belirtebilir. ESH seviyeleri ARS'deki BT değişiklikleri ile koreledir [251] ve >10 ESH seviyesi BT görüntülemede [252] sinüs sıvı seviyesi veya sinüs opasitesinin öngörücüsüdür. Artmış ESH sinüs ponksiyonu veya lavajında pozitif bakteriyel kültür varlığının öngörücüsüdür [246, 252].

3.3.2.3.6. Nazal Nitrik Oksit (NO)

Bu gaz metabolit, üst ve alt solunum yolunda bulunur ve inflamasyon ve siliyer disfonksiyon varlığı için duyarlı bir indikatördür. Nazal NO ölçümü kolay bir işlemdir, hastanın analizör içine nefes vermesi için kooperasyona ihtiyaç vardır ve hızlı ve kolay şekilde kemiluminesan test ekipmanı kullanılarak yapılır. Ölçüm rutin klinik ortamında yapılabilmektedir ve teknoloji ilerledikçe ve ölçüm aletleri ucuzladıkça nazal NO ölçümü pratik bir klinik araç olacaktır. NO üfleme ölçümünün birinci basamak sağlık hizmetinde astım tanısı ve monitörizasyonunda geçerliliğine dair kanıtlar mevcuttur [255], ancak nazal NO'in rutin kullanımının akılcı olup olmadığı henüz araştırılmamıştır. Çok düşük NO seviyeleri PSD varlığını gösterebilir, ancak aynı zamanda hafif sinüs obstrüksiyonunda da görülebilir [256]. Artmış seviyeleri ostiomeatal kompleksin açık olduğu inflamasyon varlığını belirtebilir. Yakın zamanda yapılmış bir pilot çalışmada [257] , nazal NO seviyelerinin monitörizasyonunun ARS'nin tanı ve tedavisinde faydalı olabileceği belirtilmiştir, ancak ileri araştırmalar gereklidir.

3.3.2.3.7. Diğer araştırmalar

Mukosiliyer fonksiyon, nazal açıklık ve koku gibi nazal hava yolunun detaylı testleri, özel araştırma ortamları dışında ARS tanısında seyrek olarak kullanılmaktadır.

3.3.2.4. Klinik pratikte ARS'nin ayırıcı tanısı

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

3.3.2.4.1. Viral üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE)

Soğuk algınlığının ve kendi kendini sınırlayan viral ÜSYE'nin semptomları post-viral 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 tepe yapar [258] ve çoğu hastanın medikal tedavi ihtiyacı olmaz. Tanı klinik olarak konur ve destekleyici öneriler, semptomatik tedavi ve rahatlatma genelde gereken tek tedavidir.

3.3.2.4.2. Allerjik rinit

AR, sık görülen, erişkin nüfusun %10-20'sini etkileyen küresel bir durumdur [259]. AR, non-enfeksiyöz rinitin en sık nedenidir ve allerjenlere karşı oluşan IgE-aracılı immün yanıt ile ilgilidir ve genellikle oküler semptomlarla beraberdir. Nazal mukoza paranazal sinüslerle devamlı olduğu için, ostiumun konjesyonu, her zaman riniti de içerecek şekilde, sinüzit oluşmasına sebep olabilir, bu yüzden AR, ARS'ye (ve KRS) benzer belirtiler ile birlikte olan allerjik rinosinüzitin bir parçası olabilir. AR semptomları içinde, spontan olarak veya tedavi ile düzelebilen, rinore (pürülan olmayan), burun tıkanıklığı, burun kaşıntısı ve hapşırma bulunmaktadır. AR "intermitan" veya "persistan" olmak üzere ikiye ayrılır. İntermitan rinit, spesifik allerjene maruziyet sonrası aniden oluşabilir ve bu yüzden AR ve ARS arasında tanı karışıklığına sebep olur. Mevsimsel AR polenler veya küfler gibi birçok ev dışı allerjen ile ilişkilidir ve aeroallerjenler veya diğerleri (örn. duyarlanmış bireylerde kedi ve köpek tüyleri) ile ani karşılaşma, semptomların akut başlamasına sebep olmaktadır. AR'da sıklıkla mevsimsel bir patern ile birlikte, benzer maruziyetlere benzer semptom öyküsü vardır. Hava kirliliği ve viral enfeksiyon gibi non-spesifik irritanlar semptomatik AR hastalarında semptomları agreve edebilir ve subklinik nazal inflamasyonu olan asemptomatik hastalarda semptomları başlatabilir.

AR'ın tanısı ve ARS'den ayrımı allerji veya atopi ve hastanın duyarlı olduğu bir allerjene maruziyet (genellikle aeroallerjen) öyküsünün olması ile yapılır. AR'da oküler semptomlar, özellikle ev dışı allerjenlere allerjisi olan hastalarda sıktır, ancak ARS'de değildir. Mukopürülan rinore, ağrı, diğer semptomlar olmadan burun tıkanıklığı ve anozmi AR'da sık değildir. AR'da tanısal testler deride (cilt testleri) veya kanda (spesifik IgE) allerjen-spesifik IgE gösterilmesine dayanır ve özellikle ağır veya persistan sempomları olanlarda tanıyı netleştirmek için uygulanır.

3.3.2.4.3. Orodental hastalık

Orodental hastalığı olan olgular, birinci basamak sağlık hizmetindeki hekimlere tam tanımlanamayan bir baş ağrısı, bazen de ateş ve diş ağrısı şikâyetiyle başvururlar. Rinore, burun akıntısı ve koku bozuklukları gibi ARS ile ilişkili semptomların bulunmaması, bazı vakalarda şüphenin devam etmesine rağmen ARS tanısından uzaklaştırır. Tanıyı netleştirmek için dental muayene ve görüntüleme gerekebilir. ARS, orodental hastalığı olan olgularda daha sık görülebilir ve bu hastalarla benzer semptomları gösterebilir [61].

3.3.2.4.4. Nadir hastalıklar

Birkaç nadir görülen hastalık akut olarak ARS'ye benzer semptomlar gösterebilir.

3.3.2.4.4.1. İntrakraniyal sepsis

İntrakraniyal sepsis seyrek görülür ancak pratisyen hekimlerin komplike olmuş ve ağır hastalık açısından uyanık olmaları ve olası tanı durumunda hastayı sevk etmeleri gereklidir. Periorbital ödem, yer değiştirmiş göz küresi, diplopi, oftalmopleji, azalmış görme netliği, ağır unilateral veya bilateral baş ağrısı, frontal baş ağrısı, fokal nörolojik belirtiler veya meninjizm gibi semptomlar intrakraniyal sepsis varlığını veya başka bir tanıyı düşündürür ve acil tanı ve tedavi gerektirir (Tablo 3.3.1'e bakınız).

3.3.2.4.4.2. 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 4'te tartışılmıştır. Diğer nazal semptomlar olmadan bilateral basınç hissi, gerilim tipi baş ağrıları ve mid-fasiyal segmental ağrıya bağlı gelişebilir.

3.3.2.4.4.3. Vaskülit

Wegener granülomatozis ve Churg-Strauss sendromu veya sarkoidoz gibi, otoimmün vaskülitler burun ve paranazal sinüslerde tutulum gösterebilir veya bazı durumlarda akut olarak ortaya çıkabilir. Diğer düşündüren semptomların varlığı ve atipik klinik gidiş klinisyeni alternatif tanılar açısından uyarmalıdır.

3.3.2.4.4.4. Akut invaziv fungal rinosinüzit

İmmünsüprese hastalarda ve diyabetiklerde (kontrol edilmemiş), akut invaziv fungal rinosinüzitler ARS'ye benzer şekilde, ancak ağır ve hızlı ilerleyici semptomlarla birlikte ortaya çıkabilir [260, 261]. Bu tanıdan şüphelenildiğinde, tanıdaki gecikme prognozu kötüleştirdiği için daha agresif tanısal yaklaşım gereklidir.

3.3.2.4.4.5. BOS sızıntısı

Unilateral su gibi rinore seyrektir ve beyin omurilik sıvısı sızıntısı şüphesini uyandırmalıdır [262].

3.3.3. ARS komplikasyonlarının uyarıcı bulguları

ARS'nin septik komplikasyonları, tıbbi acildir ve pratisyenler tarafından hızla tanınıp ileri değerlendirme için hızlıca ikinci basamak sağlık hizmetine sevkin uygulanmasını gerektirir (Tablo 3.3.1).

Gözlemsel araştırmalar bu komplikasyonların seyrek, ancak hastalığın erken safhasında görüldüğünü ve birinci basamak sağlık hizmeti aşamasında antibiyotik kullanılıp kullanılmamasının sonuçları etkilemediği gösterilmiştir [232, 234].

Tablo 3.3.1. ARS'de derhal sevk/hastaneye yatışı gerektirecek komplikasyonlar açısından uyarıcı semptomlar..

Periorbital ödem/eritem
Göz küresinin yer değişmesi
Çift görme
Oftalmopleji
Azalmış görme keskinliği
Şiddetli unilateral veya bilateral frontal baş ağrısı
Frontal şişlik
Menenjit belirtileri
Nörolojik belirtiler
Azalmış bilinç

ARS'nin septik komplikasyonları nadirdir, ancak erken tanınması hayati öneme sahiptir. Hastalığın erken evresinde gelişirler ve birinci basamak sağlık hizmetinde çalışan klinisyenlerin ateş, sistemik hastalık, periorbital ödem ve azalmış görüş gibi tehlike belirti ve bulguları açısından uyanık olmaları gereklidir

3.3.4. Uzman sağlık hizmetinde ileri tanı

Komplike olmamış ARS genellikle birinci basamak sağlık hizmetindeki hekimler tarafından görülüyor olmasına rağmen, bazı sağlık sistemlerinde hastalar akut olarak uzmana başvurabilmekte veya uzman değerlendirmesi için daha erken sevk edilebilmektedir, bu uzmanlar özellikle rinologlar veya KBB uzmanlarıdır. Genellikle, tanı yukarıda belirtilen kriterler kullanılarak klinik olarak yapılabilir, ancak bazen daha detaylı tanısal araştırmalar uygulanabilir. Tablo 3.1.1'de belirtilen semptomlardan herhangi birinin varlığında hızla sevk ve/veya hastaneye yatış gereklidir.

3.3.4.1. Nazal endoskopi

Nazal endoskopi burun ve sinüs anatomisini görmek ve biyopsi ve mikrobiyolojik örnekler almak için kullanılabilir. Birçok mikrobiyolojik çalışma [263-267] (kanıt düzeyi IIb), endoskopik kontrol ile orta meadan alınan spesimenler ile direkt ponksiyon arasında, hem patojenlerin hem de tedaviye duyarlılık ölçümlerinin olası mikrobiyolojik konfirmasyonları açısından anlamlı korelasyon olduğunu göstermiştir (Tablo 3.2.2). Bir meta-analiz, akut maksiller sinüs enfeksiyonunda endoskopik orta mea kültürünün maksiller sinüs ponksiyonu ile kıyaslandığında, en düşük güvenilirlik düzeyi %81,3 olmak üzere, %87 doğruluk oranına sahip olduğunu göstermiştir [248]. ARS'nin klinik veya radyolojik kanıtı olan hastaların çoğunda pozitif bakteriyel mikrobiyoloji bulunmamasından dolayı bazı otoriteler, akut bakteriyel rinosinüzit tanısının her zaman endoskopi ve kültür ile doğrulanmasını önermektedirler [268]; bu kılavuz, "akut post-viral rinosinüzit" terimini savunduğundan ve ilk

Tablo 3.3.2. Rinosinüzitlerde bakteriyoloji. Maksiller sinüs ve orta meatus arasında korelasyon.

Yazar, yıl, kaynak	Örnek sayısı	Rinosinüzit çeşidi	Teknik	Uyum
Joniau 2005[267]	26	ARS	Endoskopik sürüntü (MM) ile maksiller sinüs ponksiyonu	%88,5
Casiano 2001[266]	29	ARS (Yoğun bakım)	Endoskopik doku kültürü (MM) ile maksiller sinüs ponksiyonu	%60,0
Talbot 2001[271]	46	ARS	Endoskopik sürüntü (MM) ile maksiller sinüs ponksiyonu	%90,6
Vogan 2000[265]	16	ARS	Endoskopik sürüntü (MM) ile maksiller sinüs ponksiyonu	%93,0
Gold ve Tami 1997[264]	21	KRS	Endoskopik sürüntü (MM) ile ESC'de maksiller sinüs aspirasyonu	%85.7
Klossek 1996[263]	65	KRS	Endoskopik sürüntü (MM) ile ESC'de maksiller sinüs aspirasyonu	%73,8

ARS: Akut rinosinüzit; KRS:Kronik rinosinüzit;
MM: Orta mea; ESC: Endoskopik sinüs cerrahisi.

basamak tedavide antibakteriyel tedaviden çok antiinflamatuar tedaviden yana olduğundan, bu önerinin özellikle endoskopiye ulaşmanın zor olduğu ortamlar için ne kadar geçerli olduğu tartışmalıdır. Nazal endoskopinin, fazladan bir bilgi sağlamıyor olmasına rağmen, çocukları da içerecek şekilde tüm yaş gruplarında uygulanması mümkündür [269, 270].

3.3.4.2. Görüntüleme

ARS'nin tanısında birçok farklı görüntüleme yöntemleri bulunmaktadır.

3.3.4.2.1. BT tarama

BT, patolojinin yaygınlığının ve anatominin belirlenmesi için seçilecek görüntüleme yöntemidir. Ancak, unilateral belirti ve bulguların veya diğer kötü bulguların varlığı dışında, durumun tanısında ilk basamak olarak görülmemelidir, ancak medikal tedavinin başarısızlığı durumunda hikâye ve endoskopik muayeneye ek olarak kullanılabilir. BT, immün yetmezliği olan hastalarda çok ağır durumlarda komplikasyon şüphesi varlığında düşünülebilir. Yakın dönemde yapılmış olan bir çalışma, rutin ARS'de BT taramasının çok az yararlı ek bilgi sağladığını göstermiştir [251]. Kompleks sinonazal anatominin ortaya konması, en az inflamatuar değişikliklerin doğrulanması kadar önemsizdir [272-274]. Önemli etnik ve bireysel farklılıklar bulunabilir [275]. Birçok protokol tanımlanmıştır ve tanıyı koyabilecek daha düşük dozların belirlenmesine odaklanılmaktadır [276]. "Normal" popülasyonun beşte birine yakınında insidental anormallikler rapor edilmiş olmasına rağmen [277], yeni veriler normal bireylerde beklenmeyen anormal sinüs BT'leri olmaması gerektiğini öne sürmektedir [278]. Direkt grafilerin teknik olarak zor olduğu çocuklarda, sinüs taramaları teknik olarak uygulanabilir ve tercih edilebilir bir tekniktir ve sadece komplikasyonlardan şüphelenildiğinde veya tedaviye yanıtın olmadığı durumlarda endikedir [279].

3.3.4.2.2. Direkt sinüs grafileri ve transillüminasyon

Direkt sinüs grafilerinin, yanlış pozitif ve negatif sonuçların sayıları nedeniyle, rinosinüzit tanısında duyarlılıkları azdır ve faydaları sınırlıdır [280-282]. Yine de, araştırma çalışmalarında ARS'nin kanıtlanmasında faydalı olabilir. Transillüminasyon 1970'li yıllarda, sinüs patolojileri için kullanılabilecek ucuz ve etkin bir tarama modalitesi olarak tanımlanmıştır [283]. Spesifitesinin ve sensitivitesinin az oluşu, tekniği rinosinüzit tanısı için güvenilmez yapmaktadır [284].

3.3.4.2.3. Ultrason

Sinüs ultrasonu, ARS'nin tanısı için, yanlış pozitif ve negatif sonuçlarının sayısı nedeniyle, sınırlı yarar sağlar ve insensitiftir. Ancak, deneyimli ellerde ARS'nin tanısında, radyografi ile kıyaslanabilen sonuçları vardır ve bu yüzden bazı durumlarda faydalı bir tetkiktir [285-287].

3.3.5. Özel durumlarda ARS tanısı

3.3.5.1. Araştırma için tanı

Araştırma ortamlarında daha resmi tanı gerekebilir. Bu durumlarda, tanının çalışmanın protokolünde belirlendiği şekilde doğrulanması için, semptomların, görüntüleme ve muayene bulgularının 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.

3.3.5.2. Yoğun bakım ünitesinde tanı

ARS, yoğun bakım ünitesinde sıktır (nazogastrik tüpler, mekanik ventilasyon, defans mekanizmalarında yetersizlik ve uzamış yatar pozisyon gibi risk faktörleri nedeniyle) ve kötü prognoz ile ilişkilidir. Sepsis birden fazla sinüsü içerebilir [288]. Sonuç olarak, tanıyı koymak ve tedaviyi yönlendirmek için daha agresif tanısal işlemler uygun olabilir. BT tanıyı doğrulayabilir [289] ve sinüs ponksiyonu

deneyimli ellerde güvenlidir ve tanıyı desteklemek ve tedaviyi yönlendirmek için önemli mikrobiyolojik bilgi sağlayabilir [288].

3.3.5.3. İmmünsüprese hastalarda tanı

İmmünsüprese hastalar, ARS komplikasyonlarına daha fazla hassastır ve daha fazla agresif tanısal yaklaşım gereklidir. Akut invaziv fungal rinosinüzit [290] , yüksek mortalite ve morbiditesi olan ciddi bir hastalıktır ve hızlı tanı ve endoskopik veya açık cerrahi ile tedaviyi gerektirir. Tanı histopatolojik olarak konur, bu yüzden, eğer şüphe devam ediyor ise açık biyopsi ile birlikte, erken endoskopik değerlendirme endikedir [260, 261].

3.3.6. Rekürren ARS

KRS ve rekürren ARS arasında ayrım yapılması zor olabilir, ancak semptom ve bulguların ataklar arasında tam rezolüsyonu ile yapılır. Bazı hastalar rekürren ARS atakları geçirir ve farklı fenotipler ortaya koyabilirler [192]. Bu hastalar, allerji ve anatomik anomaliler [60] gibi altta yatan risk faktörleri açısından, görüntüleme veya endoskopik değerlendirme ile incelenmelidir. Bu hastalarda nadiren gizli immün yetmezlik olabilir, ancak rutin taramanın kazancı azdır [292].

3.4. ARS'nin tedavisi

Özet

ARS'nin kanıta-dayalı tedavisinin kullanıma sunulmasının, hekimlerin ARS'li hastayı tedavi etmesine önemli bir etkisi vardır. Birçok klinik çalışmada net olarak kanıtlanmıştır ki, ARS çoğu vakada antibiyotik tedavisi olmadan iyileşmektedir. Semptomatik tedavi ve hastaya güven verme, hafif semptomları olan olgularda ilk tedavi olarak tercih edilmektedir. İntranazal kortikosteroidlerin, monoterapide veya oral antibiyotiklere ek olarak verilen tedavide etkinlikleri gösterilmiştir; ancak, ağır ARS hastalarında, kısa-dönem baş ağrısı, fasiyal ağrı ve diğer akut semptomlar için oral kortikosteroidler kullanılabilir. Antibiyotik tedavisi, yüksek ateş veya ağır (unilateral) fasiyal ağrısı olan hastalar için saklanmalıdır. Başlangıç tedavisi için, olası patojenlere etkili en dar spektrumlu ajan kullanılmalıdır. Bitkisel ürünler ARS tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır, ancak sadece az sayıda çift-kör, plasebo kontrollü (ÇKPK) randomize çalışma etkin olduklarını bildirmiştir. Bu yüzden, ARS tedavisinde bitkisel ürünlerin faydasının daha iyi tasarlanmış ve randomize klinik çalışmalar ile doğrulanması gerekmektedir.

Tablo 3.4.1. Akut rinosinüzit (ARS) tedavisinde kullanılan antibiyotikler için sistemik derleme ve meta-analizlerden kanıtlar.

Yazar, yıl, kaynak	Dâhil olma kriterleri	Çalışma sayısı	Hasta/plasebo sayısı	Sonuç
Falagas ve ark. 2009[298]	RKÇ	12	4,430	Kısa süreli antibiyotik kullanımının uzun süreli tedaviyle kıyaslanabilir etkinliği mevcuttur
Falagas ve ark. 2008[345]	RKÇ	17	2,648	Antibiyotikler bakteriyel hastalık olasılığı daha yüksek olduğu düşünülen dikkatle seçilmiş hastalar için saklanmalıdır
Burton ve ark. 2008[346]	Cochrane kütüphanesi	Yok	Yok	Komplike olmayan ARS olgularında küçük miktarda tedavi etkinliği
Ahovuo-Saloranta ve ark. 2008[297]	RKÇ	5	631	Antibiyotiklerin komplike olmayan ARS hastalarında az miktarda tedavi etkinliği mevcut. Hastaların %80'inde 2 hafta içinde antibiyotiksiz iyileşme
Young ve ark. 2008[295]	RKÇ	9	2,547	Hastalar semptomlarının 7-10 günden uzun sürdüğünü rapor etseler bile, bu antibiyotik kullanımını haklı çıkarmaz
Williams JW Jr ve ark. 2008[299]	RKÇ	49	13,660	Radyolojik olarak ya da aspirasyon yoluyla doğrulanmış akut maksiller sinüzitlerde, güncel kanıtlar sınırlıdır ancak 7 ila 14 gün penisilin kullanımını desteklemektedir
Rosenfeld ve ark. 2007[347]	ÇKPK randomize çalışma	13	Yok	Antimikrobiyal tedavi olsun ya da olmasın ARS hastalarının %70`inden fazlasında 7 günden sonra iyileşme
Arroll B. 2005[348]	Cochrane derlemelerinin gözden geçirilmesi	4	Yok	Akut pürülan rinitler ve akut maksiller sinüzitlerde en azından ağır olmayan olgular dışında, antibiyotik kullanımı zorunlu veya yasaklanmış olmaktan çok ihtiyati olmaktadır
Stalman ve ark. 1997[349]	ÇKPK randomize çalışma	3	Yok	Pratisyen hekimlere başvuran popülasyonda görülen akut maksiller sinüzit olgularındaki antibiyotik kullanımının etkinliği yeterli derecede kanıta dayalı değildir

RKT: Randomize kontrollü çalışma, ÇKPK: Çift-kör, plasebo-kontrollü.

3.4.1. Giriş

ARS, hem birinci basamak sağlık hizmetinde hem de uzmanlaşmış kliniklerde ve pratisyen hekimler (PH), KBB uzmanları ve pediatristler tarafından tedavi edilen, sık görülen bir hastalıktır. Bu yüzden, PH'ler ve sıklıkla ARS tedavisi veren farklı uzmanlar arasında ARS tedavisi ile ilgili olarak fikir birliği olması çok önemlidir. Ancak, ARS tedavisinde bilimsel kanıt için çalışmaları incelediğimizde (hangi ilaç incelenirse incelensin), çoğunun soğuk algınlığı ve post-viral veya bakteriyel ARS hastalarından oluşan karışık bir popülasyonu sundukları unutulmamalıdır [yani ARS'de kortikosteroid ve antibiyotikler, Williamson IG 2007 [312]].

ARS çoğu vakada antibiyotik tedavisi olmadan düzelmektedir. Semptomatik tedavi ve hastaya güven vermek, hafif semptomları olan hastalarda ilk tedavi olarak tercih edilmektedir

ARS'nin hastaların çoğunda antibiyotik kullanılmadan iyileştiği makalelerde ve meta-analizlerde net olarak ortaya konmuştur [8, 293-295]. Semptomatik tedavi ve hastaya güven verme, hafif semptomları olan hastalarda ilk tedavi olarak tercih edilmektedir. Antibiyotik tedavisi yüksek ateş veya ağır (unilateral) fasiyal ağrısı olan hastalar için saklanmalıdır. Başlangıç tedavisi için, geniş spektrumlu ajanlardan çok, olası patojenlere (*S. pneumoniae* ve *H. influenzae*) etkili en dar spektrumlu ajan kullanılmalıdır [293].

3.4.2. ARS'nin antibiyotikler ile tedavisi

ABD'deki "Ulusal Gezici Tıp Hizmeti Araştırması (NAMCS)"ndan alınan verilere göre, rinosinüzit en sık antibiyotik reçete edilen beşinci tanıdır. Randomize, kontrollü çalışmaların çoğunda hafif, orta veya komplike olmamış ARS'de antibiyotik kullanımının faydalı olmadığı gösterilmiş olmasına ve neredeyse hiçbir klinik kılavuzda önerilmemesine rağmen [8, 293-296], 2002'de rinosinüzit, tüm pediatrik ve erişkin antibiyotik reçetelerinin sırasıyla %9 ve %21'ini oluşturmaktaydı [296] (Tablo 3.4.1). Yakın dönemde Asya'da yapılmış olan çok uluslu bir çalışma, antibiyotiğin aşırı kullanımının PH, KBB uzmanları ve pediatristler arasında hâlen önemli bir problem oluşturduğunu göstermiştir [9].

Yakın dönemde yapılan bir Cochrane çalışması, erişkinlerde akut maksiller sinüzitte antibiyotikler ile plaseboyu veya farklı gruplardan antibiyotikleri kıyaslamıştır [297]. Bu derlemeye, altı adet plasebo-kontrollü çalışma ve 53 adet farklı grup antibiyotiği veya farklı dozları kıyaslayan çalışma olmak üzere, toplam 59 çalışma dâhil edilmiştir. Bu çalışmalardan 631 hastayı içeren 5 tanesi, antibiyotikler ile plaseboyu kıyaslamış ve klinik başarısızlığı iyileşmeme veya 7-15 günlük takipte düzelme görülmemesi olarak tanımlamışlardır. Bu çalışmalar, 0,66 toplanmış risk faktörü (PR) değeri ile antibiyotiklerle plasebo arasında az miktarda istatistiksel farklılık tespit etmişlerdir (%95 güven aralığı (GA) 0,44 ile 0,98). Bununla birlikte, sonucun klinik önemi, tam tedavi veya iyileşme oranları hem plasebo grubunda (%80) hem de antibiyotik grubunda (%90) yüksek olacak şekilde eşit bulunmuştur.

Klinik başarısızlığın tam iyileşme olmaması olarak tanımlandığı altı çalışma dikkate alındığında, 7-15 günlük takipte, antibiyotikler toplanmış PR değeri 0,74 olacak şekilde plaseboya kıyasla anlamlı farklılık göstermektedir (%95 GA 0,65 ten 0,84'e kadar). Hiçbir antibiyotik bir diğerine üstün değildi. Bu çalışma, antibiyotiklerin, yedi günden uzun süredir semptomu olan, birinci basamakta tedavi edilen, komplike olmamış ARS hastalarında küçük bir tedavi etkisi gösterdiklerini ortaya koymuştur. Antibiyotik verilmeden tedavi edilen hastaların %80'i iki hafta içinde iyileşmektedir. Hekimlerin, antibiyotik kullanımının, küçük faydası ile bireysel ve toplumsal düzeydeki olası yan etkilerini tartmaları gereklidir [297].

ARS için antibiyotiklerin bakteriyel hastalık olasılığı olan olgular için saklanması gerekmesine rağmen, kesin klinik tanıya ulaşmak genellikle zordur. Kısa süreli antibiyotik tedavisinin, ARS için daha uzun süreli tedaviyle karşılaştırılabilir etkinliği vardır. Özellikle ağır hastalığı ve komplike faktörleri olmayan hastalarda kısaltılmış tedavi, daha az yan etki, daha iyi uyum, daha düşük direnç oranları ve daha düşük maliyet oluşmasını sağlayabilir [298].

Eski bir Cochrane çalışmasında [299], yazarlar ARS'de antibiyotiklerin endike olup olmadığını ve eğer endike ise hangi antibiyotik gruplarının daha etkili olduklarını araştırmışlardır. Primer araştırılanlar şunlardır: a) klinik kür ve b) klinik kür ve iyileşme. İkincil bakılanlar ise radyolojik düzelme, relaps hızları ve yan etki nedeniyle tedavinin kesilmesidir.

13.660 katılımcı içeren toplam 49 çalışma, akut maksiller sinüzit için antibiyotik kullanımı açısından incelenmiştir. Kontrollere kıyasla (beş çalışma), penisilin klinik kürleri iyileştirmiştir [rölatif risk (RR) 1,72; %95 GA 1,00-29,6]. Amoksisilin ile tedavi kür oranlarını anlamlı olarak iyileştirmemiştir (RR 2,06; %95 GA 0,65-6,53) ancak çalışmalar arasında anlamlı değişkenlikler mevcuttur. Radyolojik bulgular antibiyotik tedavisi ile iyileşme göstermiştir. Antibiyotik grupları arasında kıyaslamalar yapıldığında (10 çalışma), yeni non-penisilinler (sefalosporinler, makrolidler, minosiklin) ile penisilinler (amoksisilin, penisilin V) (RR kür için 1,07; %95 GA 0,99-1,17) ve non-penisilinler ile amoksisilin-klavulanat (RR kür için 1,03; %95 GA 0,96-1,11) arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Amoksisilin-klavulanat ile kıyaslandığında (17 çalışma), yan etkilere bağlı ilaç kesilmesi sefalosporin türevi antibiyotikler için anlamlı olarak düşük seviyelerdeydi (RR 0,47; %95 GA 0,30-0,73). Başarılı tedavi sonrası bir ay

içinde relaps oranları %7,7 idi. Yazarlar, radyolojik olarak ve aspirasyon ile doğrulanmış akut maksiller sinüzit için şimdiki kanıtların, sınırlı olmakla birlikte, 7-14 süre ile penisilin veya amoksisilin kullanımını desteklediklerini belirtmişlerdir. Klinisyenler, antibiyotik tedavisinin orta derecedeki faydaları ile olası yan etkilerini tartmalıdırlar [299].

Antibiyotik tedavisi özellikle yüksek ateşi veya ağır (unilateral) fasiyal ağrısı ve ağır ARS'si olan hastalar için saklanmalıdır. Klinisyenler, antibiyotik tedavisinin orta derecedeki faydaları ile olası yan etkilerini tartmalıdırlar

Antibiyotiklerin tedavilerin doz ve süre, etkinlik ve yan-etki açısından kıyaslaması, üç tabloda özetlenmiştir. Toplamda 42 çalışmanın incelendiği tablolarda, prospektif, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü olanlar (n=9, Tablo 3.4.2) veya antibiyotikler arası kıyaslamanın yapıldığı (n=25, Tablo 3.4.3) veya farklı dozların (n=5) veya tedavi sürelerinin (n=3) kıyaslandığı çalışmalar (Tablo 3.4.4) listelenmektedir. Genelde, özellikle ağır hastalığı veya komplike faktörleri olmayan hastalarda verilen kısa süreli bir tedavi, daha az yan etkiye sebep olabilir, daha iyi hasta uyumu sağlayabilir, daha düşük direnç gelişimine yol açabilir veya daha düşük maliyet sağlayabilir [298].

Tablo 3.4.2. Akut rinosinüzit (ARS) tedavisinde kullanılan "kısa dönem" antibiyotiklerin plasebo ile karşılaştırıldığı çalışmalar. Sadece prospektif, çift-kör, randomize ve plasebo-kontrollü tasarlanmış çalışmalar (Ib) seçilmiştir.

Yazar, yıl, kaynak	İlaç	Doz/Süre	Hasta sayısı	Etkiler Sonuçlar	 %	Yan etkiler %	Kanıt düzeyi
Hadley 2010 [350]	Moksifloksasin Plasebo	5 gün	73 45	Klinik başarı oranları	78,1 66,7	38,2 40,7	Ib
Wald 2009 [351]	Amoksisilin/ potasyum klavulanat Plasebo	90 mg/kg + 6,4 mg/kg 14 gün	28 28	Kür	50 14		Ib
Kristo 2005 [352]	Sefuroksim aksetil	125 mg BD/10 gün		Tam kür, uzamış semptom/ komplikasyonların yokluğu	Fark %6		Ib
Bucher 2003 [353]	Amoksisilin/ klavulanik asit Plasebo	875/125 mg BD/6 gün 6 gün	252	Kür süresi, aktivite kısıtlaması olan gün sayısı, yan etki sıklığı	Düzeltilmiş risk oranı = 0,99		Ib
Varonen 2003 [354]	Antibiyotikler (amoksisilin, doksisiklin veya penisilin V) Plasebo	750 mg, 100 mg, 1500 mg BD/7 gün BD/7 gün	146	Tedavi kontrol vizitlerindeki klinik kür oranları	80 66		Ib
Hansen 2000 [355]	Penisilin V Plasebo		133	Ağrı skoru, hastalık skoru, CRP/ESH	71 37		Ib
Stalman 1997 [349]	Doksisiklin Plasebo			Yüz ağrısının kaybolması ve günlük aktivitelere dönüş	düzeltilmiş risk oranı 17,1, 1,31	%17	Ib
Lindbaek 1996 [356]	Penisilin V ve amoksisilin Plasebo		83 44	Subjektif durum, klinik şiddet skorundaki değişiklik	86 57		Ib
Wald 1986 [357]	Amoksisilin Amoksisilin/ klavulanat potasyum Plasebo		30 28 35	3 ve 10. günlerde klinik değerlendirme	67 64 43		Ib

BD: Günde iki defa; CRP: C-reaktif protein; ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı.

Tablo 3.4.3. Akut rinosinüzit (ARS) tedavisinde kullanılan "kısa dönem" antibiyotiklerin diğer antibiyotikler ile karşılaştırıldığı çalışmalar. Sadece prospektif, çift-kör, randomize ve plasebo-kontrollü tasarlanmış çalışmalar (Ib) seçilmiştir.

Yazar, yıl, kaynak	İlaç	Doz/Süre	Hasta sayısı	Etkiler		Yan etkiler %	Kanıt düzeyi
				Sonuçlar	%		
Marple ve ark. 2007 [358]	Azitromisin ER	Tek doz 2 g	270	3 ya da daha fazla rinosinüzit semptomunun rezolüsyonu	32,6	23,3	Ib
	Levofloksasin	500 mg QD/10 gün	261		23,4	15,3	
Upchurch ve ark. 2006 [359]	Faropenem medoksomil	300 mg BD/10 gün	861	Klinik yanıt	81,8	Benzer	Ib
	Sefuroksim aksetil	250 mg BD/10 gün			74,5		
Tellier ve ark. 2005 [360]	Telitromisin	800 mg OD/5 gün		Klinik kür ve bakteriyolojik eradikasyon oranları	80,9	Benzer, çoğunlukla GİS	Ib
	Amoksisilin - klavulanat	500/125 mg TDS/10 gün			77,4		
	Sefuroksim aksetil	250 mg BD/10 gün					
Murray ve ark. 2005 [361]	Azitromisin mikrosfer	Tek doz 2 g	256	Tedavi kontrol vizitlerindeki klinik kür oranları	94,5		Ib
	Levofloksasin	500 mg OD/10 gün	251		92,8		
Henry ve ark. 2004 [362]	Sefdinir	600 mg OD/10 gün	123	Tedavi vizitindeki klinik ve radyolojik cevap	83	8	Ib
	Levofloksasin	500 mg OD/10 gün	118		86	1	
Gehanno ve ark. 2004 [363]	Pristinamisin	1g BD/4 gün	220	Klinik kür oranları	91,4		Ib
	Sefuroksim aksetil	250 mg BD/5 gün	214		91,1		
Ferguson ve ark. 2004 [364]	Telitromisin	800 mg OD/5gün	349	Tedavi vizitindeki klinik kür oranları	87,4		Ib
	Moksifloksasin	400 mg OD/10 gün			86,9		
Buchanan ve ark. 2003 [365]	Telitromisin	800 mg OD/5 gün	593	Tedavi vizitindeki klinik kür oranları	85,2		Ib
	Sefuroksim aksetil	250 BD/10 gün			82		
Luterman ve ark. 2003 [366]	Telitromisin	800 mg OD 5 gün	434	Tedavi vizitindeki klinik kür oranları	~75	Benzer sıklık, GİS	Ib
	Telitromisin	800 mg OD/10 gün			~75		
	Amoksisilin klavulanik asit	500/125 mg TDS/10 gün			~75		
Henry ve ark. 2003 [367]	Azitromisin	500 mg OD/3 gün	312	Yok	88,8	Azitromisin, amoksisilin klavulanik asite göre daha iyi tolere edildi	Ib
	Azitromisin	500 mg OD/6 gün	311	Yok	89,3		
	Amoksisilin klavulanik asit	500/125 mg TDS/10 gün	313	Yok	84,9		
Siegert ve ark. 2003 [368]	Faropenem daloksat	300 mg BD/7 gün	452	Tedavi vizitindeki klinik kür oranları	89	2,2 (diyare)	Ib
	Sefuroksim aksetil	250 mg BD/7 gün			88,4	2,9	
Klossek ve ark. 2003 [369]	Moksifloksasin	400 mg OD/7 gün	452	Tedavi vizitindeki klinik kür oranları	96,9	16,9	Ib
	Trovafloksasin	200 mg OD/10 gün			92,1	22,3	
Siegert ve ark. 2000 [370]	Moksifloksasin	400 mg OD/10 gün	242	Tedavi vizitindeki klinik kür oranları	96,7	5,7	Ib
	Sefuroksim aksetil	250 mg BD/10gün	251		90,7	4,4	
Burke ve ark. 1999 [371]	Moksifloksasin	400 mg OD/10 gün	223	Tedavi vizitindeki klinik kür oranları	90	37	Ib
	Sefuroksim aksetil	250 mg BD/10gün	234		89	26	

Yazar, yıl, kaynak	İlaç	Doz/Süre	Hasta sayısı	Etkiler Sonuçlar	 %	Yan etkiler %	Kanıt düzeyi
Henry ve ark. 1999 [373]	Sefuroksim aksetil	250 mg BD/10 gün	132	Tedavi vizitindeki klinik kür oranları	Eşit	29	Ib
	Amoksisilin/klavulanik asit	500/125 mg TDS/10 gün	131			17	
Clifford ve ark. 1999 [374]	Siprofloksasin	500 mg BD/10 gün, plasebo 4 gün	236	Tedavi sonrası 6-10. günlerdeki	84		Ib
	Klaritromisin	500 BD, 14 gün	221	klinik başarı oranları	91		
Henry ve ark. 1999 [375]	Sparfloksasin	1.günde 400 mg, 200 mg OD 9 gün	252	Tedavi sonrası 6-10. günlerdeki	83,1	59,7	Ib
	Klaritromisin	500 BD, 14 gün	252	klinik başarı oranları	83,4	48,4	
Lasko ve ark. 1998 [372]	Levofloksasin	500 mg OD/10-14 gün	117	Tedavi vizitindeki klinik kür oranları	93,9	22,5	Ib
	Klaritromisin	500 mg BD/10-14 gün	221		93,5	39,3	
Hayle ve ark. 1996 [376]	Azitromisin	500 mg OD/3 gün	221	Tedavi sonundaki klinik başarı (D25)	79	33	Ib
	Fenoksimetil penisilin	1,3 g TDS 10 gün	217		76	40,1	
Gehanno ve ark. 1996 [377]	Sparfloksasin	1 gün 400 mg sonrasında, 200 mg OD/5 gün	193	Klinik semptomlar ve bakteriyolojik veya	82,6	2,6	Ib
	Seruroksim aksetil	250 mg BD/8 gün	189	radyolojik veriler	83,2	3,8	
Von Sydow ve ark. 1995 [378]	Sefpodoksim proksetil		117		96	20	Ib
	Amoksisilin		113		91	16	
Kohler ve ark. 1995 [379]	Sefkanel daloksat	300 mg/BD 10 gün	229	Klinik kür veya iyiye gidiş	83,3	15,7	Ib
	Sefaklor	250 mg TDS/10 gün	119		89,3	13,4	
Bilinmeyen yazar, 1993 [380]	Lorakarbef	400 mg BD/10 gün					
	Doksisiklin	İlk doz 200 mg,	168	Klinik kür veya iyiye gidiş	98,2	11,7	Ib
		100 mg OD/10 gün	164		92,2	10,6	
Husfeldt ve ark. 1993 [381]	Ofloksazin	400 mg OD/7-14 gün	136	Klinik kür	94,9	11,6	Ib
	Eritromisin	500 mg BD/7-14 gün	144		94,4	19,5	
Scheld ve ark. 1986 [382]	Siklasilin	500 mg TDS 10 gün	26	Klinik kür	91	Seyrek ve benzer	Ib
	Amoksisilin	500 mg TDS 10 gün	27		91		
	Bakampisilin	1200 mg BD	22		86,3		

OD: Günde tek doz; BD: Günde iki defa; TDS; günde 3 defa.

Avrupa'nın bazı ülkelerinde gereğinden fazla antibiyotik kullanımının [300, 301], Avrupa'daki antimikrobiyal direnç prevalansını direkt olarak arttırdığı rapor edilmiştir [302, 303].

Bu tür veriler Asya'da hâlen bulunmamasına rağmen, yakın zamanda yapılan bir araştırma, hafif ARS'de (soğuk algınlığı) bile pratisyenlerin %87'si, KBB uzmanlarının %83,9'u ve pediatristlerin %70'i tarafından hâlâ medikal tedavi önerildiğini göstermiştir [9]. En çok reçete edilen ilk üç ilaç antihistaminikler (%39,2), nazal dekonjestanlar (%33,6) ve antibiyotiklerdir (%29,5). Antibiyotik kullanımı ilk basamak tedavi olarak orta (%45,9) ve ağır (%60,3) şiddetteki ARS'de daha fazla sıklıkla kullanılmaktadır. Hatta daha önemlisi, katılımcıların %13,6'sının hafif ARS için bile ikiden fazla antibiyotik kombinasyonu kullanıyor olmalarıdır.

Dikkatsiz antibiyotik kullanımının ürünü olan dirençli mikroorganizmalar tarafından oluşturulan küresel tehdit, uluslararası bir sağlık sorunu olmuştur. Bu yüzden, başlangıç tedavisi olarak, olası patojenlere (*S. pneumoniae* ve *H. influenzae*) etkili en dar-spektrumlu ajan kullanılmalıdır [293].

Tablo 3.4.4. Akut rinosinüzit (ARS) tedavisinde kullanılan "kısa-sürelii" antibiyotikler üzerine, farklı süre ve dozları kıyaslayan çalışmalar. Sadece prospektif, randomize, çift-kör (Ib) çalışmalar seçildi.

Yazar, yıl, kaynak	İlaç	Doz/Süre	Hasta sayıları	Etkiler		Yan etkiler	Kanıt düzeyi
				Sonuçlar	%		
Poole ve ark.	Levofloksasin	750 mg/5 gün	152	Klinik başarı	91,4	Benzer	Ib
2006 [383]	Levofloksasin	500 mg/10 gün	149		88,6		
Gehanno ve ark.	Sefotiam heksetil	200 mg BD/5 gün	1018	Klinik kür oranları	85,5	Benzer, 3,36	Ib
2004 [384]	Sefotiam heksetil	200 mg BD/10 gün			85,3		
Ferguson ve ark.	Gemifloksasin	320 mg OD/5 gün	218	Kür testi vizitinde	Fark=	İyi tolere edildi	Ib
2002 [385]	Gemifloksasin	320 mg OD/7 gün	203	klinik kür	%0,44		
Roos ve ark.	Telitromisin	800 mg OD/5 gün	123	Kür testi vizitinde	91,1	İyi tolere edildi	Ib
2002 [386]	Telitromisin	800 mg OD/10 gün	133	klinik kür	91,0		
Murray ve ark.	Klaritromisin ER		122	Kür testi vizitinde	85	1	Ib
2000 [387]	Klaritromisin IR		123	klinik kür	79	7	
Seggev ve ark.	Amoksisilin/	875/125 mg	134	Tedavinin sonunda	93	Benzer	Ib
1998 [388]	klavulanat potasyum	12 saatte/14 gün		klinik başarı			
	Amoksisilin/	500/125 mg			88		
	klavulanat potasyum	8 saate/14 gün					
Zeckel ve ark.	Lorakarbef	200 mg BD/10 gün	106	Kabul edilebilir	81,1	Benzer	Ib
1995 [389]	Lorakarbef	400 mg BD/10 gün	103	klinik yanıt	81,6		
Sorri ve ark.	Bakampisilin	400 mg TDS	25	Klinik değerlendirme	92		Ib
1981 [390]	Bakampisilin	1200 mg BD	22		86,3		

OD: günde bir kez; BD: günde iki kez; TDS: Günde üç kez.

3.4.3. İntranazal kortikosteroidler ile tedavi

3.4.3.1. İntranazal kortikosteroidler ile tedavi

EP^{3}OS 2007 rehberinde, intranazal kortikosteroidler hem orta (monoterapi) hem de ağır (oral antibiyotikler ile) ARS tedavisinde önerilmiştir.

İntranazal kortikosteroidler hem orta (monoterapi) hem de ağır (oral antibiyotikler ile) ARS tedavisinde önerilmektedir.

ARS'de kortikosteroidler üzerine yapılan çoğu çalışma antibiyotiklere ek tedavi olarak kullanıldıklarında etkin olduklarını ortaya koymaktadır (Tablo 3.4.5) [304-309]. Yakın dönemde, topikal steroid tedavisinin monoterapi olarak kullanıldığı ve antibiyotiklerle kıyaslandığı çift-kör, çift-plasebo, plasebo-kontrollü bir çalışma yayımlanmıştır [310]. Bu çalışmada, mometazon furoat (MF) ARS'de kullanılmış ve hem amoksisilin hem de plasebo ile karşılaştırılmıştır. Günde iki kez verilen 200 µg MF semptom skorlarını iyileştirmede plasebo ve amoksisiline göre anlamlı olarak daha üstün bulunmuştur. Günde bir kez verilen MF ise plasebodan üstün bulunmakla birlikte, amoksisiline üstünlük göstermemiştir. Bu, topikal steroidlerin günde iki kez kullanıldıklarında ARS tedavisinde monoterapi olarak etkili olduklarını ve günde iki kez kullanıldıklarında amoksisiline oranla daha etkili olduklarını gösteren ilk çalışmadır. Bu çalışmanın verileri ayrıca benzer tasarıma sahip iki farklı çalıma ile desteklenmiştir (Tablo 3.4.5) [311, 1367]. Bununla birlikte bir başka çalışmada, ne antibiyotikler ne de topikal steroidler tek başına veya kombinasyon olarak bakteriyel ARS'de semptom şiddetinin veya süresinin değişmesinde etkili olmamışlardır [312]. Ancak bu çalışma, soğuk algınlığı kriterlerine uyan fakat ARS'ye uymayan, dört günlük semptomu olan hastaları içermektedir.

Yakın dönemde yapılmış olan bir Cochrane analizinde, toplam 1945 hastalık dört ÇKPK çalışmanın sonuçları, intranazal steroidlerin monoterapi şeklinde veya antibiyotiklere adjuvan olarak kullanımlarını

Tablo 3.4.5. Akut rinosinüzit (ARS)'te nazal kortikosteroidlerle tedavi, monoterapi olarak veya oral antibiyotiklere ek olarak..

Yazar, yıl, kaynak	İlaç	Antibiyotik	Hasta sayısı	Etki	Radyoloji	Kanıt düzeyi
1. Cochrane veri tabanı sistemik derleme						
Zalmanovici 2009 [313]	İntranazal kortikosteroidler	Yok	1,943 (dört çalışma)	İntranazal kortikosteroidlerin daha yüksek dozlarında (mometazon furoat 200 µg'a karşı 400 µg) iyileşme veya semptomların tam düzelmesi üzerinde daha güçlü etki	ARS radyolojik kanıt veya nazal endoskopi ile doğrulandı	Ia
2. Monoterapi						
Keith 2012 [1367]	Flutikazon furoat	Yok	737	Total semptom skoru, nazal konjesyon/tıkanıklık ve postnazal akıntı üzerinde anlamlı etki	Yapılmadı	Ib
Williamson 2007 [312]	Budezonid	Yok	240	Birinci basamakta ne tek başına bir antibiyotik (amoksisilin)ne sadece topikal steroid ne de kombinasyonlarının hiçbiri akut sinüzit tedavisinde etkili değildi	Yapılmadı	Ib
Bachert 2007 [311]	Mometazon furoat	Yok	340	Ortalama total semptom skorunda ve tüm SNOT-20 ögelerinde plaseboya kıyasla anlamlı düzelme	Yapılmadı	Ib
Meltzer 2005 [310]	Mometazon furoat	Yok	981	Total semptomlarda anlamlı etki sinüs baş ağrısı. Plasebo ve amoksisiline kıyasla daha etkili	Yapılmadı	Ib
3. Antibiyotiklere ek tedavi						
Nayak 2002 [304]	Mometazon furoat	Amoks/klav	967	Total semptom skoru (TSS) düzelmişti (nazal konjesyon, fasiyal ağrı, rinore ve postnazal akıntı)	BT sonucunda herhangi bir istatistiksel fark yok	Ib
Dolor 2001 [305]	Flutikazon propionat	Sefuroksim aksetil	95	Anlamlı etki. Etki hastaların semptomatik düzelmenin kendi değerlendirmelerine dayanan klinik başarı olarak ölçülmüş	Yapılmadı	Ib
Meltzer 2000 [306]	Mometazon furoat	Amoks/klav	407	Konjesyon, fasiyal ağrı, baş ağrısı ve rinorede anlamlı etki. Postnazal akıntıda anlamlı etki yok.	BT sonucunda istatistiksel olarak fark yok	Ib
Barlan 1997 [307]	Budenozid	Amoks/klav	89 (çocuk)	BUD grubunda ikinci hafta sonunda öksürük ve nazal sekresyonlarda düzelme	Yapılmadı	Ib
Meltzer 1993 [308]	Flunizolid	Amoks/klav	180	Anlamlı etki: etkinliğin global değerlendirilmesinin genel skoru flunizolid grubunda daha fazlaydı	Radyolojide etki yok	Ib
Qvarnberg 1992 [309]	Budezonid	Eritromisin	20	Nazal semptomlar, fasiyal ağrı ve sensitivite üzerinde anlamlı etki; son klinik sonuç farklı değildi	Mukozal kalınlaşma= etki yok	Ib

BT: Bilgisayarlı tomografi.

desteklemektedir (kanıt düzeyi Ia) [313]. İntranazal steroidlerin daha yüksek dozlarının, semptomların iyileşmesi veya tam düzelmesi üzerinde daha yüksek etkileri vardı; mometazon furoatın 400 µg dozu 200 µg ile kıyaslandığında (RR 1,10; %95 GA 1,02-1,18 ile RR 1,04; %95 GA 0,98-1,11). İki tedavi grubu ve daha yüksek doz intranazal steroid alan gruplar için herhangi anlamlı bir yan etki rapor edilmedi ve aralarında tedavinin bırakılması ve rekürrens ile ilgili anlamlı fark yoktu. Gelecekte, antibiyotiklerin ve intranazal kortikosteroidlerin farklı şiddetteki ARS tedavilerinde mono- veya kombine tedavilerinin inceleneceği ileri randomize klinik çalışmalar gereklidir.

3.4.3.2. Oral kortikosteroidlerle ek tedavi

Yakın dönemde yapılmış olan bir Cochrane analizinin sonuçları, antibiyotiklere ek tedavi olarak verilen oral

kortikosteroidlerin ARS'de kısa dönemde semptomların azalmasında etkili olduklarını ortaya koymuştur (örn. baş ağrısı, fasiyal ağrı, nazal dekonjesyon ve diğer) (kanıt düzeyi Ia) [314].

Gehanno ve ark. [315], plasebo-kontrollü bir çalışmada, ARS'li hastalarda (kriter: semptomlar<10 gün, kraniyofasiyal ağrı, orta meadan pürülan akıntı ile birlikte olan pürülan nazal akıntı, düz grafi veya BT'de sinüslerde opasiteler) 10 günlük amoksisilin klavulanat potasyuma ek olarak beş gün süre ile günde üç kez 8 mg metilprednizolonu denemişlerdir. Gruplar arasındaki (n=417) 14. gündeki terapötik sonuçlarda herhangi bir fark görülmemiştir ancak dördüncü günde steroid grubunda baş ağrısı ve fasiyal ağrıda anlamlı bir azalma tespit edilmiştir (Tablo 3.4.6). Klossek ve ark. [316], çok- merkezli paralel gruplarda yapılan çift-kör, randomize bir çalışmada, ağrı ile birlikte olan ABRS (kültür ile kanıtlanmış) ile başvuran erişkin hastalara üç gün boyunca sefpodoksime ek olarak verilen prednizona toleransı incelemişlerdir. Tedavinin ilk üç gününde yapılan değerlendirme, ağrı, nazal obstrüksiyon ve parasetamol kullanımı göz önüne alındığında, prednizon grubu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark ortaya konmuştur (Tablo 3.4.6). Gruplar arasında antibiyotik tedavisi sonrasında herhangi bir fark gözlenmemiştir. Çalışma boyunca ölçülen tolerans her iki grup için kıyaslanabilir seviyelerdedir. Ağrı prednizon ile tedavi sırasında anlamlı olarak azalmıştır, ancak 10 gün antibiyotikten sonra gruplar arasında herhangi bir fark gözlenmemiştir.

Sistemik steroidlerin uzun dönem kullanımı bu ilaçların iyi bilinen risklerini taşır. ARS'de kortikosteroid kullanımı ile ilgili kanıt az olduğundan, kullanımları ile ilgili daha net bilgi sağlanabilmesi için sistemik steroidlerin birinci basamakta yapılacak hem ek tedavi olarak hem de monoterapi olarak kullanımının incelendiği yüksek kalitede çalışmalar yapılmalıdır. Bu çalışmalar hem kısa dönem hem de uzun dönem etkileri, aynı zamanda relaps hızları ve yan etkileri içeren bilgileri de rapor etmelidir [314].

3.4.3.3. Rekürren atakların profilaktik tedavisi

Puhakka ve ark. [317] yaptıkları çalışmada, akut soğuk algınlığı olan 199 bireyde, flutikazon propionat (FP)'ın ARS gelişmesi üzerindeki önleyici etkisini incelemek için FP (200 µg, günde dört kez) veya plaseboyu, semptomların başlangıcından 24-48 saat sonra başlayarak, altı gün süre ile vermişlerdir. Nazofaringeal aspiratlarında pozitif rinovirüs kültürü olan bireylerde, radyolojik görüntülemeye dayanan, yedinci günde sinüzit frekansı FP ve plasebo gruplarında sırasıyla %18,4 ve %34,9 idi (p=0,07); bu da FP'nin önemsiz bir etkisinin olduğunu göstermektedir. Aslında, nazal kortikosteroidlerin ARS ataklarının rekürrensini önlemedeki profilaktik etkisi için çok düşük düzeyde kanıt bulunmaktadır.

3.4.4. Diğer tedaviler

Viral rinosinüzitte çok sayıda çalışma ve Cochrane derlemesi yapılmıştır. Genelde çalışmalar, net tavsiyelerin oluşturulabilmesini zorlaştıracak şekilde düşük kalitededir.

3.4.4.1. Oral antihistaminikler

Beraberinde allerjik rinit bulunması haricinde, post viral ARS'nin tedavisinde antihistaminik (intranazal veya oral) kullanımının endikasyonu yoktur

Oral antihistaminikler, özellikle hafif ARS için sıklıkla reçete edilen ilaçlardır [9]. Antihistaminikler, AR gibi, histaminin (mast hücreleri ve bazofiller tarafından salınan) allerjik reaksiyonun majör efektörleri olduğu IgE-aracılı allerjik hastalıklarda standart tedavidir [318, 319]. ARS'nin patofizyolojisinin viral enfeksiyon (soğuk algınlığı) yüzünden oluşan mekanik, humoral ve hücresel defansların bozulmasına ve epitel hasarına ikincil gelişen bakteriyel enfeksiyon olduğu düşünülmektedir [8]. Antihistaminikler, viral rinosinüzitin ikinci gününde burun akıntısı ve hapşırma semptomlarının azalmasında daha etkili olabilir [1365]. Beraberinde AR bulunması haricinde, post viral ARS'nin tedavisinde antihistaminik (intranazal veya oral) kullanımının endikasyonu yoktur.

3.4.4.2. Nazal dekonjestanlar

Nazal dekonjestanlar, ARS'nin tedavisinde genellikle, nazal konjesyonda semptomatik rahatlama sağlamanın yanı sıra, konjesyonu azaltmak ve daha iyi sinüs ventilasyonu ve drenajı sağlamak için kullanılmaktadır. BT [320] ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) [321] ile topikal dekonjestanların ostial ve ostiomeatal kompleks açıklığı üzerine etkilerini incelemek için yapılan deneysel çalışmalar, alt ve orta konkalarda ve infindibular mukozada konjesyonda belirgin azalma varlığını ortaya koymuşlar, ancak etmoid ve maksiller sinüs mukozasında herhangi bir etki gösterememişlerdir. Deneysel çalışmalar, ksilometazolin ve oksimetazolinin NO sentazı [322] azaltarak ve antioksidan etkileri yolu ile yaralı antiinflamatuar etkileri olduğunu ortaya koymuşlardır [323].

Dekonjestanların mukosiliyer transport üzerine etkilerinin incelendiği önceki in vitro çalışmaların aksine, Inanli ve ark.nın kontrollü klinik çalışması (kanıt düzeyi II), flutikazon, hipertonik tuzlu su ve serum fizyolojik ile kıyaslandığında, akut bakteriyel rinosinüzitte oksimetazolin uygulaması ile in vivo mukosiliyer klirensin düzeldiğini göstermiş, ancak topikal tedavi verilmemiş gruba kıyasla anlamlı bir düzelme tespit etmemiştir. Aynı zamanda, gruplar arasında hastalığın klinik süreci açısından anlamlı fark bulunmamıştır [324]. Bu sonuç, önceki, akut maksiller sinüzitli erişkin hastalarda yapılmış olan ve dekonjestanların penisilin tedavisine ek olarak verildiğinde baş ağrısı ve obstrüksiyonun günlük

semptom skorlarına ve sinüs radyolojik görüntüleme skorlarına anlamlı bir etki yapmadığının gösterildiği, randomize, kontrollü bir çalışma (kanıt düzeyi Ib) ile uyumludur [325]. Bu yüzden, bu çalışmanın sonuçları ARS'nin düzelmesi aşamasında sinüs ostiumlarının dekonjesyonunun primer öneme sahip olmadığını göstermektedir.

Dekonjestanın bir tek dozu (oral norefedrin, topikal oksimetazolin, oral psödoefedrin, nazal ksilometazolin) viral rinosinüzitli hastalarda konjesyonu 3 ve 10. saatlerde azaltmada, plasebodan bir miktar daha daha fazla etkili olabilir [1365].Dekonjestan tedavisi, akut pediatrik rinosinüzit için yapılmış randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü bir çalışmada, antibiyotik ve antihistaminik tedavisine eklendiğinde serum fizyolojikten daha etkili bulunmamıştır (kanıt düzeyi Ib) [326]. Ancak, çift-kör, randomize, plasebo-kontrollü bir çalışma, 14 günlük nazal dekonjestanın (yedi gün sonrasında topikal budezonid ile kombine), yoğun bakım ünitesinde mekanik ventilatörde izlenen hastalarda nozokomiyal maksiller sinüzit gelişimini engellemede anlamlı koruyucu etkisi olduğunu ortaya koymuştur [327]. Radyolojik olarak doğrulanmış maksiller sinüzit sırasıyla aktif tedavi grubunun %54'ünde ve kontrollerin %82'sinde görülürken, enfektif maksiller sinüzit sırasıyla %8 ve %20'sinde görülmüştür [327]. Bununla birlikte, klinik deneyim, ARS'de dekonjestanların, nazal sprey veya damlalar şeklinde olmamakla beraber, orta meaya topikal uygulanmalarını desteklemektedir (kanıt düzeyi IV).

Yakın dönemde, klinik olarak tanı koyulmuş ARS'li çocuklarda dekonjestanların, antihistaminiklerin ve nazal irrigasyonun etkinliğinin araştırıldığı sistematik bir derleme (Cochrane analizi) raporlandı [328]. Elektronik tarama ve elle yapılan araştırmada bulunmuş olan 402 çalışmanın hiçbiri tüm dâhil edilme kriterlerini karşılamamaktaydı (ilaçlardan herhangi birinin plasebo veya ilaç verilmeyen durum ile kıyaslandığı). Çalışmanın sonucu, antihistaminiklerin, dekonjestanların veya nazal irrigasyonun hiçbirinin ARS'si olan çocuklarda etkili olduğuna dair herhangi bir kanıt olmadığını ortaya koymaktadır.

Bir başka Cochrane derlemesinde, antihistaminik-dekonjestan-analjezik kombinasyonlarının erişkinler ve çocuklarda soğuk algınlığı semptomlarının süresinin ve şiddetinin azaltılmasında etkinliği araştırılmıştır. Yazarlar, nezle tedavisinin etkinliğinin araştırıldığı randomize,kontrollü 27 çalışmayı (5117 katılımcı) dâhil etmişlerdir. On dört çalışma, antihistaminik-dekonjestan kombinasyonlarını değerlendirmiştir. Yazarlar, şu anki kanıtların, antihistaminik-analjezik-dekonjestan kombinasyonlarının erişkinler ve büyük çocuklarda bazı genel faydaları olduğunu bildirmişlerdir (öneri A). Faydaların, yan etkilerin riski ile karşılıklı olarak tartılmasının gerekli olduğunu belirtmişlerdir. Küçük çocuklarda herhangi bir etkinliğe dair kanıt tespit etmemişlerdir [1363].

3.4.4.3. Nazal veya antral irrigasyon

Serum fizyolojik solüsyonu ile nazal irrigasyon, ARS'li erişkinlerde sınırlı bir etkiye sahiptir

Nazal irrigasyon, nazal kavitenin su, izotonik veya hipertonik tuzlu su solüsyonları ile yıkandığı bir işlemdir. Literatürde eş anlama gelen nazal duş, yıkama veya lavaj kelimeleri de kullanılmaktadır. Birkaç randomize,kontrollü çalışma, ARS ve KRS'de izotonik veya hipertonik tuzlu su ile nazal ve antral irrigasyonu test etmiştir. Tuzlu su tedavisinin kendisinin bir kontrol tedavisi olmasına rağmen, bu randomize çalışmalarda hastalar serum fizyolojik veya hipertonik tuzlu su uygulaması veya hipertonik veya izotonik tuzlu su kıyaslaması gibi farklı uygulama metotlarına alınmışlardır. Gruplar arası sonuçlar kıyaslanmıştır. Çalışmaların çoğu, izotonik veya hipertonik tuzlu su ile nazal yıkama veya irrigasyonun semptomların azalması açısından faydalı olduğu yönünde kanıtlar ortaya koymuştur. ABD'de bazı araştırmacılar, rinosinüzit tedavisinde, çoğunlukla sağlıklı gönüllülerde yapılmış olan sakkarin testi ile nazal mukozal klirensin hipertonik tuzlu su ile iyileştiğini ortaya koyan bir yazıya dayanarak, hipertonik solüsyonu izotonik solüsyona tercih etmektedirler [329].

Adam ve ark. [330] tarafından yapılan iki kontrol gruplu randomize bir çalışma (Ib), soğuk algınlığı ve ARS'li (çoğunluk olmak üzere) 119 hastada hipertonik nazal tuzlu su, izotonik tuzlu su ve tedavisiz grubu karşılaştırmıştır. Sonuç değerlendirilmesi subjektif nazal semptomların (konjesyon, sekresyon, baş ağrısı) 3, 8 ve 10. günlerde elde edilmesi ve semptomların tam rezolüsyon günlerinin tespit edilmesi yolu ile yapılmıştır. Rinosinüzit hastaları (%98) aynı zamanda antibiyotik ile tedavi edilmişlerdir. Gruplar arasında herhangi bir fark yoktur ve sadece hastaların %44'ü hipertonik tuzlu su spreyi tekrar kullanabileceklerini belirtmişlerdir. Hipertonik tuzlu su kullanan hastaların %32'sinde yanma hissi gözlenirken, bu sayı serum fizyolojiik grubunda %13 idi.

Antral irrigasyon, ARS'de, standart 10 günlük antibiyotik tedavisine ek olarak verildiği durumda (4 antibiyotik + dekonjestanlar veya antral yıkama; her grupta 50 hasta), dekonjestanlardan istatistiksel olarak anlamlı olmayan yaklaşık %5 daha iyi kür hızı ortaya koyarak, anlamlı bir fayda sağlamamıştır [331].

Yakın zamanda, klinik olarak tanı almış ÜSYE (soğuk algınlığı ve rinosinüzit) olan erişkin ve çocuklarda nazal tuzlu su tedavisinin diğer uygulamalarla kıyaslandığı randomiz, kontrollü çalışmalardan elde edilen Cochrane verileri ile yapılan bir derleme (618 katılımı ile yapılan 3 RKÇ), yayımlanmıştır. Çoğu sonuç nazal tuzlu su tedavisi ile kontrol arasında bir fark olmadığını göstermiştir. Yine de, erişkinlerde nazal tuzlu suyun faydası hakkında sınırlı kanıt

bulunmuştur. Bir çalışma, semptom rezolüsyonunda 0,3 günlük ortalama fark (sekiz gün içinde) ortaya koymuştu, ancak bu fark anlamlı değildi. Nazal tuzlu su irrigasyonu bir çalışmada daha az iş günü kaybı ile ilişkili idi. Hafif rahatsızlık az değildi ve bebeklerin %40'ı tuzlu su damlalarını tolere edemedi [332].

Nazal duşun ARS tedavisinde ve rekürren ÜSYE'de etkili olup olmadığını belirlemek amacıyla bir başka sistemik literatür derlemesi yapılmıştı. Sonuçlar, tuzlu su solüsyonu ile yapılan nazal duşun ARS olan erişkinlerde sınırlı etkisi olduğunu göstermiştir (kanıt düzeyi Ia). ARS olan çocuklarda ise standart tedaviye ek olarak verildiğinde etkilidir (kanıt düzeyi Ib) ve rekürren enfeksiyonları engelleyebilmektedir (kanıt düzeyi IIb) [333].

3.4.4.4. Isıtılmış, nemlendirilmiş hava

Isıtılmış, nemlendirilmiş hava, soğuk algınlığı hastalarında uzun zamandan beri uygulanmaktadır. Teorik temeli, buharın konjeste mukusun drenajını daha iyi sağlayabildiği ve sıcağın soğuk algınlığı virüsüne in vitroda olduğu gibi hasar verebileceği temeline dayanmaktadır. Altı çalışma (394 katılımcı) değerlendirilmiştir. Hasta verilerinin toplanabildiği üç çalışma, soğuk algınlığı için buharın semptomların azalmasında faydalı olduğunu bulmuştur [olasılık oranı (OR) 0,31; %95 GA 0,16-0,60]. Ancak, semptom indekslerinin sonuçları tartışmalıdır. Sonuçta buhar inhalasyonunun soğuk algınlığı tedavisinde herhangi bir tutarlı faydası gösterilememiştir, bu yüzden daha fazla standardize edilmiş bir tedavi modalitesi ile birlikte çift-kör, randomize çalışmalar yapılana kadar, soğuk algınlığı semptomlarının rutin tedavisinde önerilmemektedir (öneri A(-)) [1364].

3.4.4.5. Viral rinosinüzitte respiratuar virüslerin yayılımını kesmek veya azaltmak için fiziksel girişimler

Respiratuar virüslerin yayılımını kesmek veya azaltmak için yapılan fiziksel girişimlerin etkinliğini sistematik olarak incelemek için bir Cochrane derlemesi yapılmıştır. Randomize çalışmalar, özellikle daha küçük çocuklarda, solunum yolu virüslerinin yayılımının el yıkama gibi hijenik önlemler ile engellenebildiğini bildirmektedir. Normal el yıkamaya virüsidallerin veya antiseptiklerin eklenmesinin solunum yolu hastalıklarının azalması üzerine etkileri hâlen net değildir. Vaka kontrol çalışmaları, yayılım için bariyer kullanımının, izolasyonun ve hijenik önlemlerin solunum yolu virüs epidemilerinde etkili olduklarını göstermiştir. Sosyal uzaklaşmanın özellikle maruziyet riski ile ilişkili ise etkili olduğuna dair sınırlı kanıt mevcuttu (öneri A) [1358].

3.4.4.6. İpratropium bromür

İpratropium bromür (IB)'ün, nezlesi olan erişkin ve çocuklarda, rinore ve nazal konjesyonun şiddeti üzerine etkisinin, plasebo ve tedavi verilmemesi ile kıyaslandığı bir Cochrane derlemesi yapılmıştır. Yedi çalışma (2144 katılımcı). Dört çalışma (1959 katılımcı) rinore şiddetinde subjektif değişiklikler bildirmiştir. Tüm çalışmalar, IB ile uyumlu olarak, istatistiksel anlamlı değişiklikler olduğu konusunda hemfikirdi. Nazal konjesyon dört çalışmada rapor edilmiştir ve iki grup arasında herhangi bir fark olmadığı bildirilmiştir. Yazarlar, sınırlamaları olmakla birlikte, mevcut kanıtların, IB'nin soğuk algınlığı olan bireylerde rinorenin azaltılmasında etkili olduğunu gösterdiğini belirtmektedirler. IB nazal konjesyon üzerine herhangi bir etki göstermemiştir ve iyi tolere edilmesine ve kendiliğinden düzelmesine rağmen, plasebo ve tedavisiz gruplara kıyasla daha fazla yan etki yapmıştır (öneri A) [1361].

3.4.4.7. Probiyotikler

Akut ÜSYE'lerin önlenmesi için probiyotiklerin etkinliği ve güvenliğini araştırmak için bir Cochrane derlemesi yapılmıştır. Yazarlar 14 RKÇ dâhil etmişlerdir, ancak meta-analiz için uygun olan 10 çalışma bulunabilmiştir (3451 katılımcı). Probiyotikler, plaseboya kıyasla akut ÜSYE atağı geçiren katılımcı sayısının, akut ÜSYE ataklarının oranının ve antibiyotik kullanımının azalmasında daha iyi sonuçlar sağlamıştır (öneri A) [1362].

3.4.4.8. Aşılama

Aşılama ARS tedavisinde herhangi bir direkt etkiye sahip değildir. Yine de, çocukların rutin aşılanması akut otitis media (AOM) ve akut bakteriyel rinosinüzitin frekans ve bakteriyolojisini etkilemiştir [341]. İmmünizasyonun, konakçının direnç yeteneklerinin artmasını, akut solunum yolu hastalıkları insidansının azalmasını ve enfeksiyona bağlı komplikasyonların yapısının değişmesini sağladığı bulunmuştur [342]. Bir başka çalışmada, çocuklarda 7-valen pnömokok aşısı (PCV7)'nın uygulanmaya başlanması sonrasında, önceki beş yıla kıyasla, aşının uygulanmasından beş yıl sonrasındaki çocuklarda akut maksiller sinüzit patojenlerinde anlamlı bir kayma görülmüştür. *S. pneumoniae* oranı %18 azalırken, *H. influenzae* oranı %8 artmıştır [108].

3.4.4.9. NSAİİ'ler, aspirin veya asetaminofen

Çok-merkezli, randomize, çift-kör, çift-plasebo, plasebo-kontrollü bir çalışmada, ÜSYE'si olan 392 hasta, tek doz 500 veya 1000 mg aspirin, 500 veya 1000 mg asetaminofen veya plasebo almışlardır [343]. Tüm aktif tedavilerde baş ağrısı, vücut ağrısı ve ateş şikâyetlerin ortalama şiddetinde anlamlı azalma görülmüştür ($p<0,001$), ancak perküsyona hassas sinüs veya boğaz ağrısında herhangi bir etki oluşmamıştır (kanıt düzeyi Ib). Soğuk algınlığının belirti ve bulguları üzerinde, NSAİİ, plasebo ve diğer tedavilerin etkilerinin karşılaştırıldığı bir Cochrane derlemesi yapılmıştır. Derlemeye, 37 kıyaslamanın tariflendiği, dokuz RKÇ dâhil edilmişti: altısı NSAII ile plasebo ve üçü NSAİİ ile NSAİİ (soğuka algınlığı olan 1064 hasta) arasındaydı. NSAİİ toplam semptom skorunu veya nezlenin süresini anlamlı olarak

azaltmamıştır. Ancak, NSAİİ'lerin analjezik etkileri ile ilişkili sonuçlar (baş ağrısı, kulak ağrısı ve kas ve eklem ağrısı) açısından, NSAİİ'ler anlamlı fayda sağlamıştır. NSAİİ grubunda yan etkilerin frekansında artışa dair herhangi bir kanıt bulunmamıştır. Yazarlar, NSAİİ'leri soğuk algınlığı nedeniyle oluşan rahatsızlık veya ağrının azalması için önermektedirler [1357].

3.4.4.10. Çinko

Cochrane derlemesinde, çinko ve soğuk algınlığı ile ilgili 15 randomize,kontrollü çift-kör çalışma bulunmaktadır. Çinkonun, soğuk algınlığı atağının süresini kısaltabildiği ve engellemede kullanılabileceği, bu sayede soğuk algınlığı atağı oluşması riskinin azaltılabileceği belirtilmiştir. Optimal doz, formül ve tedavi süresi hakkında yeterli bilgimizin olmaması nedeniyle, çinko kullanımının genel önerileri için henüz çok erkendir. İleri çalışmalar, soğuk algınlığı sonrası komplikasyon geliştirme riski olan hastalarda çinkonun etkileri üzerine planlanmalıdır (öneri C) [1352, 1356].

3.4.4.11. C vitamini

C vitamininin (askorbik asit) soğuk algınlığının önlenmesinde ve tedavisindeki rolü yıllardır bir tartışma konusu olagelmiştir, ancak hem önleyici hem de tedavi edici bir ajan olarak yaygın şekilde satılmış ve kullanılmıştır. Otuz çalışmanın dâhil edildiği 11.350 katılımcının bulunduğu, profilaktik C vitamini kullanımı sırasında soğuk algınlığı gelişmesinin RR'sinin hesaplandığı bir Cochrane meta- analizi yapılmıştır. Normal popülasyonda C vitamini desteğinin soğuk algınlığı insidansını azaltmada başarılı olmaması, rutin mega doz profilaksinin toplumsal kullanım için rasyonel olmadığını göstermektedir. Ancak kanıtlar ağır fiziksel egzersiz yapan veya çok soğuk ortamlarda bulunanlar için kullanımının anlamlı olduğunu ortaya koymaktadır [1366] (kanıt düzeyi Ia, öneri C).

3.4.4.12. Mukolitikler

Mukolitikler, sinüs sekresyonlarının viskozitesini azaltmak amacıyla antibiyotik ve/veya dekonjestana ek olarak kullanılmaktadır. Fransa'da yakın dönemde yapılan bir araştırmada, akut maksiller sinüzitli hastaların %45'ine mukolitik reçetesi verildiği tespit edilmiştir [228]. Bazı ilaçların mukolitik etkilerinin olmasına ve ARS'de ek tedavi olarak önerilmesine rağmen, bu ilaçların farmakodinamik ve farmakokinetik özelliklerinin standardizasyonunu ve aynı zamanda etkinliğini ortaya koymak için bu ilaçlarla ilgili ÇKPK randomize çalışmaların eksikliği nedeniyle, bu tür bir tedavinin faydası net değildir.

Bromheksinin plaseboya üstün olduğunu belirten eski bir RKÇ (İtalyanca)'si bulunmaktadır [334]. Yakın dönemde yapılan randomize ve ÇKPK bir çalışmada, ARS'si olan çocuklarda mukolitik olarak erdostin kullanımı, tedavi başarısını direkt olarak etkilememiştir [335]. Gelecekte, mukolitiklerin daha fazla standardize edilmeleri ve ARS tedavisinde mukolitiklerin etkinliğinin incelendiği daha büyük ÇKPK randomize çalışmaların yapılması gereklidir.

3.4.4.13. Bitkisel ürünler

ARS tedavisinde bitkisel ürünlerin etkinliğinin araştırıldığı, tedavide kullanılan bitkisel ürünlerin tüm spektrumunu temsil etmeyen, sadece birkaç ÇKPK randomize çalışma bulunmaktadır. Bitkilerin aktif maddelerinin farmakodinamik ve farmakokinetiklerinin ve bunların ARS tedavisindeki mekanizmalarının anlaşılması için daha fazla bu tarz çalışmalar ve meta-analizler gereklidir

ARS ve KRS'nin her ikisinin tedavisinde de tamamlayıcı/alternatif ilaçlar yaygın şekilde kullanılmaktadır, ancak randomize-kontrollü çalışmaların azlığı ve birçok klinik çalışma veya araştırmadaki metodolojik problemler nedeniyle, kanıta dayalı önermelerde bulunmak zordur. Günümüze kadar yapılmış olan, ARS tedavisinde bitkisel ürünlerin etkinliğinin araştırıldığı, tedavide kullanılan bitkisel ürünlerin tüm spektrumunu temsil etmeyen, sadece birkaç ÇKPK randomize çalışma bulunmaktadır (Tablo 3.4.7). Ayrıca, bitkisel ürünlerdeki aktif maddeler henüz keşfedilmiş, arındırılmış ve standardize edilmiş değildir. Bitkilerin aktif maddelerinin farmakodinamik ve farmakokinetiklerinin ve bunların ARS tedavisindeki mekanizmalarının anlaşılması için daha fazla bu tarz çalışmalar ve meta-analizler gereklidir. Tüm bu bilgi bize, kanıta dayalı önermeler yapabilmek için gereklidir ve bu yüzden de şu anda ARS tedavisinde bitkisel ilaçları ne kabul edebiliyor ne de reddedebiliyoruz (öneri C).

Bir Cochrane çalışmasında, pelargonium sidoides (P. sidoides) ekstresinin akut solunum yolu enfeksiyonları tedavisindeki etkisi araştırılmıştır [336]. RKÇ kriterleri göz önünde bulundurularak, sadece ARS'li hastalarda bir çalışma ve soğuk algınlığı ile ilgili de başka bir çalışma analize dâhil edilebilmiştir [337, 338]. Sonuçta, P. sidoides ARS ve soğuk algınlığında semptomların azaltılmasında etkili olabilir ancak şüphe mevcuttur [336].

Başka bir ÇKPK, randomize, çok-merkezli çalışmada (kanıt düzeyi Ib), ARS tedavisinde (n=331) standardize edilmiş Myrtol'ün (300 mg/gün olacak şekilde, günde 4 kapsül, 6±2 gün boyunca) etkisi incelenmiştir. Sonuçlar,

Tablo 3.4.7. ARS'de bitkisel ürünler ve homeopatiklerle tedavi (çift-kör,plasebo kontrollü çalışmalar).

Yazar, yıl, kaynak	İlaç	Doz/süre	Hasta sayısı	Sonuçlar		Yan etkiler %	Kanıt düzeyi
				Etkiler	Veriler		
Pfaar 2012 [392]	Cyclamen europaeum	15 gün boyunca günde bir sprey (Amoksisilin 500 mg/8 saat'e ek olarak, 8 gün)	48	Ortalama total ARS semptom skorlarında 7'nci günde değişiklik	3,2±2,3 (plaseboya kıyasla 7 ve 15. günlerdeki ağrı ve endoskopik bulgularda daha iyi düzelme)	Burun yanması ve hafif epistaksis	Ib
	Plasebo (Amoksisilin 500 mg/8 saat'e ek olarak, 8 gün)		51		2,7±2,2		
Bachert 2009 [337]	EPs 7630, Pelargonium sidoides'dan üretilen	60 damla, günde 3 kez, 22 gün süre ile	51	Sinüzit şiddet skorlarında 7 günden sonra ortalama değişiklikler	5,5	İyi tolere edildi	Ib
	Plasebo	Plaseboyla uyumlu	52		2,5		
Tesche 2008 [393]	Cineole	2 kapsül (200 mg) günde 3 kez, 7 gün	75,	Toplam semptom skorlarında tedavi öncesi ve sonrası 4 ve 7. günlerde azalma	Gün 4: 6,7±3,4 Gün 7: 11±3,0	İyi tolere edildi	Ib
	Plasebo (beş farklı bileşeni olan alternatif bir bitkisel ürün)	Alternatif bitkisel preparat	75		Gün 4: 3,6±2,8 Gün 7: 8,0±3,0		
Zabolotny 2007 [394]	Sinfrontal	22 gün	57	(a) Sinüzit şiddet skorunda 7. günde azalma	(a): 5,8±2,3 (b): %68,4	Her iki grupta da iyi tolere edildi	Ib
	Plasebo (salin inhalasyonu, arasetamol ve reçetesiz satılan ilaçlar ancak antibiyotik olmayan ilaçlar dâhil edildi)	22 gün	56	(b) Tam iyileşme 21. günde	(a): 2,6±1,8 (b): %8,9		
Friese 2007 [395]	Homeopatik	7 gün	72	Total sinüzit skorunda 7. günde azalma	6,2	Her iki grupta da iyi tolere edildi	Ib
	Plasebo	7 gün	72		0,7		
Kehrl 2004 [396]	Cineole	2 kapsül (200 mg), günde 3 kez, 7 gün boyunca	76	Total sinüzit skorunda 7. günde azalma	12,6	Hafif, göğüste yanma ve ekzantem	Ib
	Plasebo	Plaseboya uyumlu	76		6,4		
Gabrielian 2002 [397]	Andrographis paniculata fiks kombinasyon Kan Jang	Andrographis paniculata ekstresi 85 mg ve Kan Jang (10 mg/tab) 4 tab, günde 3 kez, 5 gün boyunca	95	Bireysel ortalama semptom skorunda azalma	0,55	İyi tolere edildi	Ib
	Plasebo	Plaseboyla uyumlu	90		0,20		
Federspil 1997 [339]	Standart Myrtol 4 kapsül, 6±2 gün	Günde 300 mg'lık ve sonrasında	109	Tedavi öncesinde her birinde	10,5	Üç grubun	Ib
	Esansiyel yağ (onaylanmamış)	Günde 300 mg'lık 4 kapsül, 6±2 gün için	110	semptom skorlarında fark (eş değeri)	10,9	istenmeye n etkilerde	
	Plasebo	Plaseboyla uyumlu	111		9,2	benzer dağılım	

standardize Myrtol tedavisi ve plaseboda sırasıyla 10,5 ve 9,2 puan olacak şekilde, toplam sinüzit semptom skorunda istatistiksel anlamlı fark olduğunu göstermiştir [339]. Myrtol tedavisi sonrasında %23 oranında antibiyotik ihtiyacı oluşurken, plaseboda bu oran %40 olarak bulunmuştur. Bu ilaç Alman Oto-Rino-Laringoloji Derneği'nin kılavuzlarında ARS ve KRS tedavisinde önerilmektedir [340].

Bir başka Cochrane çalışmasında, soğuk algınlığı için kullanılan Çin bitkisel ilaçlarının etkinliği ve güvenilirliği değerlendirilmiştir. Bu değerlendirmeye 2440 katılımcıyı kapsayan 14 çalışma dâhil edilmiştir. Çalışmaların tümünün metotları düşük kalitedeydi. Dâhil edilen çalışmalarda "etkili ilaçlar" kontrol grubu olarak düzenlenmişti; ancak, bu kontrol ilaçların etkinliği rapor edilmemişti. Altı çalışmada, beş bitkisel preparat kontrollere kıyasla iyileşmeyi güçlendirici etkisi açısından daha efektif bulunmuş; ve diğer sekiz çalışmada, beş bitkisel preparat kontrollere eş değer etki göstermiştir. Dâhil edilen çalışmaların tümünde farklı taraflılıklar bulunma olasılığı yüksektir. Çin bitkisel ilaçları, soğuk algınlığı olan hastalarda semptomatik fazın süresini kısaltabilir. Ancak, yüksek kaliteli klinik çalışmaların azlığından dolayı yazarlar, soğuk algınlığı için Çin bitkisel ilaçlarının herhangi birini önermekte yetersiz kalmışlardır [1353].

Aynı zamanda sarımsağın (allium sativum) soğuk algınlığının önlenmesinde veya tedavisindeki etkisinin plasebo, tedavisiz takip veya diğer tedaviler ile kıyaslandığı bir Cochrane çalışması yapılmıştır. Sarımsağın nezle oluşmasını engellediğini belirten sadece bir tane geçerli çalışma vardı, ancak yazarlar bu sonucun desteklenmesi için daha fazla çalışma yapılmasını önermişlerdir. Etkinlik iddiaları çoğunlukla düşük kalitedeki kanıtlara dayanmaktadır (öneri C) [1356].

3.4.4.14. Kromoglikat

Randomize, çift-kör bir çalışmada, post-katarhal hiperaktif rinosinüzitte semptomların kontrolünde nazal sprey olarak kullanılan kromoglikat ve plasebo (serum fizyolojik) karşılaştırılmıştır [344]. Her iki grupta da semptomlarda hastaların %50'sinde düzelme görülmüş, ancak bu iki tedavi arasında rinofaringeal semptomlar, maksiller sinüs mukozal kalınlığının ultrasonik taraması veya hastaların rinit semptom değerlendirmeleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (kanıt düzeyi Ib -).

3.4.4.15. Ekinezya

Ekinezya ile ilgili, beşinde ekinezyanın plaseboya kıyasla genel semptomları anlamlı olarak azalttığının bulunduğu ve beşinde anlamlı bir fark bulunmayan 10 tane RKÇ mevcuttur. Çalışmaların metotlarının zayıflığı ve uygulamalardaki farklılıklar, etkinlik hakkında karar verilmesini güçleştirmektedir (öneri C) [1365].

3.4.4.8.4. Kanıtı olmayan diğer çalışmalar

ARS'de, RKÇ veya ÇKPK çalışmalardan anti-mikotikler, bakteriyel lizatlar, kapsaisin, furosemid, proton pompa inhibitörleri, artmış sıvı alımı [1360] ve anti-lökotrienler gibi diğer tedaviler için herhangi bir kanıt bulunmamaktadır.

3.5. ARS komplikasyonları

Özet

ARS'nin orbital, intrakraniyal ve osseöz komplikasyonları seyrek olarak oluşurlar, ancak potansiyel olarak ciddi klinik durumlardır. Periorbital komplikasyonlar preseptal selülit, orbital selülit, subperiosteal ve intraorbital apsedir ve bunların uzun dönem sekellerin önlenmesi için hızlı tanınması ve tedavisi [intravenöz (iv) antibiyotikleri ve drenajı içeren, gerektiği gibi] hayati önem taşımaktadır. İntrakraniyal komplikasyonlar epidural veya subdural apse, beyin apsesi, menenjit, ensefalit ve superior sagital ve kavernöz sinüs trombozlarını içermektedir. Bunlar spesifik olmayan belirti ve bulgular ile ortaya çıkabilir ve tanıları yüksek şüphe gerektirir. Osseöz komplikasyonlar fasiyal iskeletin ilerleyen inflamasyonu ile ilişkili osteomiyelitten kaynaklanır ve Potts Puffy tümör veya frontokutanöz fistül ile ortaya çıkabilir.

3.5.1. Giriş

Antibiyotik öncesi dönemde, rinosinüzit komplikasyonları sık ve tehlikeli klinik durumlar olarak ortaya çıkmaktaydı. Günümüzde, daha güvenilir tanısal metotlar (BT, MRG), gelişmiş cerrahi teknikler ve geniş antibiyotik yelpazesi sayesinde bu komplikasyonların insidansı ve ilgili mortaliteleri dramatik olarak azalmıştır. Yine de bazı durumlarda, eğer sinüs enfeksiyonu tedavi edilmemişse veya yetersiz tedavi edilmişse, komplikasyonlar yine de oluşabilmektedir [232]. Rinosinüzit komplikasyonları klasik olarak orbital, osseöz ve intrakraniyal olarak sınıflanabilmekte olmasına rağmen, nadiren alışılmamış komplikasyonlar oluşabilmektedir (Tablo 3.5.1) [398-402].

3.5.2. Komplikasyonların epidemiyolojisi

ARS komplikasyonlarının insidansı yaklaşık olarak yılda bir milyonluk bir popülasyonda üçtür ve antibiyotik reçetelenmesi ile azalmaz

Rinosinüzit komplikasyonlarının epidemiyolojik verileri çok değişmektedir ve farklı tipteki komplikasyonların gerçek prevalansları hakkında fikir birliği yoktur. Hatta ARS veya KRS ile farklı komplikasyonlar arasındaki ilişki net olarak tanımlanmamıştır. Sinüzit nedeniyle hastaneye yatırılmış hastalarda rapor edilmiş komplikasyonlar, bu serilerin ağır sinüs hastalıklarını seçerek komplikasyon oranlarını olduğundan fazla göstermelerine rağmen, %3,7 -20 arasında değişmektedir. Komplikasyonlar klasik olarak orbital (%60-75), intrakraniyal (%15-20) ve osseöz (%5-10) olarak sınıflandırılmaktadır [403]. Toplamda, sinüs hastalıkları intrakraniyal süpürasyonun %10'unun altında yatan sebep iken [404, 405], yine sinüs hastalıkları periorbital enfeksiyonların %10 (preseptal selülit) ile %90'ının (orbital selülit/ subperiosteal apse) nedenidir [406]. Klinik olarak muhtemelen

Tablo 3.5.1. ARS'deki komplikasyonların epidemiyolojik verileri.

Yazar, yıl, kaynak	Ülke	Yaş	Hastalık	Hastalar	Komplikasyonların insidansı (yılda milyon nüfusta bir)	Orbital	İntrakraniyal	Kemik	Yumuşak doku
Piatt 2011 [231]	ABD-Ulusal yatan hasta veri tabanı (1997, 2000, 2001, 2003, 2006)	Çocuklar	ARS	695	2,7-4,3				
Hansen 2011 [232]	Hollanda (Ulusal veri tabanı-2004)	Erişkinler/ çocuklar	ARS	48	(48/16,3 milyon=) 3 (1:12 000 ARS atağı- çocuklar, 1:32 000-erişkinler)	%67 (32)	%33 (16)		
Babar-Craig 2010 [52]	İngiltere-ulusal anket	Erişkinler ve çocuklar	ARS	78	Yok	%76	%9	%5	
Stoll 2006 [414]	Fransa (2001-2003)	Erişkinler ve adolesanlar	ARS	43 (12 ayda 30)	(30/12 milyon=) 2,5	%35 (15)	%37 (16)		%18 (8)
Oxford 2005 [407]	ABD	Çocuklar	ARS/KRS	104	Yok	%91 (95)	%16 (17)	%3 (3)	
Younis 2002 [408]	ABD	Erişkinler ve çocuklar	ARS/KRS	82	Yok	%53 (43)	%46 (38)	%3 (2)	
Ogunleye 2001 [409]	Nijerya	Erişkinler	ARS/KRS	33	Yok	%41 (13)	%5 (2)	%32 (11)	%18 (6)
Eufinger 2001 [410]	Almanya	Erişkinler/ çocuklar	ARS	25	Yok	%88 (22)	%20 (5) 2 hastada ikisi de mevcut		
Mortimor 1997 [411]	Güney Afrika	Erişkinler/ çocuklar	ARS/KRS	63	Yok	%81 (51)	%13 (8)	%10 (6)	%24 (15)

daha önemli olan, akut rinosinüzitli hastalar ve toplumun tümündeki insidanstır (Tablo 3.5.1).

Dört çalışma, ulusal veya geniş-skala veri toplamıştır (toplamaya teşebbüs etmiştir): Hansen ve ark. [232], Hollanda'da 2004'te, yılda her 1 milyon popülasyonda üç hasta insidansına karşılık gelen (veya çocuklarda yaklaşık 12 000'de 1, erişkinlerde 36 000'de 1 ARS atağı), 48 ARS komplikasyonu rapor etmişlerdir. Çocuklarda intrakraniyal komplikasyonların yıllık insidansını yılda 2,7 ve 4,3 olarak tespit eden bir ABD çalışmasında [231] da benzer sonuçlara ulaşılmıştır. On iki milyonu kapsayan bir Fransız çalışmasında, çocuklar haricindeki popülasyonda, yıllık her 1 milyon popülasyonda 2,5 ARS komplikasyonu insidansı tespit edilmiştir [414]. Hemen hemen bütün çalışmalarda erkekler kadınlardan anlamlı oranda daha sık etkilenmektedirler [231, 232, 412] ve çocuklarda genellikle presipitan faktör ARS iken, erişkinlerde NP ile birlikte olan veya olmayan KRS daha önem taşımaktadır [411, 443]. Tüm çalışmalarda, en sık görülen komplikasyonlar intrakraniyallerin en az iki katı oranları ile orbital komplikasyonlardı ve osseöz komplikasyonlar ise en seyrek görülenlerdi [232, 410, 411]. Komplikasyonlar, ÜSYE'nin insidansını yansıtan bir patern göstererek sıklıkla kış aylarında görülmek suretiyle, mevsimsel patern gösterirler [231]. Orbital komplikasyonlar sıklıkla küçük çocuklarda görülürken, intrakraniyal komplikasyonlar ikinci ve üçüncü dekaddaki yükselişlerle birlikte tüm yaş gruplarında görülebilmektedir [232, 413]. Hem Hollanda çalışmasının [232] hem de İngiliz Rinoloji Derneği üyeleri tarafından doldurulan anketlere dayanan ve muhtemelen komplikasyon oranlarını olduğundan az gösteren, Babar-Craig [52] tarafından yapılan çalışmalarda, ARS için antibiyotik reçete edilmesinin komplikasyon oluşumunu engellemediği gösterilmiştir. Bu gerçekler, antibiyotik direnci ve intrakraniyal komplikasyonları maskelemesi, hepsi bir arada, ARS'de rutin antibiyotik kullanımına karşıt fikirleri oluşturmaktadır.

ARS'deki en sık komplikasyon intrakraniyallerden yaklaşık iki kat fazla olan orbital komplikasyonlardır ve osseöz tutulum ile takip edilir

Tablo 3.5.2. ARS'nin orbital komplikasyonları.

Çalışma yazar, yıl	N	Yaş	Komplikasyon tipi	Tedavi
Huang 2011 [415]	64	Çocuklar	Subperiosteal/intraorbital apse %56 (36) Preseptal/orbital selülit %44 (28)	Sadece iv antibiyotik: %53 (34) Medikal ve cerrahi: %47 (30)
Georgakopoulos 2010 [427]	83	Çocuklar	Preseptal selülit %83 (69) Orbital selülit %12 (10) Subperiosteal apse %5 (4)	Sadece medikal: %95 (79) Cerrahi ve medikal: %5 (4)
Siedek 2008 [443]	127	Erişkinler ve çocuklar	Preseptal selülit %36 (46) Orbital selülit %44 (56) Subperiosteal apse %6 (8) İntraorbital apse %14 (17) (NB: Kullanılan sınıflandırma kıyaslamayı sorunlu hâle getirmektedir)	Sadece medikal: %51 (65) Cerrahi: %49 (62)
Eviatar 2008 [436]	52	Çocuklar	Preseptal selülit %92 (48) Subperiosteal apse %8 (4)	Medikal: %98 (51) Cerrahi: %2 (1)
Mekhitarian 2007 [417]	25	Çocuklar	Preseptal selülit %96 (24) Subperiosteal apse %4 (1)	Medikal: %92 (23) Cerrahi: %8 (2)
Oxford 2006 [441]	43	Çocuklar	Subperiosteal apse %100 (43)	Medikal: %42 (18) Cerrahi: %58 (25)
Mortimor 1997 [411]	51	Erişkinler ve çocuklar	Preseptal selülit %55 (28) Orbital selülit %10 (5) Subperiosteal apse %33 (17) İntraorbital apse %2 (1)	Belirtilmemiş

3.5.3. ARS'nin orbital komplikasyonları (Tablo 3.5.2)

3.5.3.1. Sınıflandırma

Rinosinüzitin en sık görülen komplikasyonları orbitaldir ve bunlar azalan sıklıkta etmoid, maksiller, frontal ve seyrek olarak sfenoid sinüs ile ilişkilidir [232, 410, 414-417]. Enfeksiyonun yayılımı ince ve çoğunlukla dehisan lamina papriseadan direkt olarak [416] veya venler [418] yolu ile kolayca gelişebilmektedir. Çocuklardaki komplikasyonların ağrısız olarak gelişebileceğinin bilinmesi önemlidir [419].

Chandler'in sınıflandırmasına göre orbital komplikasyonlar aşağıdaki adımlarla ilerleyebilir [403]:

- (preseptal selülit),
- orbital selülit,
- subperiosteal apse,
- orbital apse ve
- (kavernöz sinüs trombozu)

En sık kullanılan bu sınıflandırma olmasına rağmen bazı problemleri bulunmaktadır: Orbital septum orbitanın anterior sınırını oluşturur, bu yüzden "preseptal selülit" in Velasco e Cruz [420] ve Voegels'in [421] belirttikleri gibi, orbital enfeksiyondan çok göz kapağı olarak sınıflandırılması gereklidir. Aslında, preseptal selülit genellikle sinüzit ve sinüzitin klinik tablosu ile ilişkilidir, preseptal selülitin tedavisi ve prognozu onu diğer orbital komplikasyonlardan ayırmaktadır [422]. Orbital tutulum (postseptal selülit), hiçbiri (şişlik hariç) preseptal selülitte bulunmayan ve onu gerçek orbital tutulumdan ayıran, şişlik, ekzoftalmus ve diplopi ile birlikte olan bozulmuş ağrılı ekstra oküler göz hareketleri ile ortaya çıkmaktadır [423].

Ayrıca, kavernöz sinüs trombozu, Mortimer tarafından 1997'de [411] belirtildiği gibi bir intrakraniyal komplikasyondur ve her zaman orbital enfeksiyonun son aşaması olması gerekmez ayrıca orbital selülite en sık neden olan etmoid veya frontal sinüs enfeksiyonundan çok, sfenoid ile ilişkilidir [424].

Periorbital veya orbital selülit, sinüs enfeksiyonunun direkt veya vasküler yayılımı sonucu oluşabilmektedir. Sinüs enfeksiyonu orbitadan ilerledikçe iyi tariflenmiş şekilde ilk bulgular göz kapağının mediyal kısmında görülen ödem ve eritemdir. Maksiller veya frontal sinüslerden enfeksiyonun yayılımı sırasıyla alt veya üst göz kapağında şişlik oluşmasına neden olur [425].

Her zaman bir göz hekiminin önerileri alınmalı ve proptozis (ekzoftalmometre), göz basıncı (tonometre), görme keskinliği, renk görüşü ve göz hareketleri, her zaman objektif ve net olarak belgelenmelidir [411]

3.5.3.2. Preseptal selülit

Preseptal selülit (göz kapaklarının ve konjonktivanın inflamasyonu) [426] orbital septumun anteriorundaki dokuları içerir ve BT taramada yumuşak doku şişliği olarak görülür. Sıklıkla ÜSYE, dakriyosistit veya cilt enfeksiyonu ve seyrek olarak sinüzit [427-430] sonrası oluşan bir komplikasyon olarak gelişir ve orbital ağrı, göz kapağında ödem, eritem ve (bazen) ateş ile ortaya çıkar. Özellikle küçük çocuklarda

değerlendirilmesi zor olmakla birlikte [432], tipik olarak eşlik eden proptozis ve göz hareketlerinde kısıtlılık bulunmamaktadır. Preseptal selülit genellikle oral antibiyotiğe yanıt vermektedir, ancak eğer agresif olarak tedavi edilmezse, orbital septumun arkasına ilerleyebilmektedir [431]. Çoğu durumda, preseptal selülit klinik bir tanıdır ve BT tarama gerektirmez [422].

3.5.3.3. Orbital selülit

Preseptal selülitin aksine, orbital selülit, orbital apse ve subperiosteal apse sıklıkla akut rinosinüzit komplikasyonu olarak ortaya çıkmaktadır [427, 429, 432]. İnflamatuar değişiklikler orbitaya ilerledikçe, orbital selülit varlığının göstergeleri olan proptozis ve oküler harekette bir miktar kısıtlılık oluşur. Tipik belirtiler, konjonktival ödem (kemozis), çıkık göz küreleri (proptozis), oküler ağrı ve hassasiyet, aynı zamanda ekstraoküler kasların kısıtlı ve ağrılı hareketidir [411, 433, 434].

Bu komplikasyon, subperiosteal veya intraorbital apsenin ekarte edilmesinin yanı sıra iv antibiyotik ile agresif bir tedaviyi gerektirir.

Azalmış veya ağrılı göz hareketleri (oftalmopleji) veya azalmış görme keskinliği (ilk olarak kendisini yeşil/kırmızı renk ayrımında bozulma ile gösterir) bulunan tüm çocuklara, orbital selülit ve intraorbital veya subperiosteal apseyi ekarte etmek için orbital ayrıntıları da içerecek iv kontrastlı BT tarama yapılmalıdır. Eğer beraberinde bir intrakraniyal komplikasyondan şüphe ediliyorsa veya bir kesinlik yoksa, MRG değerli ek bilgi sağlayabilir [435-437]. Üç hastalığın hepsi (orbital selülit, subperiosteal ve intraorbital apse) proptozis ve kısıtlanmış göz hareketlerine sebep olmaktadır. BT'de apse görülmesi, başlangıçtaki iv antibiyotik tedavisi sonrasında ilerleyici orbital bulgular veya görme bozulmasında ilerleme (özellikle renkli görme) olması, orbital eksplorasyon ve drenaj endikasyonudur. Görme keskinliği için tekrarlayan oftalmolojik muayene yapılmalı ve hasta 48 saat boyunca ateşsiz ise ve oftalmolojik semptomlar ve bulgular düzeliyorsa, iv antibiyotik tedavisi oral tedaviye dönüştürülmelidir [438].

3.5.3.4. Subperiosteal ve orbital apse

Subperiosteal apse, periorbita ve sinüsler arasında ve ekstrakonal alanda, yani oküler kasların dışında yerleşir. Subperiosteal apsenin klinik bulguları ödem, eritem, kemozis ve oküler hareket kısıtlılığı ile birlikte olan göz küresinin proptozisidir ve ekstra oküler kas paralizisi sonucu göz küresi fikse olur (oftalmopleji) ve görme keskinliği azalır. Birçok seride, yüksek ateş ve artmış lökosit sayısı ve beraberinde sola kayma, (subperiosteal veya intraorbital) apse formasyonu ile güçlü şekilde ilişkili bulunmuştur [439].

Orbital apse, intrakonal yerleşimlidir (oküler kaslar tarafından belirlenen boşluğun içinde) ve orbital komplikasyonların pediatrik çalışmalarında %13 ve %8,3 arasında değişen oranları ile, genellikle tanısal gecikme veya hastanın immünsüpresyonu nedeniyle oluşmaktadır.

Orbital komplikasyon durumunda, apsenin klinik veya radyolojik kanıtı veya 24-48 saatlik iv antibiyotik sonrasında klinik düzelmenin olmaması, tercihen endoskopik olmak üzere acil cerrahi eksplorasyon ve drenaj için endikasyon oluşturmaktadır.

Araştırmalar. Orbital kesitleri içeren sinüslerin BT taraması, selülit ve orbital veya subperiosteal apse arasında ayrım yapılmasına yardımcı olabilir. Subperiosteal apse durumunda, BT genellikle mediyal rektus kasında ödem, periorbitada lateralizasyon ve göz küresinin aşağı ve laterale yer değiştirmesini görüntülemektedir. BT tarama, ekstraoküler kasların ve optik sinirin detayının birleşik bir kitle ile obliterasyonunu gösterdiğinde, orbital selülit bir intraorbital apseye dönüşmüştür, bazen anaerobik bakteriler nedeniyle içinde hava da görülebilir. Klinik tanının öngörü kesinliği %82, BT'ninki ise %91 olarak bulunmuştur. Tanısal şüphe durumunda veya intrakraniyal komplikasyonlardan şüphelenildiğinde, MRG faydalı olabilir [408, 441, 442].

Tablo 3.5.3. ARS'nin orbital komplikasyonlarında cerrahi girişim endikasyonları.

1.	BT veya MRG'de (yukarıda belirtilen olası istisnalar ile) subperiosteal veya intraorbital apse varlığı
2.	Görme keskinliğinde azalma/renk görüşünde bozulma/etkilenmiş afferent pupiller refleks veya görüşün değerlendirilememesi.
3.	Kırk sekiz saatlik intravenöz antibiyotik sonrası orbital bulgularda ilerleme veya düzelmeme (diplopi, oftalmopleji, proptozis, şişme, kemozis).
4.	Kırk sekiz saatlik intravenöz antibiyotik sonrası genel durumun (ateş, enfeksiyon parametreleri) kötüleşmesi veya düzelmemesi.

Tedavi. BT taramada apse kanıtının varlığı veya iv antibiyotiklerden 24-48 saat sonra klinik düzelmenin olmayışı, orbital eksplorasyon ve drenaj endikasyonudur [437]. Bir göz hekimi görme keskinliğini hastalığın erken safhalarından itibaren kontrol etmeye başlamalıdır. İntravenöz antibiyotik tedavisi aerobik ve anaerobik patojenleri kapsamalıdır. Hasta 48 saat süre ile ateşsiz olduğunda, iv tedavi oral bir preparata dönüştürülebilir [435]. Güncel konsensus, preseptal ve orbital selülitin antibiyotikler ile tedavi edilmesi gerekirken, subperiosteal ve intraorbital apselerin cerrahi eksplorasyon gerektirdiği

yönündedir (sadece apsenin drenajı değil, aynı zamanda paranazal sinüslerin de drenajı) [439]. Bu durumlarda konsensus, apsenin endoskopik olarak lamina papriseanın açılması ile direne edilmesi ve apse direnajının tam endoskpik etmoidektomiden sonra yapılması şeklindedir. Eğer gerekiyorsa, lateral ve mediyal orbital apselere eksternal yaklaşım da kullanılabilir (Tablo 3.5.3).

Ancak, son dönemde subperiosteal apseleri olan küçük çocuklarda iv antibiyotikler ile iyi sonuçlar olduğunu gösteren birkaç çalışma yapılmıştır [432, 440, 443]. Bu olgularda şunlar olmalıdır:

- 24-48 saat içinde net klinik düzelme,
- Görme keskinliğinde azalma olmaması,
- Küçük (<0.5-1 mL hacminde) mediyal yerleşimli subperiosteal apse,
- Sistemik tutulum olmaması,
- Hastanın yaşının 2-4'ten az olması.

Cerrahi drenajın bekletilmesi konusunda bir tartışma olabilir [435].

Prognoz – Takip. Körlük; retinal arter oklüzyonu, optik nörit, korneal ülserasyon veya panoftalmit nedeniyle oluşabilmektedir. Sepsis seyrek olmamakla birlikte intrakraniyal alana ayrıca anteriorda orbite yayılabilir [234].

3.5.4. İntrakraniyal komplikasyonlar

İntrakraniyal komplikasyonlar spesifik olmayan belirti ve bulgular (yüksek ateş, baş ağrısı, letarji, azalmış bilinç) veya fokal nörolojik veya artmış intrakraniyal basınç bulguları ile ortaya çıkabilir

Bunlar, epidural veya subdural apseler, beyin apsesi, menejit, serebrit ve superior sagital ve kavernoz sinüs trombozundan oluşmaktadır [231, 404, 412, 417, 435, 444].

Bu komplikasyonların klinik prezentasyonları, inatçı baş ağrısı ile birlikte olan yüksek ateş ile karakterize non-spesifik olabildiği gibi, sessiz de olabilir [411, 442]. Aslında çoğunluğu, bulantı ve kusma, boyun sertliği ve değişmiş mental durum gibi intrakraniyal tutulumu gösteren daha spesifik belirti ve bulgular ile ortaya çıkar [234, 411, 412, 440, 445]. İntrakraniyal apseler genellikle artmış intrakraniyal basınç bulguları, meningeal irritasyon ve üçüncü, altıncı veya yedinci kraniyal sinir paralizilerini içeren fokal nörolojik defisitler ile ortaya çıkarlar [411, 423, 440]. İntrakraniyal bir apse göreceli olarak asemptomatik olabileceği gibi, sıklıkla değişmiş nörolojik fonksiyon varlığını gösteren hafif afektif ve davranışsal değişiklikler, değişmiş bilinç, yürüyüş instabilitesi ve ağır progresif baş ağrısı ile de oluşabilir [431, 446].

İntrakraniyal komplikasyonlar en sık frontoetmoid veya sfenoid rinosinüzit ile ilişkilidir [412]. Enfeksiyonlar paranazal kavitelerden intrakraniyal yapılara iki farklı yol ile ilerlerler: Patojenler diploik venler yolu ile beyne ulaşabilirler; alternatif olarak, intrakraniyal yapılara sinüs kemiklerini erode ederek veya hematolojik olarak ulaşabilirler [445].

Tüm serebral komplikasyonlar ensefalit olarak başlarlar, ancak beyin dokusunun nekroz ve likefaksiyonu ilerler, beyin apsesi ile sonuçlanan bir kapsül oluşur. Çalışmalar, SSS komplikasyonu olan hastalarda anaerobik veya aerobik-anaerobik organizmalar karışımı bulunduğunu göstermektedir (Tablo 3.5.4).

Kemik tutulumunun net tanımını yapmaya olanak sağladığı için kontrastlı bir BT tarama gereklidir. BT'den daha duyarlı olduğundan [448], MRG kullanımı artmaktadır, ayrıca kavernöz sinüs trombozu [412, 445] veya yumuşak doku tutulumunda olduğu gibi MRG gerekebilen durumlarda [450] ek bilgiler verir. Ayrıca eğer menenjitten şüphe ediliyorsa, bir lomber ponksiyon faydalı olabilir, ancak sadece görüntüleme ile apse ekarte edildikten sonra yapılmalıdır [445].

Genellikle başarılı bir tedavi için "burr hole" drenaj, kraniyotomi veya görüntüleme kılavuzluğunda aspirasyonu takiben yüksek doz, uzun süreli antibiyotik tedavisi gereklidir [451, 452]. İntrakraniyal apse drenajının yerine geçmese de [447] beraberinde paranazal sinüslerin (genellikle frontal sinüsün) endoskopik olarak drenajı yapılabilir [448]. İntrakraniyal komplikasyonların sebebi olan patojenler sıklıkla *Streptococcus* ve *Staphylococcus* türleri ve anaeroblardır [404, 451].

3.5.5. Kavernöz sinüs trombozu

Paranazal sinüsleri çevreleyen venler etkilendiğinde, daha ileri yayılım sepsis ve birçok kraniyal sinir tutulumuna sebep olan kavernöz sinüs trombozuna yol açabilir [431]. Bu tür bir komplikasyon intrakraniyal komplikasyonların %9'unu oluşturur [444, 445] ve neyse ki seyrek görülen bu durum, etmoid ve sfenoidal sinüzitin komplikasyonudur [453].

Ana semptomlar bilateral göz kapaklarında düşme, ekzoftalmus, oftalmik sinir nöraljisi, orbitanın arkasında derin ağrı ile retro-oküler ağrı, tam oftalmopleji, papillödem ve bacaklı ateş ve halsizlik ile birlikte, ilişkili meningeal irritasyon bulgularıdır [425]. Tam kan sayımı, nötrofili ve polimorfositoz ile birlikte olan artmış beyaz hücre sayısı gösterebilirken, lomber ponksiyon spesifik olmayan meningeal inflamasyon bulguları verir ve kan kültürü etken organizmanın kültürünü sağlayabilir [445].

Tanıda en temel yöntem, etkilenen kavernöz sinüste venöz akımın olmadığını gösteren MR venogramdır. Kontrastlı, yüksek çözünürlüklü BT tarama da ayrıca dolma defektlerini gösterebilir. Erişkin nüfusta hâlen %30 mortalite ve %60 morbidite hızı mevcuttur. İntrakraniyal komplikasyonların mortalitesinin %10 ile %20 arasında değiştiği çocuk

Tablo 3.5.4. ARS'de intrakraniyal komplikasyonlar (10'dan fazla hasta içeren çalışmalar).

Yazar, yıl, kaynak	N	Komplikasyonlar	Mortalite/diğer defektler
Hansen 2011 [232]	16	9 subdural ampiyem 3 menenjit 2 epidural apse 2 intraserebral apse 1 ensefalit 1 süperior sagital sinüs trombozu	Mortalite %19 Morbidite %19
DelGaudio 2010 [447]	23	8 epidural apse 10 subdural apse 2 intraserebral apse 3 menenjit	Mortalite %4 Morbidite %12
Bayonne 2009 [412]	25	Epidural apseler Subdural apseler Menenjit	Sekel %16 Mortalite %0
Germiller 2006 [448]	25 (ortalama yaş 13)	13 epidural apse 9 subdural apse 6 menenjit 2 ensefalit 2 intraserebral apse 2 kavernöz sinüs tromboflebiti	Morbidite %8 Mortalite %4
Quraishi 2006 [449]	12 (ortalama yaş 14)	2 frontal lob apsesi 8 subdural apse 1 subdural apse 2 kavernöz sinüs tromboflebiti	Mortalite %8 Morbidite %16
Oxford 2005 [407]	18 (ortalama yaş 12)	7 epidural apse 6 subdural apse 2 intraserebral apse 2 menenjit 1 kavernöz sinüs trombozu	Mortalite yok Morbidite %11
Younis 2002 [408]	39	7 epidural apse 4 subdural apse 21 menejit 4 intraserebral apse 1 süperior sagital sinüs trombozu	Sekel %10 Mortalite yok
Jones 2002 [440]	47	Subdural apse %38 Menenjit %2 Epidural apse %23 İntrakraniyal apse %30	Mortalite %2 Morbidite %19
Albu 2001 [444]	16	6 menenjit 6 frontal lob apsesi 5 epidural apse 4 subdural apse 2 kavernöz sinüs trombozu	Mortalite %6 Morbidite %25
Gallagher 1998 [445]	15	Menenjit %18 Serebral apse %14 Epidural apse %23	Mortalite %7 Morbidite %13
Clayman 1991 [413]	24	Menenjit %29 Serebral apse %46 Epidural apse Subdural apse %8 Kavernöz sinüs trombozu %8 Sagital ven trombozu %4	Mortalite %4 Morbidite %33

popülasyonda herhangi bir veri bulunmamaktadır [(454)]. Bu hastalarda antikoagülan kullanımı hâlen tartışmalıdır [(425)] ancak görüntüleme herhangi bir intraserebral hemorajik değişiklikliğin olmadığını ortaya koyduğu durumlarda, muhtemelen endikedir [(455)]. Steroidler inflamasyonun azalmasına yardımcı olabilir ve yardımcı görünmektedirler, antibiyotiklerle eş zamanlı olarak verilirler. Etkilenmiş olan sinüsün (neredeyse her zaman sfenoid sinüs) drenajı endikedir.

3.5.6. Kemik komplikasyonları

Sinüs enfeksiyonu osteomiyelit yaparak kemiğe de ilerleyebilir ve sonrasında beyni ve sinir sistemini tutabilir. En sık intrakraniyal yayılım frontal sinüzite bağlı olmasına rağmen, herhangi bir sinüsün enfeksiyonu da bu komplikasyona sebep olabilir [425]. En sık osseöz komplikasyonlar maksiller (tipik olarak infant döneminde) ve frontal kemiklerin osteomiyelitleridir [398].

Frontal sinüs osteitinden dolayı vasküler nekroz oluşunca, frontal sinüsün anterior ve posterior tabulalarının osteomiyeliti gelişir. Anterior duvarda iken klinik olarak, bir kitle yapan frontal kemik üzerinde "hamur kıvamında" ödem (Pott's puffy tümör) ile, posterior duvarda iken ise direkt olarak veya valfsiz diploik venlerden tromboflebit yolu ile yayılarak menejit, peridural apse veya beyin apsesi şeklinde ortaya çıkabilir [425]. Enfeksiyon anteriora doğru delik açarak ilerler.

Bu bağlamda, Gallagher, [445] komplikasyonlu rinosinüzitli 125 hastanın kayıtlarını incelemiş ve osteomiyelitin vakaların %9'unda görüldüğünü tespit etmiştir. Sinüs duvarı Ogunleye'nin verilerinde, hastaların %32'sinde etkilenmiştir [409]. Lang, 2001'de, erişkin ve çocuklarda frontal sinüs enfeksiyonuna ikicil olarak gelişmiş 10 subdural ampiyem hastasını yayımlamıştır: Hastaların dördünde Pott's puffy tümör, birinde de periorbital apse mevcuttur [456].

İntrakraniyal tutulumun belirti ve bulguları yumuşak doku ödemi (özellikle üst göz kapağı), yüksek ateş, şiddetli baş ağrısı, menigeal irritasyon, bulantı ve kusma, diplopi, fotofobi, papiller ödem, koma ve fokal nörolojik bulgulardır. Oküler bulgular kontralateralde oluşabilir. Kontrastlı BT tarama tanıyı destekler. İntrakraniyal basınç yüksekse, kontrendike olmasına rağmen lomber ponksiyon faydalı olabilir.

Tedavi, geniş spektrumlu iv antibiyotik uygulamasına ek olarak yapılacak sekestre kemiğin cerrahi debridmanı ve drenajdır [425].

Tablo 3.5.5. ARS'nin az görülen komplikasyonları.

Çalışma Yazar, Yıl	Komplikasyon
Mirza 2001 [398] Patel 2003 [399]	Lakrimal kese apsesi
Park 2010 [457]	Orbital hematom
Gradoni 2010 [458] Sethi [459]	Nazal septal apse
Sibbery 1997 [460]	Nazal septal perforasyon
Wu 2008 [461]	Fronkokutanöz fistül
Laurens 2008 [462]	VI. kraniyal sinir paralizisi ile klival osteomiyelit
Righini 2009 [463]	Akut iskemik atak
Rimal 2006 [464]	Septisemi

ARS komplikasyonlarının tedavisi daima multidisiplinerdir – göz tutulumunda göz hekiminin ve intrakraniyal tutulumda nörolog/beyin cerrahının önerilerinin alınması zorunludur

3.5.7. Rinosinüzitin nadir görülen komplikasyonları

3.5.8. Takip komplikasyonları

Bazı komplikasyonların sıklıkla eş zamanlı oluşabileceği akılda tutulmalıdır (örneğin; Potts Puffy tümör ve intrakraniyal uzanım, orbital ve intrakraniyal komplikasyonlar). Bu tür hastalarda, hastalığın tam iyileşmesinin gözlenmesi ve aynı zamanda rekürrens veya tedavinin herhangi bir komplikasyonunu dışlamak için en az altı aylık bir takip önerilmektedir.

3.6. Pediatrik ARS

Özet

Çocuklarda ARS, genellikle üst solunum yolu viral hastalığı zemininde gelişen sık görülen bir durumdur. Çoğu yazar, kendi kendini sınırlamayan ve 7-10 günden uzun süren hastalıkta bakteriyel enfeksiyon varlığı konusunda hemfikirdir. Tanı genellikle semptomların hikâyesine ve sürelerine, aynı zamanda muayene bulgularına dayanmaktadır. Çoğu vakada bu kendi kendini sınırlayan bir süreçtir, ancak antibiyotikler ile tedavinin iyileşmeyi hızlandırdığı görülmektedir. Bu faydanın sık antibiyotik reçetelenmesi ile ilişkili olan risklerden daha üstün gelip gelmediği hâlen netleşmiş değildir. İntranazal steroidler antibiyotik tedavisine ek olarak verildiğinde faydalı olabilir ve büyük çocuklarda çok sınırlı olmakla beraber mevcut kanıtlar intranazal steroidlerin tek ajan olarak da faydalı olabilecekleri yönündedir. Nazal irrigasyonlar, antihistaminikler, dekonjestanlar veya mukolitikler formundaki yardımcı tedaviler faydalı bulunmamıştır.

3.6.1. Çocuklarda ARS'nin tanımı

ARS'nin etiyolojisi sıklıkla viraldir ve hastalık kendi kendini sınırlar

Çocuklarda ARS, telefon veya karşılıklı görüşme ile teyit edilen, 12 haftadan daha kısa süre ile iki veya daha fazla semptomun ani başlangıcı (iltihabi burun akıntısı, burun tıkanıklığı, gündüz ve gece öksürük) olarak tanımlanır. Problem rekürren ise semptomların olmadığı bir dönem olmalıdır.

Erişkinlerde olduğu gibi, soğuk algınlığı/viral ARS 10 günden kısa süren semptomlar; post-viral ARS beş günden sonra semptomların artması veya 10 günden sonra devam etmesi ve ABRS ise burun boşluğunda rengi bozuk akıntı (unilateral predominans ile) ve pürülan sekresyon, ateş (>38°C), artmış ESH/CRP ve çifte hastalanma (yani hastalığın hafif bir fazından sonra kötüleşmesi) semptomlarından en az üçünün varlığı ile tanımlanmaktadır (ayrıca Bölüm 2'ye bakınız).

3.6.2. Paranazal sinüs gelişimi

Doğumda tüm sinüsler gelişmiş değildir. Frontal sinüsler anterior etmoid hücrelerden ayırt edilemezler ve doğumdan sonra yavaşça büyürler ve bir yaşında anatomik olarak ancak görülebilirler. Dört yaşından sonra, frontal sinüsler büyümeye başlar ve radyolojik olarak altı yaşındaki çocukların %20-30'unda gözlenebilmektedir [465]. Geç delikanlılık dönemine kadar büyüklükleri artmaya devam eder ve 12 yaşında çocukların %85'ten fazlasında BT taramada pnömatize frontal sinüsler görülebilir [465]. BT taramalarının üç boyutlu rekonstrüksiyonları incelenerek yapılan öngörülere göre, 10 yaş civarında hacmi 2 mL civarında olmakta ve tam gelişimi sonrası 3,46 mL ile erişkin hacmine 19 yaş civarında ulaşmaktadır [466].

Doğumda, sadece etmoid ve maksiller sinüsler, rinosinüzitin klinik olarak belirlenebilecek bir nedeni olacak kadar büyüklüğe ulaşmışladır. Bir çalışmada, bireylerin %90'ından fazlasının doğumda radyolojik olarak görüntülenebilir etmoid sinüsleri olduğu ortaya konulmuştur [465]. Etmoid sinüsler yedi yaşına kadar hızla büyür ve 15-16 yaşlarında ortalama 4,51 mL'lik hacme ulaşarak gelişimini tamamlar [466]. Maksiller sinüsler genellikle doğumda pnömotize olmuştur ve iki yaşında yaklaşık 2 mL hacme ulaşır [466]. Sinüs hızla büyüyerek dokuz yaş civarında yaklaşık 10 mL hacme ulaşır ve tam büyümesi 15 yaşında yaklaşık 14,8 mL'ye ulaşması ile tamamlanır. On ikinci yaştan sonraki büyümesinin büyük kısmı sekonder dişlerin çıkmasından sonra gelişen alveolar çıkıntının pnömatizasyonu ile inferiora doğru olmaktadır. Erişkinlik ile birlikte maksiller sinüsün tabanı nazal kavitenin genellikle 4-5 mm altına yerleşmiştir.

Doğumda sfenoid sinüsün boyutları küçüktür ve sfenoetmoidal resesin evajinasyonundan biraz daha büyüktür. Yedi yaşında sfenoid sinüsler posteriorda sella tursika seviyesine kadar uzanmıştır ve hastaların %85'inden fazlası, sekiz yaşında, BT taramada görüntülenebilen pnömatize olmuş sfenoid sinüslere sahiptir [465]. Sfenoid sinüsler 6-10 yaşlar arasında hızla büyüme gösterirler ve büyüme ortalama 3,47 mL hacim ile 15 yaşında tamamlanır [466]. Geç delikanlılık döneminde sfenoid sinüslerin çoğu dorsum sellaya kadar havalanmıştır ve bazen erişkinlerde daha ileri genişleme gösterir.

3.6.3. Sınıflandırma ve tanı

Çocuklarda ARS'nin klinik tanısı viral ÜSYE'ler ve AR gibi diğer sık görülen çocukluk dönemi nazal hastalıklarının semptomları ile örtüştüğünden ve fizik muayenenin sıkıntılarından dolayı, zordur. Semptomlar genellikle hafiftir ve hikâye ebeveynlerin gözlemleri ve subjektif değerlendirmeleri ile sınırlıdır. Küçük çocukların bazılarının nazal endoskopiyi tolere edememelerinden dolayı, klinisyenler fizik muayenelerinde kısıtlanmaktadırlar ve uygun tanı için hikâye ve/veya görüntüleme yöntemlerine güvenmek zorunda kalmaktadırlar.

Çocuklarda ARS'nin semptom profilleri ateş (%50-60), rinore (%71-80), öksürük (%50-80) ve ağrıdır (%29-33) (8). Yakın dönemde, üç ve 12 yaşları arasındaki 69 çocukta yapılan bir çalışmada, ARS tanısı, yedi günden uzun süren pürülan nazal drenaj ve Water's grafisinde maksiller sinüslerde anormal bulgular ile konulmuştur. Bu çocuklarda en çok sıkıntı veren semptomlar postnazal akıntı, nazal obstrüksiyon ve öksürüktür [76]. Amerikalı pediatristlerde yapılan bir araştırmada, ARS tanısında çok önemli olduğu düşünülen semptomların uzamış semptom süresi, pürülan rinore ve nazal konjesyon olduğu bulunmuştur [230].

Çocuklarda, ARS genellikle ya ateşin >39°C olduğu ağır ÜSYE, pürülan rinore ve fasiyal ağrı ile ya da daha sık olarak, kronik öksürük ve nazal akıntı ile birlikte olan ÜSYE şeklinde ortaya çıkmaktadır. Akut solunum yolu enfeksiyonu ile MRG taramada görülen sinüslerdeki objektif değişiklikler arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada, tarama öncesinde ortalama altı günlük semptomları olan 60 çocuk (ortalama yaş=5,7 yıl) incelendi [467]. Çocukların yaklaşık %60'ının maksiller ve etmoid sinüslerinde, %35'inin sfenoid sinüslerinde ve %18'inin frontal sinüslerinde anormallikler vardı. Majör anormallikleri olan 26 çocukta, iki hafta sonra çekilen kontrol MRG'lerdeki anormalliklerde, klinik semptomların rezolüsyonundan bağımsız olarak düzelme olduğunu göstermiştir. Bu çalışma, erişkinlerdeki gibi, her ÜSYE'nin paranazal sinüslerin viral süreci ile genel tutulumuyla olan bir rinosinüzit atağı olduğunu ortaya koymaktadır.

Az sayıda viral ARS atağı bakteriyel ARS'ye dönüşür

İyi çalışmaların eksikliğine rağmen, birçok klinisyen ve araştırmacı, bakteriyel ARS'nin tanısının viral ÜSYE sonrası çocuklarda düzelme olmaksızın >10 gün süre ile persistan üst solunum yolu semptomları veya ÜSYE semptomlarında

düzelme sonrasında şiddetlerinde ani artış veya alışılagelmişin dışında daha ağır ÜSYE (yüksek ateş, yoğun pürülan nazal akıntı, periorbital ödem ve ağrı) varlığında yapılabileceğinde hemfikirdirler [8, 96, 468].

Yaşları 6-35 arasında değişen 112 çocukta yapılan longitudinal bir çalışmada, üç yıllık sürede araştırmacılar tarafından, 623 ÜSYE ve yukarıdaki tanıma uygun sinüzit atağı dokümente edilmiştir [31]. ÜSYE'lerin %8'i sinüzite dönüşmüştür ve bunların %29'u semptomların 10 günden önce şiddetinde artış olmasıyla, geri kalanlar ise semptomların 10 günden sonrasında devam etmesi ile tanı almışlardır. Sinüzitin ÜSYE zemininde gelişmesi 6-11 aylık ve 24 aydan büyük yaş grubunun %7'si ve 12-23 aylık olanların %10'unda görülmüştür. Daha eski ancak benzer bir çalışmada 159 miyadında doğmuş infant üç yıllık süre boyunca prospektif olarak takip edilmiş ve ÜSYE'lerin frekansı ve sonrasında oluşan sinüzitler değerlendirilmiştir [469]. Yazarlar, solunum yolu semptomlarının ortalama süresinin (gün olarak) 2 standart sapma ötesinde semptomlar deneyimleyen çocukların yüzdesini hesaplamışlar ve bunu ARS belirteci olarak kullanmışlardır. Bu değer, yaş ile değişmekte, 16 ve 22 günler arasında dağılım göstermekte idi. Bu varsayımlar ile elde edilen insidans %4 ile %7,3 arasında değişmekte ve hayatlarının birinci yılındaki ve kreşteki çocuklarda en yüksek değerlerde idi. Ortalama olarak, beş yaşından küçük çocuklar yılda iki-yedi (470, 471) ve kreşe giden bir çocuk da yılda 14 ÜSYE atağı geçirebilmektedir [472]. Yukarıda belirtilen insidans hızları ile çocuklarda yıllık akut sinüzit ataklarının yüksek olduğu görülmektedir.

Erişkin ve çocukların her ikisinde de ARS ve KRS ayrımı hastalığın süresine dayanmaktadır. ARS, semptomların tam rezolüsyonu ile birlikte 12 haftadan kısa süren semptomlar ile tanımlanır. Tam düzelmeyen ve ≥12 hafta süren semptomlar ise KRS ile uyumludur. KBB hekimlerine başvuran çocuklarda sık görülen bir klinik senaryo, ÜSYE'nin indüklediği akut alevlenmeler görülen KRS'dir.

3.6.4. Ayırıcı tanı

Bir çocuk yukarıda sıralanan ARS semptomları ile başvurduğunda, ayırıcı tanı, intranazal yabancı cisim ve unilateral koanal atreziyi içermelidir. Bu durumlarda semptomlar sıklıkla unilateraldir ve ARS'den hikâye ve nazal endoskopiyi içeren fizik muayene ile kolaylıkla ayırt edilebilir. AR, genellikle klinik prezentasyonun bir parçası olarak pürülan drenaj ile ortaya çıkmamaktadır. Adenoidit anterior ve posterior pürülan drenaj ve öksürüğü içeren çok benzer klinik prezentasyon gösterebilir ve pediatrik yaş grubunda ayırıcı tanıda çok önemlidir. Adenoidler veya adenoid hastalığı ile ilişkili herhangi bir semptomu olmayan hasta grubunda MRG ile adenoid boyutlarının ölçüldüğü bir çalışmada, adenoidin çocuk yaş grubunda daha büyük olduğu ve artan yaş ile küçüldüğü bulunmuştur [473]. Pik değer 7 ve 10 yaşlar arasında, en büyük boyutlar 4-15 yaş gruplarında tespit edilmiştir. Endoskopik bulgular üzerinden adenoidit ve ARS ayırımını yapmak için Marseglia ve ark., ARS tanısından 10 günden uzun süren semptomların varlığı ile şüphelenildiği 287 çocukta kesitsel bir çalışma yapmışlardır [270]. Nazal endoskopi yapılmış ve ARS tanısı ostiomeatal veya sfenoetmoidal bölgelerde pürülan akıntı varsa, adenoidit tanısı ise adenoidler üzerinde pürülan drenaj var ise konulmuştur. Bu kriterlere dayanarak, rinosinüzit hastaların %89,2'sinde doğrulanmış ve %80,8'inde izole edilmiş ve %19,2'sinde adenoidit ile beraber görülmüştür. Adenoidit tek başına hastaların %7'sinde tespit edilmiştir. Sinüslerin ve adenoidlerin kombine tutulumu daha genç hastalarda daha sık görülürken (iki-beş yaş grubu), izole rinosinüzit daha büyük çocuklarda daha sık idi. Bu çalışma, sinüslerdeki drenajın adenoidleri de etkileyebileceğinin beklenebileceği ve rinosinüzit için BT tarama gibi objektif bir ölçüm yapılmamış olması şeklinde eleştirilebilmesine rağmen, veriler yukarıdaki klinik durumda paranazal sinüsler ve adenoidlerin yüksek oranda beraber enfekte oldukları yönündedir. Ayrıca çocuklarda adenoidit ve ARS'nin sadece klinik prezentasyon ile ayrımının yapılmasının çok zor olduğu açıktır.

3.6.5. Bakteriyoloji

Wald ve ark., ARS'nin bakteriyolojisini 1981 yılında çalışmışlardır [474]. Water's grafisi ile dokümente edilen maksiller sinüs opasifikasyonu olan çocuklardan sinüs ponksiyonu yöntemi ile kültürler almışlar ve bu çocuklardan elde edilen aspiratlarda en sık görülen organizmaların *S .pneumoniae*, *H. influenzae* ve *M. catarrhalis* olduğunu görmüşlerdir. O zamandan bu yana birçok çalışma, çocuklardaki bakteriyel ARS'den en sık sorumlu organizmaların *S. pneumniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. pyogenes* ve anaeroblar olduğunu doğrulamıştır [8]. ABD'de heptavalan pnömokokal konjuge aşısının uygulanmaya başlanmasını takiben 1998 ve 2007 yılları arasında, 18 yaş altındaki çocuklarda görülen akut otitis media nedeniyle başvurulardaki azalmanın aksine, ARS için yapılan başvurular 1000 çocukta 11-14 ile sabit kalmıştır [475]. Sonraki bir çalışmada, Hwang ve ark. ARS için tedavi gören tüm pediatrik hastalarda yedi yıllık döneme ait retrospektif bir derleme yapmışlardır [476]. Yukarıda belirtilen bakterilerin yerine en sık sorumlu bakterinin *S. viridans* olduğunu rapor etmişlerdir. Brook ve ark., akut enfeksiyonlarda ayrıca anaerobik bakterileri tespit etmişlerdir, ancak bu organizmalar en sık olarak odotojenik kaynaklı maksiller KRS'de görülmektedir. En baskın anaerobik bakteri *Peptostreptococcus* ve *Fusobacterium* gibi gram-negatif basillerdir [477, 478].

3.6.6. Tanısal çalışma

Tam bir fiziksel muayene, dikkatlice alınmış bir tıbbi ve aile hikâyesini takip etmelidir. Çocuklardaki nazal muayene orta meatusun, inferior meatusun, mukozal özelliklerin ve pürülan drenaj varlığının incelendiği anterior rinoskopi ile başlamalıdır. Bu genellikle, kolaylıkla kullanılabilen, otoskopun en büyük spekulumu ile veya alternatif olarak bir alın ışığı ve nazal spekulum ile yapılabilir. Topikal dekonjestanlar görüşün daha iyi olması için kullanılabilir. Muayeneyi tolere edebilen çocuklarda orta meada, adenoid yatağında ve nazofarinkste daha iyi bir görüş sağlayabilecek nazal endoskopi şiddetle önerilmektedir. Oral kavite muayenesi pürülan postnazal drenajı, posterior faringeal duvarın kaldırım taşı görünümünü veya tonsiller hipertrofiyi ortaya koyabilir.

Komplike olmamış ARS durumunda kültür alınması genellikle gerekli değildir. Kültür alınması konvasiyonel tedaviye 48-72 saat içinde yanıt alınamayan hastalarda, immün yetmezliği olan hastalarda, komplikasyon varlığında ve eğer çocuk ağır hastalık ile başvurmuş ve toksik görünümde ise, faydalı olabilir [8, 479]. Maksiller sinüs ponksiyonu altın standart olmasına rağmen invaziv bir işlemdir ve bu işlemin poliklinik şartlarında bir çocuğa uygulanması zordur. Endoskopik görüntü eşliğinde orta mea kültürü antral kültürler ile korelasyon gösterir. Çocuklarda bu uygulamanın faydaları ile ilgili veri sınırlıdır ve genellikle KRS üzerine yapılmış çalışmalara dayanmaktadır ve ilgili bölümde tartışılacaktır.

Çocuk popülasyonda ARS'nin tanısı genellikle klinik zeminde yapılırken, BT tercih edilen görüntüleme modalitesidir [279].

Amerikan Pediatri Akademisi'nin 2001 yılında yayımlanan önerileri, BT'nin 10 günlük uygun tedavi sonrasında persistans gösteren semptomları olan ve komplikasyondan şüphelenilen hastalar için saklanması yönündedir (özellikle beyin ve orbitada) [96]. Klinik rinosinüzit tanısı olan çocuklarda en sık etkilenen sinüs maksiller sinüs (%99) ve ikinci sıklıkla da etmoid sinüslerdir (%91) [480]. Rinosinüzitte komplikasyondan şüphelenildiğinde sinüslerin, orbitanın ve beyinin MRG görüntülemesi yapılmalıdır.

3.6.7. Akut rinosinüzitin medikal tedavisi

ARS ataklarının çoğu kendi kendini sınırlar ve spontan olarak iyileşecektir

3.6.7.1. Antibiyotikler

Antibiyotikler, ARS'de en sık kullanılan terapötik ajanlardır (Tablo 3.6.1). Yakın dönemde çocuklar ve erişkinlerde daha önce yayımlanmış olan çalışmalar, ARS'de antibiyotik tedavisinin incelendiği 17'sinden 3'ünün pediatrik yaş grubunu değerlendirdiği, randomize-kontrollü çalışmaların toplandığı bir meta-analizde derlenmiştir [345]. Toplamda, meta-analize dâhil edilen çalışmalarda 3291 ayaktan hasta (2915 erişkin ve 376 çocuk) tedavi edilmiştir. Çalışmaların çoğunda ARS'nin tanısı klinik kriterlere dayandırılmıştır ve geriye kalanlarda radyolojik görüntüleme ve diğer laboratuvar testleri kullanılmıştır. Çalışmaların çoğunda, viral ÜSYE olan hastaların ayrılması için çalışmalara 7-10 günden daha uzun süreli semptomları olan hastalar dâhil edilmiştir. Sonuçlar, çoğu randomize çalışmada antibiyotikler ile semptomların daha hızlı düzeldiğini ve plaseboyla kıyaslandığında antibiyotiklerin 7-15 günler içinde daha hızlı kür veya iyileşme ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Antibiyotiklere bağlı genel pozitif etki orta derecede olmakla birlikte anlamlı idi. Yaş için bir alt

Tablo 3.6.1. Çocuklarda akut rinosinüzit (ARS) için antibiyotikler.

Yazar, çalışma, kaynak	Müdahale/hastalık	Sonuç	Etki için süre	Kanıt düzeyi
Wald 2009 [351]	ABRS'de Amoks/klav ile plasebo	Antibiyotik (%50) ile plaseboya (%14) kıyasla anlamlı yüksek kür hızı (p=0,01).	Antibiyotiklerle (2,26 gün) (NS) plaseboya (2,6 gün) kıyasla daha hızlı iyileşme	Ib
Falagas 2008 [345]	Antibiyotikler ile plasebo, ABRS'de meta-analiz	Antibiyotiklerle 7-15 gün içinde hafif anlamlı olan daha yüksek kür (iyileşme) hızı	Antibiyotiklerle plaseboya kıyasla daha hızlı iyileşme	Ia
Poachanukoon 2008 [481]	ARS'de sefditoren ile Amosk/klav	Sefditoren (%78,8) ve amoks/klav (%84,7) için kıyaslanabilir iyileşme hızları	Her iki grupta da iyileşme süresi 3 gün	Ib

NS: Anlamlı değil;
ABRS: Akut bakteriyel rinosinüzit.

grup analizi yapıldığında kür açısından bir fark bulunmamıştır. Meta-analize dâhil edilmemiş yakın zamanda yapılmış olan randomize, plasebo-kontrollü bir çalışmada, 1-10 yaşları arasında, klinik prezentasyonları ARS ile uyumlu olan (persistan semtomlar, akut olarak kötüleşen semptomlar veya ağır semptomlar) çocuklarda amoksisilin (90 mg/kg) + klavulonat (6,4 mg/kg) ile plasebo etkinlik araştırılması yapılmıştır [351]. Semptom skorları farklı zaman dilimlerinde ölçülmüş ve çocuklar tedavinin başlangıcından 14 gün sonra değerlendirilmiş ve kür oldu, iyileşti veya başarısız olarak gruplanmıştır. Her grupta ortalama yaşları beş civarında olan 28 hasta çalışmayı tamamlamıştır. Antibiyotik alan çocuklar plasebo alanlara göre daha fazla kür olmuşlar (%0 ile %14, p=0,01) ve daha az tedavi başarısızlığı yaşamışlardır (%14 ile %68, p<0,001). Diğer çalışmalara benzer şekilde, antibiyotik grubunda plasebo grubuna kıyasla daha fazla yan etki görülmüştür (%44 ile %14, p=0,014). Bir başka klinik ve radyolojik ARS belirti ve bulguları gösteren 1-15 yaşlarındaki çocuklarda yapılan randomize, kontrollü çalışmada, hastalar 14 gün boyunca ya sefalosporin (sefditoren günde 8-12 mg/kg) veya amoksisilin/klavulonat (günde 80-90 mg/kg amoksisilin) kullanmışlardır [481]. Sonuçlar, 14. günde düzelme için kıyaslanabilir ancak istatistiksel olarak anlamlı olmayan değerler ortaya koymuştur: Sefditoren için %78,8 ve amoksisilin/klavulanat için %84,7. Her iki grup için iyileşme için medyan süre üç gündü ve ishal hızı amoksisilin/klavulanat (%18) tedavisinde sefditorene (%4,5) kıyasla anlamlı olarak daha yüksekti.

Bu çalışmaların çoğu, dâhil edilen hastaların muhtemelen devam eden viral ÜSYE'si olan hastalar olduğu ve hastaların radyolojik görüntüleme olmadan klinik semptomlar ve muayene ile tanı almış olmaları yönlerinden eleştirilebilir. Yine de sonuçlar, komplike olmamış sinüzit vakalarının tedaviden bağımsız olarak iyileştiği, eğer antibiyotik verilirse daha hızlı ve daha yüksek oranda düzelme olduğu yönündedir. Bu kanıtlar doğrultusunda çocuklardaki komplike olmamış ARS için sadece semptomatik tedavi önerilmesi uygun olacaktır. Antibiyotik tedavisi komplikasyon gelişen veya ARS ile alevlenme gösterecek eş zamanlı bir hastalık varlığı durumları (astım, kronik bronşit) için saklanmalıdır. Bazı durumlarda çocukların kreşten alınması gerekebilir ki bu da çalışan ebeveynler için problem yaratabilmektedir. Bu çocuklarda antibiyotiklerin semptom iyileşmesini hızlandırma etkisi ile antimikrobiyal direnç oluşumu riski karşılıklı olarak tartılmalıdır (öneri gücü: A).

Antibiyotik tedavisinin çocuklarda ARS'nin düzelmesini hızlandırıcı bir etkisi vardır, ancak bu çocuklarda hızlı semptom düzelmesinin antibiyotik direnci oluşma riskine değip değmediği hâlâ belirlenmeyi beklemektedir.

Antibiyotik tercihine karar verirken, komplike olmamış, daha önce birçok antibiyotik tedavisi almamış çocuklar, hâlâ amoksisilin ile tedavi edilebilir (40 mg/kg/gün veya 80 mg/kg/gün). Diğer uygun ve güvenli tercihler, özellikle beta-laktamaz salgılayanlar olmak üzere tipik organizmalarda etkili olan, amoksisilin/klavulanat ve sefalosporinlerdir [8]. Eğer yukarıdaki antibiyotiklere aşırı duyarlılık varsa alternatif tercihler trimetoprim/sulfametoksazol, azitromisin veya klaritromisin olabilir. Klindamisin eğer anaerobik organizmalardan şüpheleniliyorsa faydalıdır, ancak gram-negatif organizmalara karşı etkili değildir.

3.6.7.2. İntranazal steroidler

İntranazal steroidlerin ARS'de ek tedavi olarak faydalı bir rolü olabilir.

Pediatrik bir çalışmada, 89 ARS'li çocuk amoksisilin-klavulanat almış ve üç hafta süre ile budezonid veya plasebo almak üzere randomize olarak iki gruba ayrılmışlardır [307]. Steroid grubunda plasebo grubuna kıyasla ikinci hafta sonunda, antibiyotiklere nazal steroid eklenmesinin faydalı olacağını ortaya koyan, öksürük ve nazal akıntı skorlarında anlamlı iyileşme tespit edilmiştir. Erişkinlerde ve çocuklarda karışık olarak yapılmış birçok çalışma, ARS'de nazal steroidlerin antibiyotikler ile birlikte kullanımının benzer şekilde faydalarını ortaya koymuştur [306, 482]. Bu nedenle ARS tedavisinde antibiyotiklere bir nazal steroid eklenmesini destekleyecek yeterli kanıt mevcuttur (öneri gücü: A). Son olarak, 12 yaşından büyük ARS'li hastalarda yapılan randomize, plasebo-kontrollü bir çalışmada, günde iki kez verilen 200 µg mometazonun (AR dozunun iki katı) semptom kontrolünde plasebo ve amoksisiline kıyasla daha etkili olduğu belirtilmiştir [310]. Bu nedenle yüksek doz intranazal steroidlerin büyük çocuklarda ARS için monoterapi şeklinde etkili olabileceğine dair bazı kanıtlar mevcuttur. Yine de daha fazla çalışmanın olmaması nedeniyle daha küçük çocuklara genellemek uygun olamaz.

Tablo 3.6.2. Çocuklarda akut rinosinüzit (ARS)'te yardımcı tedaviler.

Yazar	Müdahale / hastalık	Sonuç	Yaş grubu	Kanıt seviyesi
Shaikh 2010 [328]	Dekonjestanlar, antihistaminikler ve nazal irrigasyon ARS'de sistemik derleme	Bu tedavileri işaret eden iyi dokümente edilmiş çalışma yok	Çocuklar (<18 yaş)	Ia (-)
Unuvar 2010 [335]	Erdostin ile plasebo	Gruplar arasında anlamlı fark yok	Çocuklar (8,5±3,2 yaş)	Ib (-)
Barlan 1997 [307]	Amoks/klav ile budezonid veya plasebo	Steroid grubunda öksürük ve burun akıntısında ikinci haftanın sonunda anlamlı düzelme (p<0,05)	Çocuklar (Budezonid: 7,3±3,4 yaş; Amoks/klav: 6,6±2,9 yaş)	Ib

(-), negatif çalışmaların kanıtı.

3.6.7.3. Yardımcı tedavi

Yardımcı tedavilerin ARS'de faydaları gösterilememiştir

Klinik olarak tanı almış akut sinüzitli çocuklarda dekonjestanlar (oral veya intranazal), antihistaminikler ve nazal irrigasyonun etkinliğini değerlendiren sistemik bir literatür derlemesi yapılmıştır [328]. Bu derlemeye, 0-18 yaşlar arasındaki 10-30 günlük rinore, konjesyon veya gün içinde öksürük ile ARS tanısı almış çocukları inceleyen RKÇ'ler veya yarı-RKÇ'ler dâhil edilmiştir. İncelenen 402 makaleden 44'ü kriterlere uymadıkları için çalışma dışında bırakılmıştır. Yazarlar, ARS'si olan çocuklarda yukarıda bahsedilen ajanların faydalı olup olmadıklarına dair kanıt olmadığını belirtmişlerdir. Daha yakın dönemde yapılmış olan randomize, plasebo-kontrollü çalışmada, mukolitik bir ajan olan erdostin incelenmiştir [335]. Çalışmayı, ortalama yaşları 8,5 olan, ARS ile uyumlu semptomları olan 81 hasta tamamlamıştır. Hastalar, 14 gün boyunca erdostin veya plasebo almak üzere randomize olarak gruplara ayrılmışlardır ve semptomları kaydedilmiştir. Her iki tedavi grubunda da 14. günde semptomlarda düzelme olmuş, ancak gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu nedenle çocuklarda ARS tedavisinde yardımcı tedavilerin kullanımı ile gerçekten iyi bir kanıt bulunmamaktadır (Tablo 3.6.2) (öneri gücü: A-, negatif).

4. Nazal polipli veya polipsiz kronik rinosinüzit (NP'li KRS veya NP'siz KRS)

4.1. Epidemiyoloji ve predispozan faktörler

4.1.1. Özet

Hâlen ulaşılabilen literatürün gözden geçirilmesi, nazal polip (NP)'siz kronik rinosinüzit (KRS) ve NP'li KRS epidemiyolojisine dair doğru bilginin özellikle Avrupa ülkelerinde ne kadar yetersiz olduğunu gösterir ve hastalığın prevalansı ile insidansını ortaya çıkaracak büyük çaplı bir epidemiyolojik çalışmaya duyulan ihtiyacın altını çizer. Hastalıkların doğal gelişimi, etnik köken ve genetik faktörlerin etkisi ve hastalık belirtileriyle ilişkili etkenler hakkında doğru epidemiyolojik bilgiler elde edebilmek adına, NP'siz KRS ve NP'li KRS için standart hâle gelmiş tanımlar ve epidemiyolojik çalışma için iyi tanımlanmış kapsam kriterleri kullanılmalıdır.

4.1.2. Giriş

NP'li KRS veya NP'siz KRS, birçok şekliyle tıpta en yaygın görülen durumlardan biridir ve pratisyen hekimlerden acil servis hekimlerine, göğüs hastalıkları uzmanına, allerji uzmanına, kulak burun boğaz uzmanına ve hatta ciddi komplikasyonlarda yoğun bakım uzmanları ve beyin cerrahlarına kadar geniş bir yelpazedeki klinisyenlerin alanına girmektedir [483].

4.1.3. NP'li KRS ve NP'siz KRS epidemiyolojisi

NP'siz KRS ve NP'li KRS'nin özellikle Avrupa ülkelerindeki prevalans ve insidansını araştıran epidemiyolojik çalışmaların sayısı yetersizdir

4.1.3.1. NP'siz KRS

KRS hakkında sahip olduğumuz epidemiyolojik verilerin yetersizliği, mikrobiyoloji, tanı ve tedavi seçenekleri hakkında sahip olduğumuz bilgilerin fazlalığı ile zıtlık gösterir. KRS hakkındaki mevcut literatür incelendiğinde, genellikle yayınlarda kullanılan, hastalığın tanısal belirsizliği ve heterojen yapısı nedeniyle KRS'nin prevalansı hakkında doğru bir tahminde bulunmanın hâlâ spekülatif olduğu görülür. Kronik durumların prevalansı konusunda yapılan bir araştırmada, araştırmadan bir önceki yıl içerisinde 3 aydan fazla yaşanan "sinüs problemi" olarak tanımlanan KRS, Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde[484] toplam nüfusun %15,5'inde görülmektedir ve bu durum rahatsızlığı tüm kronik durumların arasında prevalans bakımından ikinci sıraya koymaktadır. KRS'nin yüksek prevalansı, ABD'de yetişkin nüfusun %16'sının KRS hastası olduğunu gösteren bir başka araştırmada da kanıtlanmıştır[485]. Fakat, doktor teşhisli KRS'nin prevalansı daha düşüktür; ICD-9 tanılama kodlarını kullanarak bulunan prevalans %2'dir[486]. KRS kesin tanısını doğrulama işlemi nazal endoskopi [487] veya bilgisayarlı tomografi (BT) [488] ile yapılmalıdır. KRS tanısı, genelde disozmi dışında, esas olarak semptomlara dayanır, bu da KRS tanısının olması gerektiğinden daha fazla olduğunu gösterir [11,488]. Çoğu pratisyen hekimin nazal endoskopi yapmak için gereken eğitimi veya ekipmanı bulunmamakta, bu da olduğundan fazla KRS tanısı konmasına sebep olmaktadır [489]. İlginç olarak, KRS'nin kadınlarda görülme sıklığı, kadın/erkek: 6/4 oranında daha fazladır [484].

Kanada'da, "Hasta, 6 aydan uzun bir süre boyunca sağlık uzmanı tarafından tanısı konulan sinüzit rahatsızlığı geçirmiş midir?" sorusuna verilen olumlu yanıtlar sonucunda, KRS prevalansı erkeklerde %3,4, kadınlarda ise %5,7 olarak belirlenmiştir [490]. Prevalans yaşla birlikte artmaktadır; 20-29 yaş grubunda ve 50-59 yaş grubunda sırasıyla ortalama %2,7 ve %6,6 oranında görülmektedir. Altmış yaşından sonra KRS prevalansları %4,7 oranında sabitlenmektedir [490]. Kore'de ülke çapında yapılan bir çalışmada, nazal polipler ve/veya orta meatusta mukopürülan akıntı ile birlikte 3 aydan fazla süredir seyreden en az 3 nazal semptom şeklinde tanımlanan KRS prevalansının, yaş grupları ve cinsiyetler arasında bir farklılık göstermeksizin %1,01 olduğu görülmüştür [491]. Gordts ve ark.[492], Belçika'nın genel nüfusunu oluşturan KBB dışı popülasyonunu görüntüleyerek, deneklerin %6'sının kronik nazal akıntıdan şikâyetçi olduğunu kaydetmiştir. Kuzey İskoçya ve Karayipler'de yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada, her iki ülkedeki KBB kliniklerinde benzer bir KRS prevalansı (sırasıyla %9,6 ve %9,3) olduğu tespit edilmiştir [493].

Yakın zamanda, Avrupa'nın 19 merkezinde bulunan ve yaşları 15-75 arasında değişen yetişkin deneklere rastgele EPOS kriteri hakkındaki bir posta-anketi gönderilmiştir. "The Global Allergy and Asthma Network of Excellence'ın (GA^2LEN)" yürüttüğü çalışma sonucunda KRS'nin genel prevalansı EP^3OS kriteriyle %10,9 (6,9-27,1 aralığı) olarak bulunmuştur [12]. Sao Paulo'da yapılan ve kişisel görüşmelerin yer aldığı ve EPOS kriterine göre KRS'yi tanılayan çok güncel bir çalışmada ise prevalans %5,5 olarak bulunmuştur [1368].

Güncel veriler, KRS'nin hem Avrupa hem de ABD genel nüfusunun yaklaşık %5-15'ini etkilediğini göstermektedir. Doktor teşhisli KRS'nin prevalansı ise %2-4'tür.

4.1.3.2. NP'li KRS

Epidemiyolojik çalışmalar nazal endoskopi ve/veya nazal poliplerin prevalansı hakkındaki anketlere dayanır. Geniş NP'ler anterior rinoskopi ile görülebilirken, nazal endoskopi daha küçük NP'lerin teşhisinde gereklidir. Bu sebeple, NP'si olduğu iddia edilen hastaların tümünde polip olmadığının anlaşılmasını sağlaması bakımından nazal endoskopi, NP prevalans tahmininin doğru şekilde yapılabilmesi için bir ön koşuldur [494]. Böylece, NP'nin varlığını konu alan anketlere dayanan araştırmalar, hastanın kendisi tarafından bildirilen NP'ye yönelik tahminlerin daha fazla çıkması sonucunu verebilir. Yakın zamanda, KBB uzmanlarından oluşan bir Fransız uzman paneli, %90 hassasiyete ve özgüllüğe sahip bir tanı anketi/algoritması oluşturdu [495]. Epidemiyolojik araştırma ışığında, klinik olarak sessiz seyreden NP veya preklinik vakalar ile semptomatik NP arasında bir ayrım yapılmalıdır. Asemptomatik polipler geçici veya sürekli olabilir ve bu nedenle klinik muayene yapılana kadar teşhis edilemezler. Öte yandan, semptomatik hâle gelen polipler de anterior rinoskopi sırasında gözden kaçmaları sebebiyle ve/veya hastalar doktora başvurmadıkları için teşhis edilemeyebilirler. Aslında, NP'li KRS'li hastaların 1/3'ü sinonazal semptomları için tıbbi yardım almamaktadır [496]. Tıbbi yardım almayan NP'li KRS'li hastalarla kıyaslandığında, NP'li KRS için medikal yardım alanların pik inspiratuvar akımın daha çok azaldığı, koku alma duyusunun daha çok bozulduğu ve daha yaygın NP'si olduğu görülmüştür [497].

Johansson ve ark. [494], Skovde, İsviçre'de yaptıkları nüfus bazlı bir çalışmalarında, NP prevalansının toplam nüfusta %2,7 olduğunu kaydetmiştir. Bu çalışmada, NP nazal endoskopi ile teşhis edilmiş ve erkeklerde (2,2'ye 1), yaşlılarda (60 yaş ve üstünde %5) ve astımlılarda daha sık görülmüştür. Kore'de tüm ülke genelinde yapılan bir araştırmada, nazal endoskopi ile teşhis edilen polip genel prevalansı, tüm nüfusun %0,5'i olarak çıkmıştır [498]. Hedman ve ark.[499] Finlandiya'da yapılan bir posta-anketi araştırmasına dayanarak, yetişkin nüfusun %4,3'ünün burunlarında polip olup olmadığı sorusuna olumlu yanıt verdiği bilgisine ulaşmıştır. Klossek ve ark.[496] hastalığa özgü bir anket kullanarak, Fransa'daki NP prevalansını %2,1 olarak kaydetmiştir. Anterior rinoskopi kullanılarak yapılan otopsi çalışmalarında %2'lik prevalans bulunmuştur [500]. Danimarka'da, tüm nazo-etmoidal blokların çıkarılmasından sonra 19 kadavranın 5'inde [501], endoskopi ile endoskopik sinüs cerrahisini birlikte uygulayarak 31 otopsi deneğinin %42'sinde [502] nazal poliplere rastlanmıştır. Larsen ve Tos'un yaptığı 3 otopsi çalışmasındaki vakaların ortalama yaşı 70 ila 79 yıl arasında değişmektedir. Bu kadavra çalışmalarından kayda değer sayıdaki NP'li hastaların medikal yardıma gereksinim duymadıkları veya NP teşhisinin genelde doktorların gözünden kaçtığı sonucunu çıkarabiliriz. İnsanların %0,2 ile %1'inde belirli bir evrede NP ortaya çıktığı belirtilmiştir [503]. Larsen ve Tos [504], semptomatik NP insidansı hakkında yaptıkları ileriye yönelik bir çalışmada, erkek ve kadınlardaki tahmini insidansı sırasıyla yıl başına binde 0,86 ve 0,39 hasta olarak bulmuştur. İnsidans, 50-59 yaş grubunda erkek ve kadınlar için sırasıyla yıl başına binde 1,68 ve 0,82 hasta zirvesine ulaşarak, yaşla birlikte artış göstermiştir. ABD'deki hastanelerden ve allerji kliniklerinden 1977 yılında alınan yaklaşık 5000 hastaya ait hasta raporlarındaki veriler incelendiğinde, NP prevalansının %4,2 [505] olduğu, astım hastalarında ise oranın daha yüksek (%6,7) olduğu görülmüştür. Genelde, NP'ler her ırktan insanda görülmekte ve yaşla birlikte daha yaygın hâle gelmektedir [496, 506- 509]. Ortalama başlangıç yaşı yaklaşık 42'dir, bu da astımın ortalama başlangıç yaşından 7 yıl daha fazladır [510-512]. NP'lere 20 yaş altında az rastlanır [513] ve Settipane [505] ve Klossek'in [496] yaptıkları çalışmalar dışında, erkeklerde kadınlara oranla daha sık [499, 504, 514] görülür.

Szczeklik ve ark. [515] 10 Avrupa ülkesindeki 16 klinik merkezde astımın ve KRS'nin doğal seyrini araştırmıştır. Hastalığın ilk semptomu rinitti ve ortalama 30 yaşlarda ortaya çıkıyordu. Pereniyal ve tedavi edilmesi zor özellikteydi ve hastaların %55'inde koku kaybına sebep oluyordu. Ortalama bir hastada, rinit başlangıcından 2 yıl sonra astımın ilk semptomları ortaya çıkıyordu. Aspirine ve/veya diğer nonsteroid antiinflamatuar ilaç (NSAİİ)'lara karşı intolerans, 4 yıl sonra belirgin hâle geliyordu. NP'ler deneklerin %60'ında yaklaşık aynı zamanlarda teşhis edilmişti. Rinit, astım, NSAİİ intoleransı ortalama başlangıç yaşı ile nazal polipler arasında yakın bir doğrusal ilişki söz konusuydu [515].

4.1.4. NP'li KRS ve NP'siz KRS ile ilişkili etkenler

4.1.4.1. Siliyer fonksiyonda bozulma

Anatomi ve patofizyoloji bölümünden anlaşılacağı üzere, siliyer fonksiyon, sinüslerin temizlenmesinde ve kronik inflamasyonun önlenmesinde önemli bir rol oynar. KRS'li hastalarda sekonder siliyer diskinezi görülmektedir ve restorasyon zaman alsa da, muhtemelen geri dönüşümlüdür [516]. Kartegener sendromlu ve primer siliyer diskinezili hastalarda, beklenildiği gibi KRS yaygın bir sorundur ve bu hastaların çoğunlukla uzun bir solunum yolu hastalıkları geçmişi vardır.

Kistik fibrozis (KF)'li hastalarda siliyanın yapışkan mukozayı taşıyamaması siliyer bozukluğa, ve sonunda KRS'ye sebep olur. NP'ler KF'li hastaların %40'ında vardır [517]. Bu polipler özellikleri bakımından eozinofilik olmaktan ziyade, genellikle daha nötrofiliktirler.

4.1.4.2. Allerji

KRS konulu makaleler atopinin allerji oluşumu için zemin hazırladığını ileri sürer [518, 519]. Burundaki allerjik inflamasyonun atopik kişiyi KRS oluşumuna yatkın hâle getirdiği yönünde tahmin yürütmek mantıklı görünmektedir. Her iki durum prevalans [520, 521] bakımından aynı yükseliş eğilimini paylaşır ve sıklıkla birbiriyle bağlantılıdır. Allerjik rinitte, sinüs ostiumlarındaki nazal mukozanın şişmesi durumunun solunumu engelleyebileceği ve hatta sinüs ostiumlarını tıkayabileceği ve mukus tutulumuna ve iltihabına yol açabileceği varsayılır [522]. Ayrıca, nazal hava yolu mukozasının paranazal sinüslerle bir bütün olduğu düşüncesinin giderek artması sonucu "rinosinüzit" terimi ortaya çıkmıştır [523]. Fakat, atopiyi bir risk faktörü olarak KRS ile ilişkilendiren makalelerin eleştirel analizleri, birçok çalışmanın, rinosinüzite uygun semptomlar gösteren hastalarda allerjinin genel popülasyona göre daha sık görüldüğünü ileri sürerken, çalışmada yer alan doktorların allerjiye ilgili olmaları sebebiyle burada belirgin bir seçim süreci olabileceğini ortaya koymaktadır [524-528].

Birçok çalışma, atopi göstergelerine KRS'li popülasyonlarda daha sık rastlandığını belirtmektedir. Benninger, ayakta tedavi gören KRS'li hastaların %54'ünün deri "prick" testinin pozitif olduğunu kaydetmiştir [529]. Sinüs ameliyatı olan KRS hastaları arasında pozitif deri "prick" testinin görülme sıklığı %50 ila %84 arasında değişmektedir ve bu oranın çoğunluğu (%60) çoklu hassasiyete sahiptir [64, 530, 531]. Fakat allerjinin KRS'deki rolü diğer epidemiyolojik çalışmalarda araştırılmış ve bu araştırmalar polen mevsiminde polene allerjisi olan hastalardaki enfeksiyöz KRS'nin insidansında hiçbir artış olmadığını göstermiştir [532]. Birlikte ele alındığında, epidemiyolojik veriler allerjik rinitin prevalansının KRS'li hastalarda artış gösterdiğini, fakat allerjinin KRS'deki rolünün belirsiz kaldığını gösterir. Allerji ve KRS arasında açıkça rastgele bir ilişki olduğuna dair somut epidemiyolojik kanıt olmamasına rağmen, allerjinin KRS'ye yardımcı faktör olarak kabul edilememesinin cerrahi müdahalenin başarı olasılığını düşürdüğü açıktır [533]. İmmünoterapi gören allerji hastalar arasında immünoterapiden en çok fayda gördüğünü düşünenler, öyküsünde rekürren rinosinüzit olanlardır ve daha önce sinüs ameliyatı olmuş olan hastaların yaklaşık yarısı tek başına ameliyatın enfeksiyonun rekürren dönemlerini tamamen ortadan kaldırmada yetersiz olduğuna inanmaktadır [533].

Normal popülasyonla kıyaslandığında [536], allerjik riniti olan olguların %0,5 ila 4,5'inde NP vardır [505, 534, 535]. Kern, allerjisi olan hastaların %25,6'sında ve kontrol grubunun %3.9'unda NP'ye rastlamıştır [536]. Öte yandan, NP'li hastalardaki allerji prevalansının %10 [537] ila %54 [538] ve %64 [539] arasında değiştiği kaydedilmiştir. NP'li hastalarda atopinin daha yaygın olduğunu ima eden raporların aksine, diğerleri bunu gösterememiştir [513, 535, 539-541]. Yakın zamanda, Bachert ve ark.[542] NP'de total ve spesifik IgE ile eozinofilik infiltrasyon seviyeleri arasında bir ilişki olduğunu bulmuştur. Bu bulguların deri "prick" test sonuçları ile bir bağlantısı yoktur.

Gıda allerjenleri için intradermal test güvenilir olmasa da, gıda allerjenlerine pozitif çıkan intradermal test, NP hastalarının %70 [543] ve %81'inde [544] görülürken, kontrol gruplarının sırasıyla %34'ü ve %11'inde görülmüştür. Anketlere dayanarak, gıda allerjisi NP'li hastaların %22'si [496] ve %31'inde [508] raporlanmıştır, bu oranlar NP'siz kontrol grubu oranlarından[496] oldukça yüksektir. Pang ve ark. pozitif intradermal gıda testlerinin prevalansının NP'li hastalarda (%81), küçük bir kontrol grubundaki %11'lik prevalans oranına göre daha yüksek olduğunu bulmuştur [545]. Gıda allerjisinin NP'nin başlangıç ve ilerlemesindeki olası rolünü ortaya çıkarmak için daha fazla araştırma yapılması gerekir.

Astım ve nazal komorbiditelerinin bu kadar örtüşmesi, nazal hastalıklar ile astım arasında yakın bir ilişki olduğunun göstergesidir

4.1.4.3. Astım

NP'li KRS ve astım da sıklıkla aynı hastalarda görülür, fakat bunların birbiriyle bağlantısı hakkında çok az şey bilinir [318]. Astım hastalarındaki sinüslerin radyografik anormalliği hakkındaki çalışmalar, anormal sinüs mukozasının oldukça yaygın olduğunu gösterir [545, 546]. Tüm steroide-bağımlı astım hastalarının BT'sinde anormal mukozal değişimler görülür ve bu değişim hafif ve orta astımda %88 oranındadır [547]. GA^{2}LEN, 12 ülkedeki 19 merkezde yaşayan ve yaşları 18-75 arasında değişen 52 000 yetişkini incelemiş, ve astımın KRS ile güçlü bir bağı olduğu sonucuna varmıştır. Astımla olan bağ, KRS ve allerjik rinitin arasındaki bağdan daha güçlüdür [13].

Hırıltı ve solunum rahatsızlığı NP'li KRS'li hastaların %31 ve %42'sinde mevcuttur ve NP'li KRS'li hastaların %26'sında ve kontrol grubunun ise %6'sında astım kaydedilmiştir [496, 548]. Bunun karşılığında, non-atopik astımda %13'lük ve atopik astımda %5'lik prevalans oranıyla, [513] astım hastalarının %7'sinde [505] NP görülmüştür. NP'nin ortaya çıkma süresi 9 ila 13 yıl iken, aspirine bağlı astımda bu süre sadece iki yıldır [515]. Yüzde onluk kesimde polip ve astım eş zamanlı ortaya çıkarken, geri kalan kesimde önce polip daha sonra astım çıkar [506]. NP'si olan kadınlar astıma 1,6 kat, allerjik rinite 2,7 kat daha yatkındır [509]. NP'li KRS'li astım hastaları daha fazla nazal semptom gösterir. Alobid ve ark. [549] NP'li KRS'li hastaların koku duyularının bozulduğunu, astımın, özellikle inatçı astımın, koku duyusu üzerinde daha çok etkisi olduğunu ve koku kaybının NP ve astımın şiddetini belirlemek için klinik bir araç olarak kullanılabileceğini göstermiştir.

4.1.4.4. Aspirin duyarlılığı

Aspirin duyarlılığı olan hastaların %36-96'sında NP'li KRS vardır.

Aspirin duyarlılığı olan hastaların %36-96'sında NP'li KRS vardır[513, 534, 551-555] ve kadar bu hastalarda %96'ya varan oranda paranazal sinüsleri etkileyen radyografik değişimler vardır [556]. Aspirine duyarlılığı olan hastalarda, astım ve NP sıklıkla non-atopiktir ve prevalans 40 yaşın üstünde artar. Astımlı, NP'li ve aspirin hassasiyetli hastaların çocuklarında, kontrol grubunun çocuklarına göre daha sık NP ve rinosinüzit görülür [557]. Kalıtsal faktörleri düşünürsek, her ne kadar Klossek ve ark. [496] 10 033 hastada cinsiyet arası bir fark görememişse de, HLA A1/B8'in astımlı ve aspirin hassasiyetli hastalardaki insidansının daha yüksek olduğu kaydedilmiştir [558]. Zhang ve ark. [559] aspirine duyarlı NP hastalarının çoğunluğunda enterotoksine karşı IgE antikorları bulunabileceğini kaydetmiştir.

4.1.4.5. Bağışıklığın baskılandığı durum

Bağışıklık sisteminin bozuklukları ile ilişkili durumlar arasında, konjenital immün yetmezlikler erken semptomlar ile kendini belli eder. Fakat immün sistem bozukluğu daha geç ortaya çıkabilir ve KRS ile birlikte görülebilir. Tedaviye dirençli sinüzit hastalarının geçmişe dönük incelenmesinde Chee ve ark. [560] beklenmedik yükseklikte immün bozukluk insidansına rastladılar. İn vitro T-lenfosit fonksiyon testi olan 60 hastanın %55'inde antijenlerin geri çekilmesine karşılık, anormal proliferasyon görülmüştür. Tedaviye dirençli sinüziti olan hastaların sırasıyla %18, %17 ve %5'inde düşük immünoglobülin (Ig), IgA ve IgM titreleri bulunmuştur. Hastaların %10'unda yaygın değişken immün yetmezliği, %6'sında ise IgA yetmezliği teşhis edilmiştir. Bu nedenle, immünolojik test, KRS'li hastaların teşhis sürecinin ayrılmaz bir parçası olmalıdır. Otolarengolojik hastalıkların HIV virüslü hastalardaki toplam prevalansının değerlendirildiği kesitsel bir çalışmada, Porter ve ark. [561] HIV-pozitif popülasyonun yarısından fazlasında rinosinüzit olduğunu kaydetmiş, bu durumu da HIV-pozitif bireylerde en yaygın görülen hastalıklardan biri olarak sıralamıştır. Fakat, HIV-pozitif olan ve AIDS'li hastalar arasında sinonazal semptom şiddeti bakımından bir fark olmadığı ve CD4+ hücre sayımı ve semptom şiddeti arasında bir korelasyon bulunmadığından, bu verilerin geçerliliği şüphe uyandırmıştır. Daha detaylı bir çalışmada, Garcia-Rodrigues ve ark. [562] KRS insidansını daha düşük (%34) bulmuşlar, fakat düşük CD4+ hücre sayımı ile KRS olasılığı arasında iyi bir korelasyon olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca, *Aspergillus* spp., *Pseudomonas aeruginosa* ve Microsporidia gibi atipik organizmaların genelde etkilenmiş sinüslerden ve non-Hodgkin lenfoma ve Kaposi sarkomu gibi neoplazmlardan izole edildiğini ve AIDS'li hastalardaki sinonazal şikâyetlerin sebebi olabileceği burada belirtilebilir [563].

4.1.4.6. Genetik faktörler (Ayrıca bölüm 4.5'e bakınız)

NP'siz KRS aile üyeleri arasında görülse de, KRS ile ilişkili hiçbir genetik anormalliğe rastlanmamıştır. Fakat genetik faktörlerin KRS'deki rolü, KF ve primer siliyer diskinezi [564] hastalarında kendini belli etmiştir. Genetik rolün NP'li KRS'de de birtakım belirtileri vardır.

4.1.4.7. Hamilelik ve endokrin durum

Hamilelikte kadınların yaklaşık 1/5'inde nazal konjesyon meydana gelir [565]. Bu rahatsızlığın patogenezi henüz açıklanmamıştır fakat konu hakkında birçok teori öne sürülmüştür. Östrojen, progesteron ve plasental büyüme hormonunun nazal mukozaya doğrudan hormonal etkilerinin yanı sıra, vasküler değişimler gibi doğrudan olmayan hormonal etkiler de olabilir. Hamilelik rinitinin, rinosinüzite neden olup olmadığı belli değildir. Geçmişe dönük küçük bir çalışmada, Sobol ve ark. [566] birinci trimesterde hamile kadınların %61'inde nazal konjesyon olurken, sadece %3'ünde sinüzit olduğunu kaydetmiştir. Bu çalışmada, çalışma esnasında kontrol grubundaki hamile olmayan kadınlarda benzer oranda sinüzit ortaya çıkmıştır. Ayrıca daha önceki bir raporda, hamilelikteki sinüzit insidansı oldukça düşük, %1,5 oranında gösterilmişti [567]. Ek olarak, KRS'de tiroid yetmezliği görülürken, hipotiroid hastalarda KRS prevalansı hakkında çok az bilgi vardır.

4.1.4.8. Lokal konak faktörleri

Genel olarak, nazal anatomik varyasyonlar ve KRS insidansı arasında nedensel bir ilişki olduğuna dair kanıt yoktur

Konka bülloza, nazal septum deviasyonu ve deplase unsinat proçes gibi birtakım anatomik varyasyonlar KRS oluşumu için potansiyel risk faktörleri olarak öne sürülmüştür [568]. Fakat bu değerlendirmeyi yapan bazı çalışmalar BT'deki mukozal kalınlaşmayı KRS ile bir tutmuştur [569], ancak asemptomatik popülasyonun yaklaşık 1/3'ünde rastlantısal mukozal kalınlaşmasının görüldüğü gösterilmiştir [570]. Bolger ve ark. [571] ve Nouraei ve ark. [572] KRS ile burundaki kemik anatomik varyasyonlar arasında korelasyon bulamamıştır. Holbrook ve ark. da [573] sinüs opasifikasyonu, anatomik varyasyonlar ve semptom skorları arasında korelasyona rastlamamıştır. Yine de şimdiye kadar hiçbir çalışma belirli bir anatomik varyasyonun tek başına ostiomeatal komplek (OMC)'sin drenajına zarar verip veremeyeceğini araştırmamıştır. Bazı yazarlar, paranazal sinüslerdeki anatomik varyasyonların ostium obstrüksiyona sebep olabileceğini ileri sürerken [574], anatomik varyasyonların prevalansının NP'li KRS veya NP'siz KRS'li hastalarda kontrol popülasyonuna göre daha yaygın olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur [570, 575, 576].

Üzerinde tahminlerin yürütüldüğü bir konu, deviye septum etkisidir. Septal deviasyonla KRS prevalansı arasında korelasyon olmadığını gösteren birçok çalışma vardır [498, 577]. Deviye septum boyutunu objektif şekilde tanımlayan bilindik bir yöntem olmamasına karşın, diğerlerinin aksine [575, 577, 580], bazı çalışmalar orta hattan 3 mm'den fazla olan bir deviasyonun rinosinüzitte daha sık görüldüğünü bulmuştur [578, 579]. Sinonazal şikâyetlerin ameliyat sonrası kaybolmasının gözlenmesine rağmen, bu durum anatomik varyasyonun etiyolojik anlamda mevcut olduğu anlamına gelmez. Dental orijinli KRS, KRS etiyolojisi bakımından göz ardı edilmemelidir. Dental orijinli KRS insidansı hakkında kesin epidemiyolojik bilgi edinmek, odontojenik sinüzitin arttığına yönelik birtakım kanıtlara rağmen literatürün anekdotal raporlardan ibaret olması sebebiyle mümkün değildir [581].
Sonuç olarak, genelde nazal anatomik varyasyonlar ile KRS insidansı arasında rastgele bir korelasyon olduğuna dair herhangi bir kanıt bulunmamaktadır.

4.1.4.9. Biyofilmler (Ayrıca bölüm 4.2'ye bakınız)

Birçok patojenik bakteri NP'lerin yüzeyinde koloniler kurarak biyofilmler oluşturur. Bunlar, NP'deki primer etiyolojik ajanlar değildir, fakat inflamasyonu belirgin şekilde arttıran yardımcılardır. Klinik olarak, biyofilmlerin bulunduğu NP vakaları ile hastalığın şiddetli formları ve daha kötü postoperatif sonuçlar arasında bir korelasyon vardır [550,582]. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), hasta popülasyonumuzun morbiditesi için belirgin bir risk taşımaz. Fakat kronik sinonazal hastalıkta *S. aureus*'un ve antimikrobiyal direncin artan prevalansı hakkındaki süregelen şüpheler, gelecekteki direnç dokularını en aza indirmek amacıyla kültüre dayalı antimikrobiyal tedavi uygulanmasının önemini vurgular [583]. Bhattacharyya ve Kepnes [584], KRS'li hastalardan alınan 392 kültür numunesi arasından 701 bakteri izolatını incelemiştir. Eritromisine karşı ortaya çıkan antibiyotik direncinin metisilin, klindamisin, gentamisin, tetrasiklin, sülfametoksazol ve levofloksazin gibi diğer antibiyotiklere çıkan dirençten daha yüksek olduğu sonucuna varmıştır. Prevalansta artış olmamasına karşın, MRSA artmış antibiyotik direnç seviyeleri ile hâlâ KRS'de belirgin şekilde görülmeye devam etmektedir. Bachert ve ark. [585] 70 hastayı incelemiş ve Th2 sitokinleri ile yönetilen ve *S. aureus* enterotoksinleri ile artan nazal poliplerdeki mukozal inflamasyonun, artmış eozinofilik inflamasyon ve IgE antikorlarının oluşumu ile karakterize olduğunu göstermiştir.

4.1.4.10. Çevresel faktörler (Ayrıca bölüm 4.2'ye bakınız)

Sigara tüketimi KRS'nin Kanada'da daha yüksek prevalansa sahip olması ile ilişkilidir [11]. Pasif içicilik yaygındır ve başlı başına belirgin şekilde KRS ile ilişkilidir [561]. Fakat bu bilgi Kore'de ülke genelinde yapılan bir araştırmada doğrulanmamıştır [489]. GA(2)LEN araştırması sigaranın Avrupa'nın tüm bölgelerinde KRS görülmesiyle ilişkili olduğunu göstermiştir (GALEN çalışması) [492]. Son günlerde, yaşam biçimiyle ilgili diğer faktörlerin NP'siz KRS'nin kronik inflamatuar süreçleriyle şüphesiz alakalı olduğu görülmüştür. Örneğin; düşük gelir seviyesi, daha yüksek NP'siz KRS prevalansı ile ilişkilidir [11]. Kirletici maddelerin solunum epiteli üzerindeki toksisitesi hakkındaki laboratuvar verilerinin aksine, kirleticilerin ve ozon gibi toksinlerin NP'siz KRS'deki etiyolojik rolü hakkında ikna edici kanıtlar bulunmamaktadır. Koh ve ark. [562] KRS ile meslek arasındaki ilişkiyi araştırmış ve fabrika ve makine operatörleri ve montajcıları, nitelik gerektirmeyen meslek sahipleri, esnaf ve ilgili ticari işçiler ve işsizlerdeki KRS prevalans oranlarının belirgin şekilde artmış olduğu sonucuna varmıştır.
Çevresel faktörlerin NP'li KRS'nin oluşumundaki rolü belirsizdir. Hastanın yaşam alanı veya iş yerindeki kirlilik ile ilişkili olarak NP'li KRS prevalansında bir fark görülmemiştir [508]. Bir çalışmada, nazal polipleri olan popülasyonun oldukça küçük bir kısmının geri kalan popülasyonla kıyaslandığında sigara içicisi olduğu belirtilirken (%15'e karşı %35) [508], diğer çalışmalar bu bilgiyi doğrulamamıştır [496]. Bir çalışma ise birincil ısı kaynağı olarak odun sobası kullanımı ile NP oluşumu arasında bir bağ olduğunu kaydetmiştir [586].

4.1.4.11. İyatrojenik faktörler

KRS'nin risk faktörleri arasındaki iyatrojenik faktörler, sinüs ameliyatlarının başarısızlığından sorumlu olabilecekleri için unutulmamalıdırlar. Artan sinüs mukosel sayısı, endoskopik sinüs cerrahisi yöntemlerindeki artışla ilişkili gibidir. Mukoselli 42 hastadan oluşan bir gruptan 11 hasta, hastalığın ortaya çıkmasından önceki 2 yıl içerisinde ameliyat geçirmiştir [587]. Ameliyat sonrası başarısızlığın bir başka nedeni ise, doğal maksiler ostiumdan çıkıp cerrahi yöntemle ayrıca oluşturulmuş antrostomiden geçen mukus resirkülasyonunun artmış persistan sinüs enfeksiyonu riskiyle sonuçlanması olabilir [588].

4.1.4.12. Helicobacter pylori ve laringofaringeal reflü

NP'siz KRS'li hastalardan alınan sinüs numunelerinin %11 [589] ila %33'ünde *H. pylori* DNA'sı tespit edilmiş, kontrollerden [590] alınan numunelerde görülmemiştir. Flook ve Kumar [105], KRS ve asit reflü hakkında çeşitli çalışmalardan bahseden 19 makaleyi incelemiştir. Yetişkinlerde dirençli KRS için anti-reflü tedavisi uygulanmasında yeterli kanıt bulunmadığı gibi, asit reflünün NP'siz KRS'de belirgin bir tesadüfi faktör olarak rol oynadığına dair de veri yoktur.

4.1.4.13. "Osteit"

Bu konu, Bölüm 5b'de detaylı incelenmiştir fakat Telmesani ve al-Shawarby'nin [591] yaptığı çalışma da dikkate değerdir. İlk defa fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi olan 50

hastayı ve revizyon ameliyatı olan 32 hastayı incelemişlerdir. Üzerini örten mukozayla birlikte etmoidin kemik septasından alınan numunelerin histopatolojik incelemeleri yapılmıştır. Kemik değişimleri rekürren olgularda %87,5 iken, primer NP'de %30 olarak bulunmuştur.

4.2. Polipli veya polipsiz kronik rinosinüzitte inflamatuar mekanizmalar (NP'li KRS veya NP'siz KRS)

4.2.1. Özet: KRS etiyolojisi ve patogenezi

Tarihsel olarak, idiyopatik KRS, ya tedavisi tamamlanmamış bir akut rinosinüzit (ARS) vakasının (NP'siz KRS) bitme evresi ya da şiddetli atopi (NP'li KRS) olarak düşünülür. Bu değerlendirmelerin sınırları gayet açıktır fakat alternatif olarak görece birkaç hipotez öne sürülmüştür. Etiyoloji ve patogenezi geniş anlamda tanımlamak için yapılan ilk girişim, KRS'yi konakçının Alternaria cinsi mantara verdiği aşırı yanıta bağlayan "mantar hipotezi" olmuştur [592, 593]. Çoğu araştırmacı ilk ortaya atıldıklarında temel prensipleri reddetmiş olsa da, hâlâ mantarların en azından KRS'nin bazı türlerinde, hastalık şekillendirici olarak rol oynadığına inanılmaktadır. Eikosanoid yolundaki çoğu aspirin intoleransı ile yakından alakalı defektler, genel olarak NP'li KRS'nin potansiyel sebebi olarak da öne sürülmüşlerdir [594, 595]. Özellikle, pro-inflamatuar lökotrienlerin artmış sentezi ve anti-inflamatuar prostaglandinlerin azalmış sentezleri (PGE2), sadece aspirin hassasiyetli nazal polipler için değil, aspirin toleranslı NP'li KRS için de bir mekanizma olarak önerilmiştir. Bazı teorik kanıtlar NP'li KRS için bu düşünceyi desteklese de, lökotrien yolağı inhibitörlerinin sınırlı klinik etkinliği karşısında sessiz kalmaktadır. Stafilokokkal süperantijen hipotezleri, ekzotoksinlerin nazal polipozisi çoklu hücre tiplerine etki ederek büyüttüğünü ileri sürmüştür [542,596]. Net etki Th2 kayması, Treg inhibisyonu, vurgulanmış eozinofil ve mast hücre aktiviteleri ve arttırılmış doku hasarı ve yenilemedir. Süperantijen etkilerinin sadece NP'li KRS hastalarının neden yaklaşık yarısında gösterilebildiği henüz açık değildir; bu sebeple, stafilokokkal süperantijenler kesin etiyolojik ajan olmaktan çok, genellikle hastalık şekillendirici olarak görülürler [594]. "İmmün bariyer hipotezi" koordineli mekanik bariyerdeki defektlerin ve/veya sinonazal epitelin doğal immün yanıtının KRS olarak ortaya çıktığını öne sürmüştür [25]. Bu defektler, teorik olarak, mikrobiyal ajanlar, vurgulanmış bariyer hasarı ve kompansatör adaptif immün yanıttan oluşan bir takımla birlikte, artmış mikrobiyal kolonizasyona sebep olur [597]. Bu hipotez için bir olası moleküler yöntem, bazı KRS türlerinde tanımlanmış olan STAT 3'ün lokal defektlerini kapsar [598]. STAT 3'teki sistemik defektler, NP'li KRS'ye büyük benzerlikler gösteren Job sendromunda tanımlanmıştır [599]. "İmmün bariyer hipotezi" özellikle Batılı NP'li KRS hastalarında görülen Th2 dokusu ve B hücresi infiltratı dâhil olmak üzere, birçok KRS alt tipinde görülen Th alt tipi kaymasından bahsetmez. Bu durum, sinonazal mukozada uygunsuz lokal, adaptif bir yanıt verilmesine sebep olan ilave, fakat yine de belirsiz yöntemler veya defektler anlamına gelir. Th2 kaymasında yer alabilen genler timik stromal lenfopotein (TSLP), IL-33, IL-25, güçlü B hücreli yanıtta yer alan genler ise BAFF, CXCL 12 ve CXCL 13'tür [600-602]. Bu durumda aşırı ve/veya uygunsuz bir Th2 adaptif yanıtı, bariyer fonksiyonundan daha fazla ödün verebilir ve doğal immüniteyi düşürebilir, böylece kendi kendine varlığını sürdüren bir hastalık oluşturur. NP'li KRS'nin en şiddetli tiplerinde, yeni bir kanıt, doku hasarını daha da vurgulayan lokal otoantikorların üretimini desteklemektedir [23]. Son olarak, biyofilmler KRS'ye sebep olabilecek potansiyel bir oluşum olarak ileri sürülmüştür [603]. İmmün bariyerdeki bir defektin biyofilm oluşumunu kolaylaştırabileceği tahmin edilebilir. Biyofilm oluşum mekanizması ve KRS'nin kötüleşmesi hâlâ belirsizdir, fakat sinüs mukozası üzerindeki biyofilmler periodontal hastalıklara aracılık edenlere benzetilmiştir [604].

Epitel hasar ve/veya konakçı bariyer fonksiyon bozukluğu, *S. aureus* ile kolonizasyonla sonuçlanır. Süperantijenik toksinlerin sonraki sekresyonu, epitel hücreleri, lenfositler, eozinofiller, fibroblastlar ve mast hücreleri gibi çoklu hücre tipleri üzerinde etkiye sahiptir. Net etki, lokal olarak, konak immün yanıtından kaçınmaktır. Primer konakçı etkileri, inflamatuar yanıtın Th2 yönünde olması, lokal poliklonal IgE oluşumu, eozinofil sağkalımının ve mast hücre degranülasyonunun artırımı ve eikosanoid metabolizma değişimidir. Bu lokal doku etkilerinin toplamının, polip oluşumunu arttırdığına inanılmaktadır. *S. aureus*'un solunum yolu epitel hücrelerinde yaşama kabiliyeti bu süreci yalnızca artırır.

KRS tipik olarak, burun ve paranazal sinüslerde ortaya çıkan, ara yüzeydeki disfonksiyonel konak-çevre etkileşimi olarak tanımlanabilir

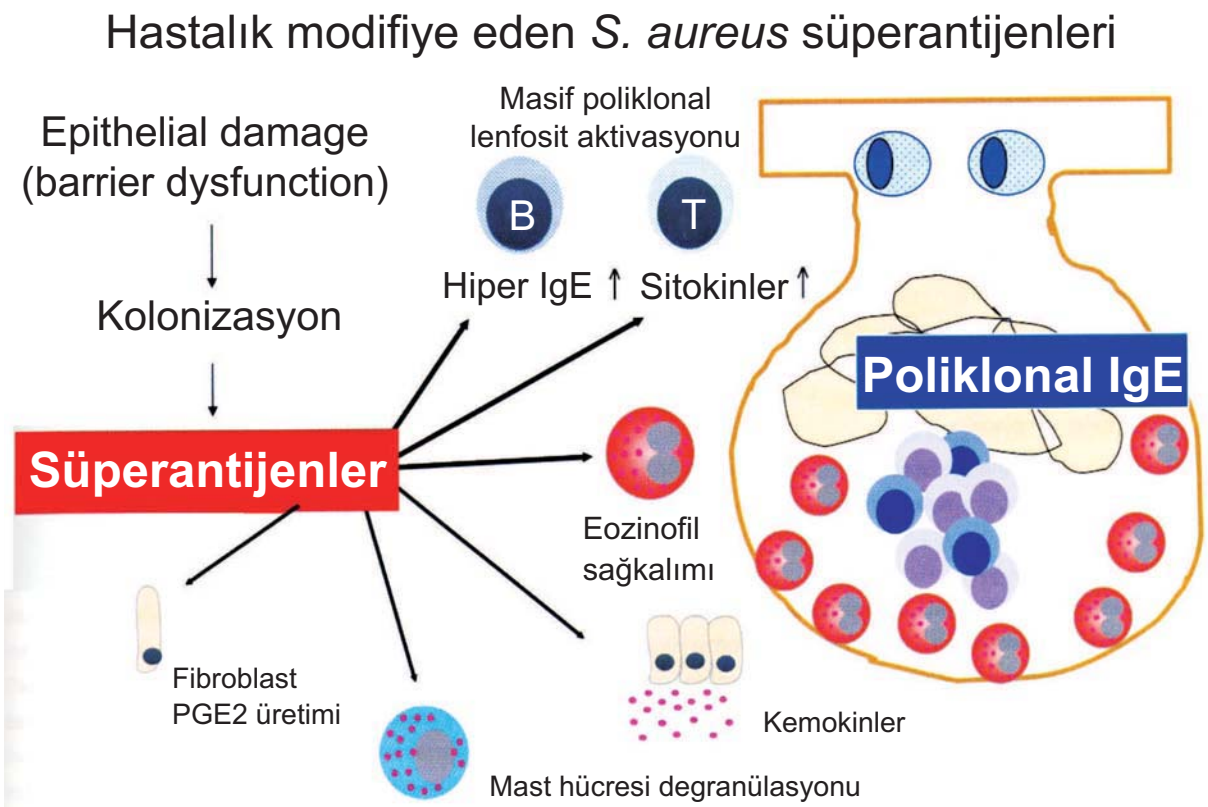
KRS etiyolojisi ve patogenezinden bahseden mevcut hipotezler göründüğünden daha az uyuşmazlık içerisindedir. Örneğin; süperantijenlerin eikosanoid metabolizmasını ayarladığı gösterilmiştir [605, 606], bu durum önerilen teorilerin ikisi arasında bir bağ olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca, NP'siz KRS veya kontrollerin değil de, NP'li KRS'nin epitel hücrelerindeki intraselüler *S. aureus*'un varlığı defektif lokal immünü ve/veya bariyer fonksiyonunu akla getirmektedir [607,608]. Bir mekanizma, süperantijenler tarafından indüklenmiş olan lokal Th2 immün yanıtı ile azaltılmış fagositik özelliklere sahip M2 makrofajlarının indüksiyonu olabilir [594, 609, 610]. *S. aureus* biyofilmlerinin sitokin ortamını süperantijenlerden bağımsız olarak Th2 yönüne kaydırdığı ileri sürülmüştür [603]. Son olarak, mantarların, konak bariyer uzlaşmasını arttıran sıkı bağları çözen, temel intrinsik proteaz aktivitileri vardır [25, 597]. Ekzojen ajanlar ile konakçı

defektleri arasındaki etkileşim, çeşitli bileşenlerin nispi önemi ve geçerliliği değişmeye devam etmesine rağmen teorileri birbirine bağlamaktadır.

KRS'ye olan yatkınlığı belirleyen konakçı faktörleri, kısmen nazal mukozanın immünobiyolojisini yöneten kilit yolaklardaki genetik varyasyonlara dayanmaktadır [25]. KF, CFTR geni yetmezliğinin defektif doğal immün ve bariyer fonksiyonlarını harekete geçirdiği prototipik "genetik" KRS vakasıdır [611]. KF durumunda basit Mendel genetiği geçerlidir, fakat yine de CFTR genindeki eş mutasyonlara rağmen sinüs hastalığının çok çeşitli ekspresyonları görülür [612]. Sonuç olarak, genetik KRS'nin en apaçık vakası olan KF'de bile hasta kişide klinik fenotipi belirleyen çoklu genler vardır [613]. KRS'de önemli olan ilave genetik bölgeleri tespit etme girişimlerinde bulunulmuştur ve bu süreç hâlâ devam etmektedir [614]. Genom boyu bağlantı çalışmaları (GWAS) KRS üzerine henüz kapsamlı çalışmalar yapmamıştır, fakat astım gibi kronik inflamatuar bozukluklara ilişkin çoklu çalışmalar yapılmıştır [615]. Etiyoloji ve patogenezi bağlamında, diğerleri gibi bu çalışmalar da sadece çoklu genetik bölgelerin tutulumunu değil, çevre tarafından belirlenen epigenetik değişimlerin önemini de ortaya koyar [616-619]. Böylece, konakçının KRS gibi kompleks hastalıklara olan yatkınlığı, sadece DNA baz dizilimindeki değil, aynı zamanda DNA metilasyonu ve geçmişteki çevresel etkilenmenin sebep olduğu histon modifikasyon paternlerindeki varyasyonun kombine etkilerini de yansıtabilir. Yatkın hasta süregelen çevresel baskılarla karşılaşır ve bu durum KRS olarak bilinen kronik iltihaplı durumun ortaya çıkmasına yol açabilir.

Çoklu konakçı faktörleri ile çevresel stres etkenleri arasındaki etkileşimin ön plana çıktığı KRS modeli, inflamatuar doku infiltratları ve klinik fenotipte gözlenen çeşitliliğin kolayca açıklanabilmesini sağlar. Son EPOS raporunda KRS, NP'siz KRS, Th1 bozukluğu ve NP'li KRS, Th2 bozukluğu olmak üzere ikiye ayrılmıştır [620]. Daha güncel çalışmalar bu paradigmanın, özellikle NP'li KRS için, bazı Asya poliplerinin Th1, Th17 ve KCN sitokin profilleri taşıması sebebiyle dünya genelinde geçerli olmadığını göstermiştir [621]. NP'siz KRS'nin fibrozis, yüksek oranda "transforming growth factor (TGF)-ß" ve artmış Treg aktivitesi ile karakterize olduğunu, NP'li KRS'nin ise ödem, düşük TGF-ß ve düşük Treg aktivitesi gösterdiğini ileri süren yeni bir hipotez ortaya atılmıştır [594, 622]. Revize edilen bu hipotezin geçerliliğini test etmek için daha fazla çalışma yapılmalıdır.

Şekil 4.2.1. KRS'nin "Süperantijen hipotezi"ne genel bakış..

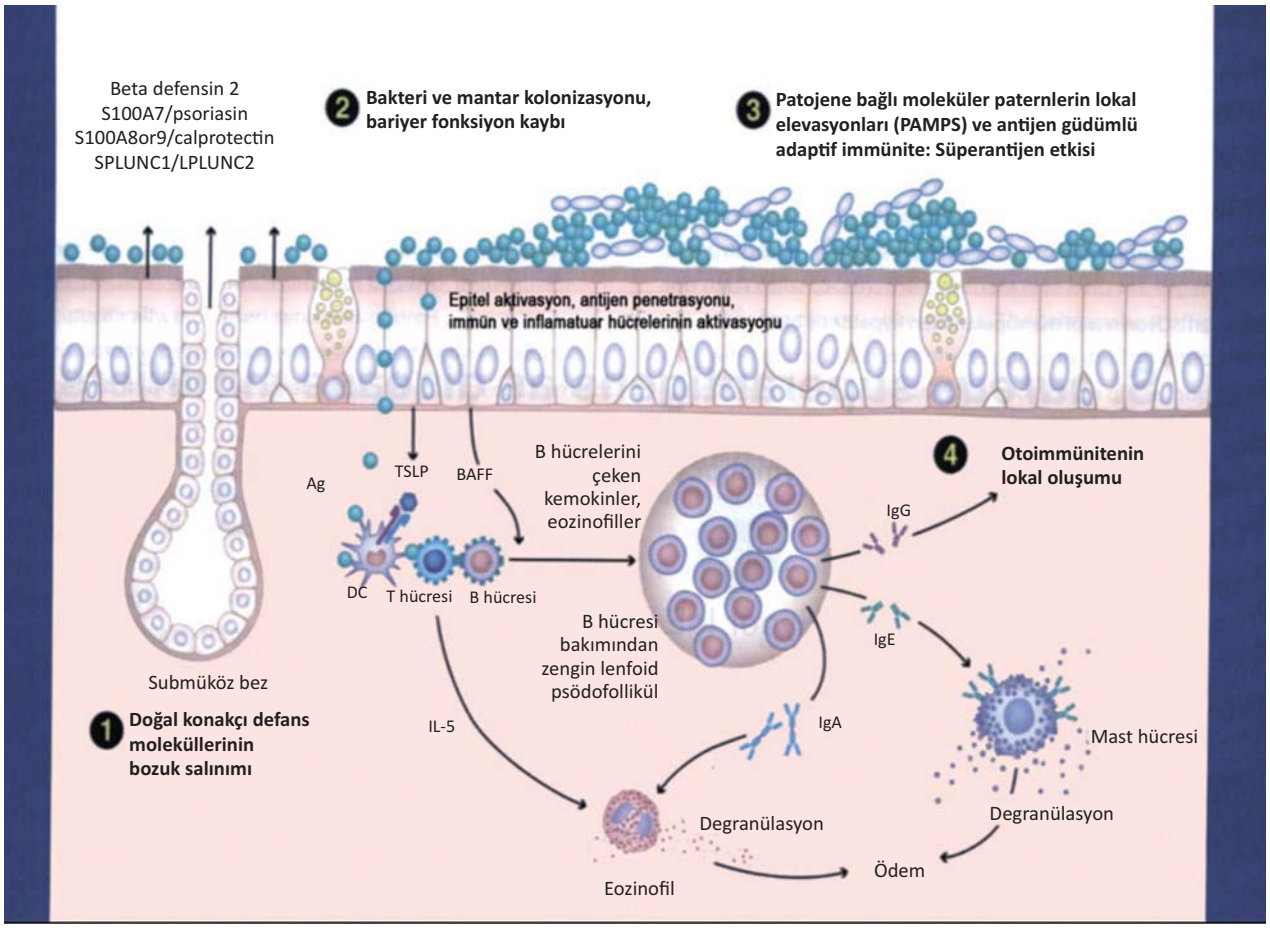


Bachert C et al. Clin Allergy Immunol. 2007[2061].

Fakat, dünya genelindeki etnik ve kültürel farklılıklar neredeyse kesin bir şekilde hastalığa olan yatkınlığı ve konakçının yanıt paternlerini değiştirmektedir. Dünya çapında nazal bakteriyel kolonizasyon paternlerinde görülen varyasyonlar [623] bu konsepti dolaylı yoldan destekler ve süregelen çevresel etkenlerin de kültür ve coğrafya ile birlikte değişkenlik gösterebileceğini ileri sürer.

Son EPOS raporundan bu yana, KRS'nin etiyolojisi ve patogenezini anlama yönünde önemli bir aşama kaydedilmiştir. KRS hâlâ "multifaktöriyel" olarak tanımlanmaktadır ve hasardan doku değişimine olan süreci açıklayacak açıkça çizilmiş bir moleküler yolak yoktur [20]. Fakat KRS'yi tanımlayan persistan inflamasyonun, çeşitli ekzojen ajanları ve sinonazal mukozadaki değişimleri içeren konak-çevre etkileşiminin yetersizliğinden kaynaklandığı konusunda yeni bir görüş birliği vardır. KRS'nin inflamatuar bir bozukluk şeklinde tanımlanması ile birlikte, patojen odaklı hipotezler terk edilmiştir. Bütün bu konsept; konakçı, komensal flora, potansiyel patojenler ve ekzojen etkenler arasındaki etkileşim dengesinden bahseden, genelde kronik mukozal inflamatuar bozuklukların etiyolojisi ve patogenezi hakkında olan günümüz anlayışına uygundur [624].

Şekil 4.2.2. KRS'nin "immün bariyer hipotezi"ne genel bakış.



1: Nazal epiteldeki intrinsik konakçıya ait eksiklikler, doğuştan gelen immün antibakteriyel moleküllerin üretiminde azalmaya neden olur.

2: Lokal immün eksiklikler mikrobiyal ajanların kolonizasyonu ve aşırı büyümesine izin verir.

3: Mikrobiyal ajanlardaki intrinsik paternler epitel hücrelerini daha önce programlanmış yolaklar yoluyla aktive etme kapasitesine sahiptir. Epitel bariyerinin bütünlüğü epitel aktivasyonuna sekonder olarak bozulur, T ve B hücrelerinin antijen veya epitel aracılı yolaklarla artmış direkt stimülasyonuna izin verir.

4: Bu proinflamatuar faktörler lokal inflamatuar mikroçevrenin disregülasyonuna neden olur ve bu da lokal psödofollikül formasyonu ve bölgeye spesifik immünglobulin üretimi ile sonuçlanır. Lokal antikor aracılı etkiler eozinofiller ve bazofilleri degranüle ederek nazal mukozaya sitotoksik ve vazoaktif mediyatörlerin salınmasını sağlar.

4.2.2. Giriş

KRS, burun ve paranazal sinüslerdeki mukozanın devamlı semptomatik inflamasyonu ile karakterize edilen bir klinik sendromdur. Bu bozukluğu belirleyen inflamasyon dış ortama bağlı ara yüzeyde meydana gelir, bu durum KRS'nin, devamlı mukozal inflamasyona, hücresel akıma, radyografik değişimlere ve klinik hastalığa sebep olan, yabancı ajanlara karşı verilen uygunsuz veya aşırı immün yanıttan kaynaklandığını söyleyen henüz kanıtlanmamış hipotezi akla getirmektedir [25]. "Sinüzit" yerine "rinosinüzit" teriminin yaygın şekilde benimsenmesi, solunum ile veya nazofarenksten içeri alınan yabancı maddenin ilk olarak nazal mukozayı ardından doğrudan veya dolaylı şekilde sinüs mukozasını etkilediğine dair görüşü dolaylı olarak desteklemektedir [14, 594]. Dental veya iyatrojenik sinüzit gibi olguların çok küçük bir kısmında, sinüs boşluğundaki sekonder nazal inflamasyona yol açan süreçlerle bu yol ters yönde işler. Nadir olgularda KRS, ekzojen uyaranların olmadığı varsayılan durumlarda mukozada yerleşik inflamatuar süreçlere sekonder ortaya çıkabilir (örneğin; Wegener granülomatozisi, sarkoidoz). Son olarak, KRS, belirgin konakçı genetik faktörleriyle (kistik fibrozis) veya sistemik immün yetmezlikle alakalı olarak oluşabilir. Fakat KRS olgularının büyük çoğunluğunda etiyoloji ve patogenez hâlâ belirsizdir. Bu bölümde, sinonazal mukozanın verdiği immün yanıtın genel prensiplerini açıklayabildikleri durumlarda daha iyi tanımlanmış inflamatuar bozukluklara değinerek, idiyopatik KRS incelenecektir.

İdiyopatik KRS endoskopik bulgulara dayanarak tipik olarak NP'siz KRS ve NP'li KRS olarak ikiye ayrılır. Etiyoloji ve patogenezi bakımından, NP'siz KRS'nin OMC'nin obstrüksiyonuyla daha sıkı bir ilişkisi varken, NP'li KRS genelde daha yaygın mukozal yanıtla ilişkilidir [625]. Araştırmacıların küçük bir kısmı hâlâ iki grup arasındaki ayrımın temelde hastalık yoğunluğu ve süresinden kaynakladığını düşünmektedir [20, 626, 627]. Fakat şimdiki araştırmaların çoğu, ayrı ama birbiriyle örtüşen inflamatuar mekanizmalardan bahsetmekte ve araştırma amaçları için bu ayrımın veri analizini ve hastalığın moleküler yolunu belirlemeyi kolaylaştırdığını söylemektedir [628]. Fakat araştırmacı ve araştırma alanlarının çoğu, idiyopatik KRS'de görülen inflamasyonun temelde konakçı-çevre etkileşim bozukluğundan kaynaklandığını kabul etmektedir [25]. Sekonder inflamatuar mekanizmaları yönlendiren ekzojen ajanların belirlenmesi uzun yıllardır araştırmaların odak noktası olmuştur.
Bu bölümde, günümüzde önerilen çevresel inflamatuar tetikleyicilere dair genel bir inceleme ve şu anki mevcut ölçülerde hastalık fenotipine dayalı şekilde spesifik ajan ve mekanizmaları ayırarak, KRS'de görülen konakçı mukozal yanıtla ilgili yapılan bir literatür değerlendirmesi yer alacaktır.

4.2.3. İnflamatuar tetikleyiciler

4.2.3.1. Bakteriler

Bakterilerin ARS etiyolojisinde büyük bir rolü vardır ve tamamen tedavi edilmemiş bakteriyel ARS'nin KRS oluşumuna sebep olduğu uzun zamandır düşünülmektedir. Bakteriler akut enfeksiyöz alevlenmeleri tetikleyebilirken, bakterilerin KRS'nin ilk oluşumundaki rolleri hâlâ tam bilinmemektedir. Bu bölümde, güncel verilere ağırlık vererek bakterilerin KRS'nin etiyolojik ajanları olup olmadığı yönündeki kanıtlar hakkında bir değerlendirme yer almaktadır.

Nazal mikrobiyota kompleks olup, sağlık ve hastalık durumlarındaki bakteriyel yoğunluğu ve kompozisyonu belirlemek üzere çeşitli hassasiyet ve özgüllük derecelerine sahip çoklu metotlar kullanılır [629]. Vestibülden alınan numunelerin moleküler tekniklerle yapılan analizleri, stafilokok ve korinebakteriyum baskın olacak şekilde çoklu bakteriyel türleri göstermiştir [630, 631]. İki familya arasında, antagonistik bir ilişki olduğu izlenimi uyandıran ters bir korelasyon görülmüştür [632]. Ayrıca, *Staphylococcus epidermidis* de *S. aureus* ile yarışıyor gibi görünmektedir [633]. Orta meatusun normal mikrobiyotası elbette anterior nostrilden daha farklı olabilir fakat bu prensiplerin geçerli olması muhtemeldir. Sadece geleneksel yöntemlerle araştırılan sağlıklı sinüs boşlukları, nazal solunum yolundan çok daha az bakteriyel kolonizasyon barındırıyor gibi görünmektedir [634]. Henüz test edilmese de, sağlıklı bireylerin alt solunum yolunda dahi görülen kolonizasyona bakılırsa, daha hassas yöntemler sinüslerdeki belirgin bakteriyel yükü ortaya çıkaracaktır [630]. Burunda ve muhtemelen sinüslerde komensal bakterileri kolonileştirmek sadece patojenlerin büyümesine müdahale etmek değil, aynı zamanda konakçı immün yanıtını değiştirmek açısından da önemlidir[635]. Bu son bahsedilen etki, fare solunum yolunda araştırılmıştır. Bakterisiz ve komensal olmayan ortamlarda büyütülen hayvanlar, ovalbumin uyarımına karşı arttırılmış Th2 yanıtı vermiştir [636]. Komensaller ortama konulduğunda, bu etki ters yönde olmuştur. İnsan bağırsaklarında komensaller Treg yanıtlarını indükler [624, 637], fakat benzer etkilerin insan solunum yolunda olup olmadığı bilinmemektedir. Yine de bu bulgular, komensal bakterilerin doğal immün sistemle etkileşerek, üst solunum yolundaki fizyolojik immün regülasyonunda büyük rol oynayabileceklerini göstermektedir [638].

KRS'deki nazal ve sinüs mikrobiyotası şimdiye kadar sadece geleneksel yöntemlerle araştırılmıştır. KRS ile kıyaslandığında kontrol gruplarında yüksek oranda *S. epidermidis* görülmüştür [639]. ARS ve KRS karşılaştırıldığında, raporların çoğunluğu KRS'de arttırılmış oranda *S. aureus*, gram-negatif rodlar ve anaeroblar olduğunu göstermektedir [3, 640-647]. Fakat diğer araştırmacılar, KRS'nin nazal bakteriyolojisi ile normal kontroller arasında fark olmadığını

göstermiştir [648, 649]. Tek taraflı KRS olgularında, hastalıklı ve hastalıksız tarafların her ikisinde de benzer mikrobiyolojik floralar olduğu görülmüş [650] ve başarılı klinik sinüs ameliyatları sonrasında kültür sonuçlarında değişiklik olmamıştır [651]. Metodoloji [3], eşlik eden allerjik rinit [652], önceki antibiyotik tedavisi ve analiz için malzeme kaynağında (nazal veya sinüs) görülen varyasyonlar nedeniyle bazı farklar olsa da, bu çalışmaların genelinde bakterilerin KRS etiyolojisi ve patogenezindeki rolü araştırılmıştır. Diğerlerinin aksine bazı araştırmacılar *S. epidermidis*'in patolojik rolünü önemsememiştir. Epitel hücrelerin içinde [653, 654] veya biyofilm ortamında bulunan organizmalar aynı zamanda geleneksel yöntemlerin kullanıldığı bakteriyel identifikasyon oranında varyasyon yaratabilir. Moleküler tekniklerin uygulanması, KRS'deki nazal mikrobiyotanın tam olarak açıklanması sürecini başlatabilir. Son zamanlarda, orta meatustan alınan numunelerde, 16S ribozomal DNA tekniği kullanılarak yapılan prospektif bir çalışmada, KRS'de kontrollerden farklı bir polimikrobiyal flora olduğu ortaya çıkmıştır [655]. Sonuçlar anaerobların KRS'de baskın olduğunu göstermiştir. Mikrobiyal topluluğun yoğunluğu ve kompozisyonu konakçı yanıtının regülasyonunda rol oynayabileceğinden ötürü [624, 657, 658], bu meseleyi tam anlamıyla irdelemek üzere metagenomik tekniklerin [656] kullanıldığı daha geniş çaplı araştırmalar yapılmalıdır. Özellikle astımda alt solunum yolu mikrobiyotası bozuktur ve bu durumun hastalık patogenezinde rol oynadığı öne sürülmektedir [630]. Etkilerin KRS'de görülüp görülmediği hâlâ belirsizdir. Son olarak, bilgilerin büyük çoğunluğunun batı ülkelerinde yaşayan beyaz ırk hastalardan alındığı akılda tutulmalıdır ve diğer ırklarda ve coğrafik bölgelerde görülen bakteriyel kolonizasyon oranları sağlık ve hastalıkta çok farklı olabilir [659].

S. aureus, batı ülkelerindeki KRS hastalarında tespit edilen en yaygın geleneksel bakteriyel patojendir [660]. Stafilokok insidansı Asya NP'li KRS'de [623] daha düşüktür, fakat bakterinin olması veya olmaması, veya mikrobiyal ajan, hastalık oluşumundaki rolünü ortadan kaldırmaz. Bakteriye özgü etkilerin konakçıda ortaya çıkan belirtileri *S. aureus* için mevcuttur, fakat bu durum NP'li KRS'li hastaların en azından bir alt kümesinin, etiyolojisinde değilse de, patogenezinde rolü olduğunu düşündürmektedir. Son 10 yıl içerisinde, NP'li KRS'deki bu organizmaya dair hatırı sayılır kanıtlar toplanmıştır ve kolonileşen *S. aureus*'un lokal eozinofilik inflamasyonu arttıran ve polip oluşumunu hızlandıran süperantijenik toksin (SAg)'ler salgıladığını öneren "Stafilokokal Süperantijen Hipotezi"ni güçlendirmiştir [542, 596]. Bu hipotezi destekler nitelikteki kültürel çalışmalar, stafilokok ile nazal poliplerin varlığı arasında büyük bir korelasyon olduğunu belirtmektedir [661]. Bu sonuçlar, NP'siz KRS veya kontrol hastalarında değil de NP'li KRS hastalarında intraselüler *S. aureus* olduğunun yakın zamanda ispatlanması ile doğrulanmıştır [607, 608]. Ek olarak, NP'li KRS hastalarının yaklaşık %50'si, önceki lokal stafilokokal süperantijen maruziyetine uygun dokuda B ve T hücreli yanıtlar göstermiştir [542, 662-666]. Buna, SAg'a karşı spesifik IgE ve lokal SAg maruziyetinin göstergesi olan polip T hücreleri dâhildir. Ayrıca, SAg toksinleri NP'li KRS'li hastaların bir kısmında tespit edilirken, kontrollerde görülmemiştir [667]. Bu in vivo bulgular, beyaz ırk hastaların nazal poliplerinin %50'sinde ve Asyalı hastaların poliplerinin daha düşük bir yüzdesinde görülen stafilokokal süperantijen etkisinin immünolojik "ayak izleri" dir. Mekanik bir açıdan bakarsak, in vitro çalışmalar SAg indüklü sitokin salımının pro-inflamatuar, Th2'ye kaymış olduğunu, interlökin (IL)-4 ve IL-5'i yükseltme fakat TGF-β ve IL-10'u düşürme eğiliminde olduğunu göstermektedir [668-670]. SAg'ler eikosanoid metabolizmayı pro-inflamatuar bir şekilde çalıştırır [605,606], granülosit geçişini ve sağkalımı arttırır [671], ayrıca başka bir stafilokokal toksin (SpA) mast hücresi degranülasyonunu hızlandırır [668]. Stafilokok, polip ve alt konka burun kültürlerindeki sitokin ve MMP ekspresyonunu muhtemelen süperantijen etkisi ile artırmıştır [672]. Yakın zamanda, stafilokokal süperantijenlerin glukokortikoid reseptörünün ß izoformunun indüklenmesi ile glukokortikoid yetmezliğine neden olabilecekleri öne sürülmüştür [673]. Genelinde tüm bu çalışmalar, SAg'lerin Th2 sitokini geliştirme kapasitesine ve Batılı hastaların nazal poliplerinde görülen yeniden biçimlenme profiline sahip olduğunu gösterir. Ayrıca, lokal SAg etkisinin görülmesi eozinofilik inflamasyonun şiddeti ile ilişkilidir [585]. Şimdiye kadar, süperantijenlerin NP'siz KRS'de farklı bir etiyoloji ve patogenezi ortaya koyan bir rolü olduğuna dair kanıt bulunmamaktadır.

Biofilmler ve/veya bakterinin intraselüler yerleşimi, standart tedaviye direnci arttırabilir

Özetle, stafilokokal süperantijenler NP'deki inflamasyonu çoğaltıyor ve ayarlıyor gibi görünse de, doğrudan etiyolojik rolü konusunda bir kanıt yoktur [594]. Toksijenik stafilokokun görece yaygın intranazal varlığı, bilinmeyen konakçı faktörlerin hastalık ekspresyonunu etkileyebileceğine işaret eder [674]. Ek olarak, incelenen Batılı polip hastalarının yaklaşık %50'sinde SAg tepkilerine dair hiçbir belirti olmamasına karşın, süperantijenlerin NP'li KRS'de görülen tipik inflamatuar tepki için gerekli olmadığını gösteren benzer bir fenotipik görünümü vardır. Son olarak, KF hastaları yüksek oranda stafilokokal kolonizasyon ve polip oluşumu göstermektedir, fakat hiçbirinde SAg etkisine ve dikkat çekici şekilde farklı bir histolojiye ve sitokin profiline dair bir belirti yoktur [25]. Bu etkenler çoğu araştırmacının *S. aureus'*u kesin bir etiyolojik ajandan ziyade, hastalık modifiye eden bir bakteri olarak değerlendirmesine sebep olmaktadır, fakat yine de bu bulgular stafilokoka özgü etkiler gösteren moleküler belirtilerdir [675, 676].

Bakteriyel biyofilmler KRS etiyolojisi ve patogenezinde de yer almaktadır. Biyofilmler, koruyucu bir ektraselüler matriks içine gömülü bakteri topluluklarından oluşan oldukça

organize yapılardır. Sinonazal mukoza gibi yüzeyler üzerinde bakteriyel biyofilm oluşumu, büyüme için optimumun altındaki durumlarda sağkalım için geliştirilen evrensel bir stratejiyi yansıtır [677, 678]. Biyofilmler bakteriyi konakçı defansından ve antibiyotiklerden korumaya yarar [679] ve serbest bakterilerin periyodik salınımı yoluyla KRS'deki rekürren alevlenmelere sebep olduğu düşünülür [680]. Biyofilmler çoğunlukla kontrollerde yoktur fakat hem NP'siz KRS hem de NP'li KRS hastalarında bulunur. KRS popülasyonunda kaydedilen biyofilm oranları muhtemelen teşhis yöntemlerindeki farklılık nedeniyle %30 ila %100 arasında değişir [681-690]. *Haemophilus influenzae*, *S. aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *P. aeruginosa* ve *Moraxella catarrhalis*'i içeren birçok bakteriyel türler, KRS biyofilmleri ile ilişkilendirilmiştir [677, 678, 684, 687,689]. *S. aureus* ve *P. aeruginosa* biyofilmlerinin varlığı ameliyat sonrası istenmeyen sonuçlarla ilişkilendirilirken [686, 691], *H. influenzae* biyofilmlerinin varlığı istenen sonuçla ve daha hafif seyreden bir hastalıkla ilişkilendirilmiştir [692]. Özellikle *S. aureus* kötü prognozla ilişkilendirilmiştir [693]. *S. aureus* biyofilmlerinin herhangi bir stafilokokal süperantijen etkiden bağımsız olarak, Th2 adaptif immün yanıt geliştirdiği öne sürülmüştür [603]. Aksine, daha önce yayımlanan bir rapor, KRS biyofilm hastalarında Th1 inflamasyonuna doğru bir kayma olduğunu göstermiştir [694]. Fakat bu çalışma stafilokokal biyofilmler ile sınırlı değildir. Ayrıca, farklı sonuçlar, biyofilmlerin konakçı tepkisini çarpıtma kabiliyetlerinden çok, özellikle nazal poliplerin olması veya olmaması durumu, her çalışmada birbirinden farklı hasta popülasyonlarını yansıtabilir. En güncel çalışmalar, konakçı epitelinin bozulmasının, biyofilm aracılı inflamatuar etkilerin sinonazal dokulara ulaşmasına izin verdiğini belirtmektedir [695]. Genelde biyofilmlerin, konakçı defansına ve antibiyotiklere direnci kolaylaştıran ve tedaviye dirençli hastalıkların gelişimine yardımcı olan bakteriyel bir adaptasyon olduğu büyük ölçüde kabul görmektedir. Dahası, biyofilm hedefli tedavilerin KRS yönetiminde yararlı olması da muhtemeldir. Fakat biyofilmlerin KRS'nin ilk oluşumunda herhangi bir rolü olup olmadığı hakkında henüz tam bir bilgi yoktur [696].

4.2.3.2. Mantarlar

Mantarların KRS'deki rolü son 10 yılda pek çok tartışmaya konu olmuştur [697, 698]. Hassas tanı koyma tekniklerinin kullanılması, mantarların hem KRS hastalarının hem de kontrollerin neredeyse %100'ünde tespit edilen yaygın intranazal yapılar olduklarının bir göstergesi olmuştur [592, 699]. Fakat kontrollerin aksine, IgE aracılı küf allerjisinde bir artış olmaksızın KRS'li hastaların nazal dokularında ve lümeninde eozinofiller görülmüştür [592]. Bu gözlemler, yaygın hava kaynaklı mantarlara gösterilen non-IgE aracılı aşırı konakçı tepkisinin, sadece yoğunluk bakımından farklılık gösteren polipoid ve non-polipoid, çoğu KRS türünde primer patojenik tetikleyici işlevi görmesinden bahseden "KRS'nin Mantar Hipotezi" nin temelini oluşturmuştur [593, 700, 701]. Bu teoriyi desteklemek için ortaya konan temel kanıt; KRS'li hastalardan alınan periferik kan mononükleer hücreleri (PBMC)'nin in vitro Alternaria antijeninin supra-fizyolojik dozlarının uyarımına karşılık oluşan nispi hiperreaktivitesi olmuştur [702]. KRS hastalarından alınan PBMC'ler, Alternaria özütüne maruz kalmaları sonucu belirgin şekilde daha yüksek Th1 ve Th2 sitokin seviyeleri göstermiştir ve bu yükselmiş yanıtın, T hücrelerinin Alternaria'ya karşı oluşan immünolojik bir duyarlılığı yansıttığı ve bu durumun KRS inflamatuar yanıtını tetiklemede özellikle önemli olduğu düşünülmektedir. İlave kanıt olarak, KRS hastalarından alınan nazal mukus veya doku, eozinofil migrasyonu tetiklemiş [703] ve Alternaria mantarının 60-kDa bileşeninin, daha sonra, in vitro PAR reseptör aktivasyonu yoluyla eozinofil degranülasyonunu tetiklediği görülmüştür [704]. Bu veriler Alternaria'nın çift yönlü bir rolü olduğu şeklinde yorumlanmıştır: birincisi, Alternaria proteinleri, eozinofilleri çekmeye ve aktive etmeye yarayan sitokin yanıtını indükleyen T hücrelerinin karşısına çıkar. İkincisi, Alternaria, eozinofillerin hedefidir, PAR reseptörüyle degranülasyonu tetikleyip sonrasında mukozal hasar yaratırlar. Mantarlara karşı eozinofiller için bu efektör rol, eozinofiller normalde mantar organizmalarını hedef alan konakçı defans yanıtında belirgin ölçüde rol almamasına rağmen, öne sürülmüştü [705]. "Mantar Hipotezi"ne yöneltilen daha ileri eleştirilerde, bu çalışmalara [702, 703] katılan hastaların çoğunluğunda eşlik eden astım olduğuna ve PBMC'lerden gelen yükseltilmiş sitokin yanıtlarının ve eozinofil migrasyonunun kaynağının KRS'den değil bu astımdan olabileceğine dair gözlemlere yer verilmiştir [25, 697, 698]. Ayrıca, diğer araştırmacıların PBMC'lerden gelen mantara bağlı sitokin yanıtlarını çoğaltma girişimi başarısız olmuş ve bu durum KRS hastalarında mantar antijenlerine karşı evrensel aşırı yanıt verme özelliğinin olmadığını açıkça göstermiştir [706, 707]. Yine de, mantarlara olan ilgi, hipotezin bütününe başlangıçta karma destek veren topikal intranazal anti-fungal ajanlar kullanılarak yapılan bir dizi ilaç denemesine sebep olmuştur [708-711]. Fakat intranazal amfoterisin kullanılarak yapılan kapsamlı, çok-merkezli, kör ve randomize bir deneme, herhangi bir etkinlik belirtisi gösterememiştir [712]. Daha da önemlisi, yapılan takip çalışması, amfoterisinin KRS lavaj numunelerindeki proinflamatuar kemokin, sitokin veya büyüme faktörü üzerinde belirgin hiçbir etkisi olmadığını göstermiştir [713]. Sonuç olarak, mevcut literatür KRS için topikal anti-fungal ilaçların rutin kullanımını desteklememektedir [714] ve başlangıçta öne sürüldüğü şekliyle mantar hipotezine verilen destek azdır.

Çoğu KRS vakasının etiyolojisinde mantara özgü rolün kanıtı yoktur

Mantarların KRS'de evrensel veya primer antijenik uyaran olduğu görüşü büyük ölçüde terk edilse de [715, 716], bu durum, mantarları KRS etiyolojisi ve patogenezinde bir faktör olmaktan an az üç nedenden ötürü alıkoymaz.
a. Mantarlar, özellikle Alternaria, eozinofil ve nötrofillere sekonder etkileri olan nazal epitel hücrelerin apikal yüzeyinde bulunan proteaz reseptörleri (PAR)'ni non-spesifik

şekilde aktive edebilen intrinsik proteazlar içerir [717, 718]. Bir proteazın KRS'nin fazla sentezlenmesini sağlayan epitel bazlı proteaz aktive reseptörler (PAR) olarak rol oynadığı ve bunun bir sinyal biçiminde mantar organizmalarının yüksek miktarda bulunması durumunda belirgin bir inflamasyona sebep olabileceği bilinmekle birlikte, non-spesifik etkileri önemli olabilir [25, 719, 720].

b. Mantarlar klasik olarak şöyle tanımlanan allerjik fungal rinosinüzit (AFRS)'in etiyoloji ve patogenezinde rol oynayabilirler: [25] nazal polipozis [14], koyu eozinofilik müsin [594] ve karakteristik BT bulguları, [625] seroloji ve deri testleri sonucu mantar antijenlerine karşı tip 1 duyarlılık [626] ve kültür veya histoloji ile musinde mantar elementleri tespit edilmesi [721, 722]. AFRS, KRS'nin immünolojik açıdan farklı bir alt kümesi olarak öne sürülmüştür [723]. Bunu desteklemek için, AFRS hastalarından alınan PBMC mantar antijenlerine karşılık Th2 sitokin salgıladıkları gösterilmiştir [724]. Bu sistemik duyarlılığa ek olarak, AFRS hastalarında eozinofilik müsin [725] ve mukozada [726] fungal-spesifik IgE'de görülmüştür. NP'li KRS hastalarında koyu eozinofilik müsin görülmekle birlikte, mantar allerjisi saptanmadığı veya histolojik incelemede gros olarak mantarlar bulunmadığı sürece, bu gözlemlerin sonuçları net olmaktan bir hayli uzaktır [290]. Özellikle, mantar allerjisi veya eozinofilik müsinde gros mantar olması veya olmamasının histoloji, inflamatuar hücre infiltratı, doku eozinofilisi veya fungal-spesifik PMBC proliferasyonu üzerinde hiçbir etkisi yoktur [727-729]. Küçük bir mikroarray çalışması da müsinde mantar olmaması durumunda gen ekspresyon profilinde çok az bir farklılık olduğunu göstermiştir [730]. Bazı araştırmacılar, mantar veya mantar allerjisi olduğuna bakmaksızın gruplar arasındaki benzerlikleri, mantar allerjisinin AFRS'deki inflamasyonu yönlendiren primer patofizyolojik etken olamayacağını gösterdiği şeklinde yorumlamıştır [79,731]. Sorunu çözmek için ek çalışmalar yapılması gerekir [722].

c. Mantarların hücre duvarları, solunum yolu epitel hücrelerinde bulunan doğal immün yanıtları tetikleyen, patern tanıma reseptörü(leri) tarafından tanınan polisakkarit polimer kitin içerir [732]. Kitin, in vivo fare çalışmalarında eozinofiller, bazofiller ve Th2 lenfositlerinin mukozal infiltrasyonu ile lokal Th2 immün yanıtını başlatır [733]. Kitin aynı zamanda, kitini görünüşte bir defans mekanizması olarak parçalayan ve karşılığında Th2 inflamasyonunu düşüren asit memeli kitinaz enzimi (AMCaz)'ni indükler [732]. AMCaz, kitinden bağımsız olarak astmatik inflamasyonda da yükselmiş olabilir ve bu durumda Th2 inflamasyonunu yönlendirir [732, 734]. Üst solunum yolunda, epitel hücreleri de AMCaz eksprese eder ve nazal poliplerdeki seviyeleri belirgin şekilde daha yüksektir [735-738]. Benzer şekilde kitin, kültürdeki sinonazal epitel hücrelerinde AMCaz ekspresyonunu uyarır [739]. Bu sonuçlar ilginçken, kitinin veya AMCaz'ın alt solunum yolu hastalığındaki klinik önemi belirsizdir ve AMCaz veya kitinin KRS etiyolojisi veya patogenezindeki rolleri daha da şüphelidir.

Özetle, yüksek miktarda mantarın teorik olarak doğrudan immün-uyaran etkileri varken, AFRS dışında, mantar antijenlerinin KRS'de görülen mukozal T veya B hücre yanıtlarının primer hedefleri olduklarını gösterir herhangi bir tutarlı in vitro veya in vivo kanıtımız yoktur. Bu nedenle, başlangıçta tüm kronik sinüs hastalıklarının temelinde yattığı düşünülerek mantar hipotezine gösterilen ilgiye rağmen, amfoterisin [713] ile yapılan klinik denemelerdeki başarısızlık ile birlikte, temel bilimsel kanıtların şu anki durumu, mantarların KRS'de merkezi bir rolü olmasının ihtimal dışı olduğunu göstermektedir.

4.2.3.3. Allerjenler

Solunan allerjenlerin KRS etiyolojisi ve patogenezindeki olası rolü tartışmalıdır. Tartışmaların çoğu KRS ve atopinin belirli tanımlarının olmaması, allerji test yöntemlerindeki çeşitlilik ve allerji testi yaptıran hastaların önyargılarından kaynaklanmaktadır [79,740]. Patofizyolojik bir bakış açısından, allerjik rinit (AR), antijen spesifik Th2 lenfositlerinin ve IgE salgılayan plazma hücrelerinin oluşumuyla birlikte, dendritik hücreler ve naif CD4+ lenfositleri vasıtasıyla mukozal bariyerden antijenik yabancı proteine karşı oluşan konakçı duyarlılığı sonucu meydana gelir. Sonrasında mukoza boyunca oluşan antijenik uyarımlar, mast hücre yüzeylerine IgE'nin çapraz bağlanmasına, sonrasında degranülasyona ve eozinofil gibi inflamatuar hücrelerin göçüne yol açan ilave Th2 sitokin salınımına sebep olur. KRS patogenezi daha az anlaşılırdır, fakat bu mekanizmaların en azından birkaçı uygulanabilirdir. Klinik olarak, AR semptomları da KRS ile büyük ölçüde çakışır [26], fakat KRS'nin çoğu tipinde görülenlerden daha az şiddetlidir. KRS üzerine yapılan çalışmalar, sinüs mukozası ve nazal mukozadaki inflamasyonların, "rinosinüzit" terimini oluşturan hastalık yoğunluğu bakımından değilse de, profil olarak birbirine benzediğini göstermektedir [14]. Yakın zamanda yapılan çalışmalar, allerjenlere karşı nazal provokasyonun sekonder maksiler sinüs inflamasyonuna yol açtığını göstermiştir [741]. Bu bilgi, kanarya otuna (ragweed) bağlı AR'daki BT değişimlerini gösteren raporlara uygundur [742]. Teknik konuşmak gerekirse, AR aslında; en azından intermitan AR'den çok daha yoğun bir inflamatuar profile sahip pereniyal AR gibi daha şiddetli durumlarda, sadece nazal değil aynı zamanda kronik sinüs mukozal inflamasyonunun da görüldüğü ARS olarak ifade edilebilir [743]. Böylece, pereniyal AR, nazal ve sinüs mukozasının 12 haftadan fazla süren inflamasyonu şeklindeki KRS tanımına dâhil edilebilir. Bu açıdan, AR'ın KRS'deki rolüne ilişkin kafa karışıklığının büyük kısmı açıklığa kavuşur. AR, KRS'nin birçok tipinde aktif olan aynı efektör hücreleri, sitokinleri ve inflamatuar aracıları paylaşan sinonazal mukozal inflamasyonun sadece bir mekanizması olarak görülebilir ki, bu durum moleküler perspektiften oldukça iyi anlaşılmaktadır. Fakat, AR'ın varlığı (pozitif RAST veya deri testi ile teşhis edilen), non-allerjik KRS ile kıyaslandığında, semptom şiddetini, hastalığın BT taramasındaki boyutunu veya cerrahi başarısızlık ihtimalini etkilemediği için, AR'ın KRS'deki toplam inflamatuar görünüme olan katkısı, tipik olarak oldukça hafiftir [744-746].

Ayrıca, hastalıktan kaçınma ve immünoterapi bazı rinit semptomlarını hafifletirken, sinonazal hastalığı düzeltmemiştir [79].

O halde özetlersek, AR'ın bazı şiddetli ve pereniyal tipleri teknik olarak KRS tanımına uysa da, AR'ın tipik bir KRS vakası etiyolojisindeki rolünü destekleyici kanıtlar güçlü değildir. Varılabilecek en mantıklı sonuç, AR'ın genelde, çoğu KRS hastasında görülen sinonazal inflamasyona değişken fakat nispeten hafif bir şekilde katkıda bulunan süperempoze bir sorun olarak ele alınması gerektiğidir. Önemli muhtemel istisnalar ise, genel bariyer yetmezliğine işaret eden [14,23] çoklu pozitif deri testleri olan şiddetli NP'li KRS hastaları [25], yukarıda bahsedildiği gibi allerjik fungal rinosinüzit hastaları [722] ve sistemik atopi yokluğunda [542, 596] lokal poliklonal IgE'li hastalar [594] olabilir. Hastaların bu alt grubunda, ortam ajanlarının yaygın dizilimine karşılık süperantijenli lokal poliklonal IgE ile bunun sonucunda oluşan masif kronik mast hücre uyarımının ortaya çıktığı öne sürülmüştür [747].

4.2.3.4. Virüsler

Solunum yolu virüslerine karşı oluşan savunma, doğal ve adaptif immüniteden oluşur [748]. Bu koruyucu yanıtlar, BT taramalarında görülebilen sinüs inflamasyonunu tetikler fakat etkilerinin kısa süreli olduğu tahmin edilir [749] ve viral üst solunum yolu enfeksiyonları (ÜSYE)'nın sıklığına karşın, herhangi bir KRS ilişkisine pek fazla dikkat edilmemiştir. Virüslerin KRS etiyolojisindeki ve patogenezindeki rollerini değerlendirmek üzere konuyu üç hipoteze böleceğiz:
1. Virüsler mukozal inflamasyonun kronik nedenleridir.
2. Virüsler KRS'ye zemin hazırlayan ilk travmayı tetiklerler.
3. Virüsler KRS'nin akut alevlenmelerini tetiklerler [750].
Virüslerin, KRS'yi tetikleyen sinonazal inflamasyonun kronik bir nedeni olabileceğine dair kanıtlar oldukça azdır. Virüsler konakçı DNA'sına girebilme kapasitesine sahiptir ve teorik olarak üst solunum yolu mukozasında latent enfeksiyonlar oluşturabilirler. Yakın zamandaki bir çalışma, KRS hastalarının alt konkalarından alınan epitel hücre numunelerinin %21'inde, kontrollerin ise %0'ında rinovirüs olduğunu göstermiştir [751]. Fakat daha sonra, üst solunum yolu virüslerinin birçok çeşidini test eden bir takip çalışması, hem hastalarda hem de kontrollerde %0 gibi bir oran elde edince; bu bilgiyi doğrulayamamıştır [750]. Birlikte ele alındığında bu çalışmalar, virüslerin KRS'deki kronik inflamasyonun uyarımında önemli bir rolü olduğunu göstermemektedir. Virüslerin, KRS oluşumuna zemin hazırlayan ilk travmanın tetiklenmesinde de rolleri yoktur. Her ne kadar bu hipotez KRS'de test edilmemiş olsa da, erken çocukluk döneminde geçirilen viral enfeksiyonlar yıllar sonra oluşan astımla ilişkilendirilmiştir [752]. Mekanizma hâlâ belirsizdir, fakat konakçı dokularında daha sonra provoke edildiğinde hastalık olarak kendini gösteren viral kaynaklı kalıcı epigenetik değişimlerle ilişkili olabilir [753].
Solunum yolu hastalığının alevlenmesine ilişkin olarak, viral enfeksiyonlar astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) alevlenmesinde açıkça görülmüştür [754-757]. Viral ÜSYE'ler akut bakteriyel rinosinüzitin çoğu evrelerinin öncesinde beklenir. KRS alevlenmelerine ilişkin in vivo veriler yetersizdir, fakat sigara dumanıyla birlikte viral enfeksiyonun, KRS'nin akut alevlenmelerine katkıda bulunan epitel aktivasyonu arttırdığı öne sürülmüştür [758]. Çift sarmallı RNA ve sigara dumanı kullanılarak yapılan bu in vitro çalışmalar, in vivo eozinofilik yanıt geliştirmesi gereken nazal epitel hücrelerinde RANTES ekspresyonunun artmasını tetiklemiştir. Özetle, viral enfeksiyonlar ile KRS arasındaki potansiyel ilişki henüz tam olarak incelenmemiştir. Fakat viral ÜSYE'lerin üst solunum yolu epitel bariyerini yok etmedeki kanıtlanmış yeteneklerini [759] düşünürsek, KRS etiyolojisi ve patogenezinde rol oynamaları muhtemeldir.

4.2.3.5. Çevresel toksinler

Sigara dumanı, ozon, kükürt dioksit, azot dioksit ve hava kirletici partiküller (örneğin; dizel egzoz dumanı) gibi toksinlere maruz kalınması, epitelin zarar görmesini tetikleyebilir ve temelde solunum yolu inflamasyonuna sebep olabilir. Bu ajanlar, doku hasarına sebep olabilecek reaktif oksijen türleri (ROS)'nin ve reaktif azot türleri (RNS)'nin üretimiyle birlikte oksidatif ve nitrosatif strese sebep olur [759]. Birçok çalışma sigara dumanının etkileri üzerine odaklanmış olsa da, KRS'de görülen toksin maruziyetlerinin çoğunun önemi bilinmemektedir. KRS prevalansı sigara içenlerde daha yüksek kaydedilmiştir [760, 761] ve içiciler ameliyata daha az olumlu yanıt verirler [762, 763]. Salgılama ve siliyer atım frekansındaki değişimlerin [764] yanı sıra, bakteriyel biyofilmlerin indüksiyonu [765] sigara dumanının KRS'ye yönelik zararlı etkilerindendir. İn vitro verilere dayanarak, viral enfeksiyonla birlikte sigara dumanının KRS hastalarında akut alevlenmelere ve eozinofilik inflamasyona yardımcı olduğu öne sürülmüştür [758]. Sigara dumanından gelen ROS ve RNS; proinflamatuar sitokin salgılanmasına [765], epitel apoptozisine [766, 767] ve solunum yolu epitel bariyer fonksiyonunun azalmasına sebep olmaktadır [768]. Sonuçta, elde edilen veriler, sigara dumanının, dumana maruz kalan KRS hastalarında inflamasyon oluşumuna yardımcı olabileceğini göstermektedir, fakat hastalığın ilk oluşumunda dumanın bir rolü olup olmadığına dair hiçbir kanıt yoktur. Özellikle yeni bir çalışma, alt solunum yollarının aksine, sigara dumanının üst solunum yollarındaki proinflamatuar etkilerinin zamanla azalıyor gibi göründüğünü ortaya koymuştur [769]. Sonuç çalışmaları da, sigara içmekten kaynaklanan güçlü bir negatif etki olduğunu gösterememiştir [770]. Bu bulgular, tütün dumanının KRS etiyolojisinde belirgin bir rolü olduğu düşüncesinin yanlış olduğunu göstermektedir.

4.2.4. KRS'de konakçı inflamatuar yolaklar

Sinonazal mukoza; solunan irritanlar, aero-allerjenler, komensal organizmalar ve patojenlerle ara yüzey alanı işlevi görür. Mukosiliyer klirensin, fiziksel dışlamanın ve doğal ve adaptif immün yanıtların tümü, konakçıyı çevreden koruyan

bariyer işlevi görür. Şimdiye dek KRS'de yer alan majör çevresel ajanlar önceki bölümde ele alınmıştır, fakat patofizyolojik önemleri hâlâ bilinmemektedir. Normal bir hastada, bu sık rastlanan maddeler doku zararı yaratmadan veya kronik bir süreç oluşturmadan temizlenir. Konakçının mukozal doğal immün yanıtındaki değişimlerin KRS oluşumuna zemin hazırlayacağı öne sürülmüştür [25, 597]. Bu hipotez, tekil çevresel ve mikrobiyal ajanları tanımlamaktan çok, konakçı hassasiyetinin KRS patogenezindeki majör faktör olduğunu ileri sürmektedir. Yakın zamanda yapılan bir uzman paneli bir adım daha ileri giderek, tüm KRS hastalarında herhangi bir şekilde immün yetmezliği olup olmadığı sorusunu sormuştur [628]. Eğer öyleyse, idiyopatik KRS hastalarının çoğunluğunun solunum yolu dışında kronik inflamatuar patolojiye sahip olmadıkları unutulmamalıdır. Astım ve KRS ilişkisi sağlamdır fakat KRS popülasyonundaki diğer kronik inflamatuar bozuklukların prevalansının geçmişteki oranlardan belirgin şekilde yüksek olmadığı görülmüştür [771].

Bütün bu gözlemlerden sonuçta şu hipotez ortaya çıkar: KRS'de görülen immün anormalliklere solunum yolu mukozasındaki süreçler aracılık edecektir. Bu konseptlerin geçerlilikleri ne olursa olsun, KRS'deki mukozal inflamasyon özellik bakımından oldukça değişkendir; bu, oluşumun geniş tanımına bakılırsa tahmin edilebilir bir gözlemdir. Günümüzde, balonlaşan mukoza gros bulguları hastaların bu alt kümelerinde farklı bir yolak veya yolaklar olduğunu gösterdiğinden, idiyopatik KRS'nin en çok kabul gören alt tipleri nazal polipli ve polipsiz olanlardır. Bu iki grup heterojendir fakat patogenez açısından eksik karakterize edilmişlerdir. KRS'nin inflamasyonunu karakterize eden veya temelinde yatan moleküler yolakları ayırt etmek, patofizyolojiyi belirlemede önemlidir, KRS alt tiplerini daha iyi tanımlar ve sonuç olarak, yeni tedavi yaklaşımlarına öncülük eder [628]. Sonraki bölümde, sinonazal mukozal savunma sisteminin çeşitli bileşenleri hakkındaki literatür, KRS'ye ilişkin alanlar vurgulanarak değerlendirilecektir.

4.2.4.1.Mekanik bariyer

Sinonazal mukozanın mekanik bariyeri mukus, hareketli siliya ve sıkı apikal bağlar içeren adezyon kompleksler ile birbirine bağlı solunum yolu epitel hücrelerinden oluşmaktadır. Mukosiliyer transport savunmanın ilk aşamasıdır; yabancı maddeyi mukus örtüsünde tutar ve sinüslerden ve nazal boşluktan nazofarenkse doğru gönderir. Nazal salgıların kaynağı, sub-muköz bezler, goblet hücreleri, epitel hücre proteinleri, lakrimal salgılama ve vasküler transüdadır. Solunum yolu mukusu, düşük viskositeli bir iç eriyik katman ve uzamış siliyanın kenarları boyunca uzanan yüksek viskositeli bir dış jel katman içerir. Solunum yolu salgılarının majör protein bileşenleri, oligosakkarit kenar zincirleri olan peptit omurgalı musin glikoproteinler içerir; bu glikoproteinler mukusu yönetmede ve konakçıdaki mikrobiyal ilişkileri etkilemede önemli bir rol oynayabilir [772]. Ayrıca, musinler, epitelyuma erişim kabiliyetlerini sınırlayan ve mukosiliyer taşınımın nazal boşluktan dışarı olmasını kolaylaştıran mikroorganizmalar üzerindeki yüzey adhesivlerini birbirine bağlar [773]. Bu sürecin KRS ile olan ilişkisi, KF'yi (klor transportu) ve Kartagener sendromu (siliyer diskinezi) gibi mukosiliyer akışı etkileyen gen defektleri olan hastalarda görülen yüksek sinonazal inflamasyon prevalansıyla vurgulanmıştır [773]. CFTR mutasyonlarına karşı heterozigot olan bireylerin de KRS olma ihtimalleri daha yüksektir [774]. Ayrıca, idiyopatik KRS'de eksplante edilen epitel hücrelerdeki siliyer bozukluğun kanıtları vardır [775]. Klinik olarak, artan mukus viskositesi KRS'deki hastalık şiddetiyle ilişkilidir [776] ve viskositeyi azaltan ilaçlar tedavi edici ajanlar olarak önerilmektedir [777- 779].

Mekanik bariyerdeki konakçı defektleri, mukosiliyer akım ve doğal immünite (ör. laktoferrin ve S100 proteinleri), KRS ile ilişkilendirilmiştir.

Epitel bariyerin mekanik bileşenlerinin bozulması, yabancı proteinlerin immün yanıtı uyarmasında rol oynayabilir ve bu durum astım etiyolojisinde majör bir faktör olarak öne sürülmüştür [768]. Solunum yolu epitel hücreleri, sıkı bağlardan, ara bağlardan, desmozomlar ve hemidesmozomlardan oluşan apikal interselüler bir adhezyon kompleksi ile birbirine bağlıdır. NP'li KRS'de, desmozomal proteinler olan DSG2 ve DSG3 [780] ve sıkı bağ proteinleri olan claudin ve occludin [781] seviyelerinde belirgin bir düşüş kaydedilmiştir. Epitelyal protein LEKT1 ekspresyonu da NP'li KRS'de belirgin şekilde düşer [782]. SPINK5 geni tarafından kodlanan bu protein, derideki epitel bariyer fonksiyonu için kritik olan sıkı bağ proteinlerinin işleyişinin düzenlenmesinde yer alan bir proteaz inhibitörü gibi hareket eder. İlginçtir ki, pulsu deri, çabuk kırılan saç ve şiddetli atopiye yol açan ve nadir rastlanan otozomal resesif bir rahatsızlık olan Netherton sendromuna, SPINK5'teki mutasyonların sebep olduğu görülmektedir [783]. KRS epitelinde LEKT1 gibi proteaz inhibitörlerinin daha düşük seviyede olması, endojen ve ekzojen proteaz aktivitesine karşı hassasiyetin artmasına neden olabilir [597]. Mantarlar, bakteriler ve birçok allerjenin hepsinde de, LEKT1 gibi yetersiz endojenik proteaz inhibitörlerinin varlığında, mekanik bariyeri proteaz saldırısına ve yabancı proteinlerin mukozayı delmesine karşı daha hassas kılabilecek olan belirgin intrinsik proteaz aktiviteleri bulunur. KRS'deki bariyer bozukluğunun diğer fonksiyonel kanıtları, normal kontrollerle kıyaslandığında, KRS hastalarından alınan kültürü yapılmış epitel katmanların yüksek orandaki iyon geçirgenliği ile gösterilmektedir [784]. Artan iyon transportu, nazal poliplerde görülen doku ödemi için öne sürülen bir mekanizmadır [785, 786].

Birlikte düşünüldüğünde bu çalışmalar, defektif mukosiliyer fonksiyonun KRS patogenezinde büyük ölçüde rol oynayabileceğini ileri sürerken, mekanik bariyer bozulması da NP'li KRS ile yakından ilişkilendirilmiştir.

4.2.4.2. Epitel hücreleri

4.2.4.2.1. Reseptörler

Fiziksel bariyere ek olarak, sinonazal epitel hücre (EH)'leri doğal ve kazanılmış immün yanıtta aktif rol oynamaktadır [787, 788]. Solunum yolu epitel hücrelerinde patojene ilişkin moleküler paternleri (PAMP) tanıyan membrana bağlı ve sitoplazmik patern tanıma reseptörleri (PRR), tespit edilmiştir [139, 159, 789-791]. PAMP'lar, parazitler, virüsler, mayalar, bakteriler ve mikobakterilerde bulunan korunmuş moleküler paternlerdir; konakçı epitel hücrelerinin PRR'ler ile yaptıkları bu tanıma işlemi, doğal hücresel savunmalarını (örneğin; nötrofiller) çeken doğal koruyucu ajanların yanı sıra kemokinlerin ve sitokinlerin de salınımına sebep olur. PAMP'lara ek olarak hücreler, selüler hasarı hasara ilişkin moleküler paternler (DAMP) sayesinde algılar [159, 792]. Yabancı maddenin kombine sinyali ve hücresel hasar birlikte doğal bir yanıtı tetikler ve başlatır; sonuçta adaptif immün yanıtın yapısını belirlemeye yardımcı olur [793].

PRR'ler arasında önemli olanlar, patojen DNA'da bulunan bakteriyel hücre yüzeyi lipopolisakkaridleri (LPS) veya metillenmemiş CpG adaları gibi ekstraselüler ve intraselüler PAMP'ları tanıyan 10 adet integral membran glikoproteinden oluşan bir aile olan Toll-benzeri reseptör (TLR)'lerdir. TLR'lerin PAMP ile bağlanması, karşılığında Nf-kB, AP-1 ve IRF3 gibi nükleer transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu ile oluşan proinflamatuar gen ekspresyonunu etkileyebilecek olan MyD88 veya TRIF gibi adaptör proteinler aracılığıyla intraselüler sinyali tetikler [794]. TLR2, TLR3, TLR4 ve TLR9'un özellikle solunum yolu epitelinde görüldüğü düşünülürse, KRS oluşumuna yardımcı potansiyel bozukluklarla birlikte konakçı inflamasyonunun giderilmesinde önemli bir rol oynamaları muhtemeldir [795]. Bu hipotez, KF poliplerinde ve bazı NP'siz KRS çalışmalarında [796, 797] görülen TLR2 mRNA'daki sayısal artışla ve NP'li KRS örneklerindeki [791, 798] mukozal TLR2 ve TLR9 mRNA azalmasıyla desteklenir. Bu sonuçlar ne protein seviyesinde doğrulanmıştır ne de KRS hastalarındaki TLR sinyalinde fonksiyonel bir yetersizlik olduğunu gösteren herhangi bir veri bulunmaktadır. Yine de bu, kronik mukozal inflamasyonu açıklayabilen teorik bir mekanizmadır ve hakkında daha çok araştırma yapılmalıdır. NOD benzeri reseptörler (NLR) nazal ve sinüs epitel hücrelerinde görülmüş olsa da [799], KRS'deki diğer PRR'lerin bozukluğuna ilişkin veriler seyrektir. Tek bir çalışma, NP'li KRS'deki seviyelerin arttığını ve bu seviyenin nazal steroid kullanımı sonrasında düştüğünü belirtmiştir [800].

PRR'lere ek olarak, sinonazal epitel hücreleri proteaz-aktive reseptörleri (PAR) de eksprese ederler [720]. Klasik biçimde konakçı savunma molekülleri olarak görülmeseler de, bu reseptörler bakteriler, mantarlar ve allerjenlerle ilişki olanlar da dâhil olmak üzere çeşitli endojenik ve ekzojenik proteazlar tarafından aktive edilirler [801]. PAR reseptörlerinin tetiklenmesi NFκβ sinyal yolağını uyarır, bu da sitokin ve kemokin üretimine, sellüler toplamaya ve potansiyel olarak doğal ve kazanılmış immün yanıtın kaymasına neden olur [794, 802]. Nazal epitel üzerine yapılan in vitro çalışmalar, PAR-2 aktivasyonunun IL-8 salınımını tetiklediğini ve bu yanıta *S. aureus* türevi proteazların neden olabileceğini belirtmiştir [720, 803]. Diğer araştırmacılar, fungal proteazların hem nötrofilik hem de eozinofilik bir yanıt vermek için PAR reseptörlerine etki edebildiğini öne sürmüştür [718]. Daha önce bahsedildiği gibi, doğal bir anti-proteaz olan LEKT1 proteini NP'li KRS epitelinde azalır [782]. Yukarıda bahsedilen sıkı bağları korumaya ek olarak bu protein, epitel bazlı PAR reseptörlerini de koruma işlevi görmelidir. Yeni bir çalışma, bir deri hastalığı modelinde, LEKT1 yokluğunun, PAR-2 aktivasyonu yoluyla Th2'ye kayma molekülü TSLP'nin eksprese edilmesine yol açtığını göstermiştir [804]. LEKT yetersizliğinin, uygunsuz PAR uyarımı sayesinde de KRS patogenezine yardımcı olabileceği öne sürülmüştür [597]. NP'siz KRS ve NP'li KRS'nin normal EH'lerle kıyaslandığında yüksek oranda PAR2 eksprese ettiği düşünülürse, bu durum büyük bir önem taşımaktadır [720].

4.2.4.2.2. Epitel hücre yanıtı: Konakçı defans molekülleri

Epitel hücreleri; enzimler (lizozim, kitinaz ve peroksidaz), opsoninler (kompleman ve pentraksin-3), geçirgen proteinler (A defensinler, B defensinler ve LL-37 gibi katelisidinler), kolektinler (sürfaktan protein-A, sürfaktan protein-D ve mannoz bağlı lektin) ve bağlayıcı proteinler (laktoferin ve musinler) gibi birçok sınıfta çok büyük miktarlarda antimikrobiyal molekül salgılar [611, 805, 806]. KRS hastalarıyla yapılan çalışmalar, bu antimikrobiyal moleküllerin ekspresyonuna toptan bir eğilim olmadığını göstermiştir. KRS hastalarında, kompleman bileşenler, LL-37, sürfaktan protein A (SPA) ve Asit Memeli Kitinaz seviyelerinde, muhtemelen dengeleyici olarak, artış gösterilmiştir [735 ,807-811]. Fakat, laktoferin ve S100 grubu antimikrobiyallerin KRS'de azaldığı görülmüştür [686, 812, 813]. S100 proteinleri, büyük ölçüde epitel hücrelerinde eksprese olunan bir multi-gen familyasıdır. Doğrudan antimikrobiyal etkilere ek olarak, bunların hücre farklılaşması ve yaraların iyileşmesi üzerinde çeşitli etkileri vardır, mekanik bariyer ile klasik antimikrobiyal özellikleri birleştirir [814]. Salgılanan diğer bir antimikrobiyal protein olan Damak Akciğer Nazal Epitelyal Klon (PLUNC) seviyesi NP'li KRS'de azalmıştır [815]. PLUNC yüzey epitelinden çok, glandlardan salgılanır ve antibiyofilm özellikleri barındırdığı için KRS ile özel bir ilişkisi olabilir.

Sinonazal epitel hücre (EH)'leri, hem doğuştan gelen hem de kazanılmış immün yanıtta aktif rol oynar

Konakçı defans moleküllerinin KRS'de azalması, primer sinonazal bir doğal immün defektin lokal mikrobiyal proliferasyona ve hastaların bir alt kümesinde KRS oluşumuna yardımcı olabildiği hipotezini akla getirir [597]. Fakat Th2 sitokinlerin, insan beta-defensin 2 ve sürfaktan protein A gibi doğal immün moleküllerinin üretiminin nazal epitelyal hücreler tarafından düşürülmesine neden olduğuna dair kanıtlar vardır [816]. Bu durum, mukozal yüzeyde olan uygunsuz Th2 efektör yanıtın, gözlenen doğal immün yetmezliklerini açıklayabileceğine dair öne sürülen alternatif hipotezi akla getirir. KRS'de görülen azalmış EH doğal immün yanıtlarının, yapısal ve KRS başlangıcından önce var olup olmadıklarını veya Th2 inflamasyonuna karşı verilen indüklenebilir yanıtlar olup olmadıklarını ortaya çıkarmak için yapılan mekanik çalışmalar hâlâ tamamlanmamıştır. Yine de EH'lerde görülen doğal immün yanıtlar, reseptörü IL-22R ile çalışan T hücre sitokini IL-22 tarafından indüklenebilir [817, 818]. IL-22'nin reseptörüne bağlanması, mukozal konakçı defansı ve epitel onarımı sağlayan transkripsiyon faktörü STAT3'ü aktive eder [819, 820]. Solunum yolu EH'lerinde, STAT3 yolağı S100 ailesi dâhil konakçı defans moleküllerinin üretimini düzenler [821]. Bağırsak ve akciğerde yapılan çalışmalar, bu yolağın genel olarak epitel yüzeydeki inflamatuar yanıtların düzenlenmesinde kritik rol oynadığını göstermektedir [822]. NP'li KRS'de IL-22R'nin ekspresyonu düşük olarak kaydedilmiştir [823] ve diğer çalışmalar STAT3 yolağının NP'li KRS'de köreldiğini göstermiştir [598]. İlginçtir ki; eozinofili, yüksek IgE, stafilokok apseleri ve rekürren sinopulmoner enfeksiyonlar ile ilişkilendirilen Hiper IgE sendromunda (HIES veya Job Sendromu) STAT3 mutasyonları tespit edilmiştir [599]. NP'li KRS ile Job sendromunun bazı özellikleri arasındaki benzerlikler, nazal poliplerin STAT3 yolağının lokal (sinonazal) bozulmasından kaynaklanabileceğine dair hipotezi akla getirir [598].

4.2.4.2.3. Epitel hücre yanıtı: Sitokinler ve kemokinler

Solunum yolu epitel hücreleri, tipik olarak PRR ve PAR reseptörü uyarılmalarına karşılık çeşitli inflamatuar sitokinler üretir [794]. Bunların tam olmayan listesinde, IL-1, TNF-α, IFN α/β, GM-CSF, eotaksinler, RANTES, IP-10, IL-6, IL-8, GRO- α, MDC, SKF, TARC, MCP-4, BAFF, osteopontin, IL-25, IL-32, Il-33 ve TSLP yer almaktadır [24, 600, 805, 824-826]. Şiddetli ağrı, şişme, vasküler dilatasyon, sızıntı ve diğer inflamasyon özelliklerine ek olarak, bu sitokinlerin çoğu eozinofiller, mast hücreleri, nötrofiller, dendritik hücreler ve lenfositler gibi çeşitli lökositleri çeken kemokin özelliklere sahiptir. EH sitokinlerinin de dendritik hücre polarizasyonunda kilit rol oynadığı ve T hücrelerinin antijenlere verdiği yanıtın yapısını şekillendirdiği düşünülmektedir [827].

EH'lerin mukozal immünitedeki önemli rolü düşünüldüğünde, değiştirilmiş nazal EH sitokin salınımı, KRS patogenezinde rol oynayabilir. EH gen ekspresyonunun mukozal sitokin ortamının tümüne sağladığı katkıyı belirlemek zor olabilir. İzole nazal EH salgısını incelemek için gereken teknolojinin tartışmalı olması sebebiyle, KRS üzerine yapılan nicel sitokin çalışmaları çoğunlukla bütün doku biyopsileri kullanılarak yapılmıştır. Hem in vitro epitel kazıntıların hem de in vitro EH kültürlerin kısıtlılıkları vardır: İlki yeterli protein numunesi almak zor olduğundan genelde mRNA analizleriyle sınırlı olmasıyken, ikincisi teknik bakımdan zor olması ve potansiyel hücre kültürü etkilerine yatkınlığıdır. İn vitro çalışmalar, normal olanların aksine KRS hastalarında EH sitokin salgı seviyesinin aktive edilmiş durumlarını yansıtır şekilde yükselmiş olduğunu göstermektedir [717, 828-830]. İlgi, eozinofillerin olası etkisi üzerine yoğunlaşmıştır; EH'lerde yükselmiş GM-CSF, eotaksinler ve RANTES seviyeleri bu hücrelerin NP'li KRS'de toplanmasına ve sağkalımına yardımcı olabilir. Bir çalışma NP'siz KRS hastalarından alınan kültürlerde IL-8 seviyesinin azalmış olduğunu göstermiş ve azalmış nötrofil toplanmasının patogenezde bir rolü olabileceğini ileri sürmüştür [831]. Yeni in vivo çalışmalar, IL-32'nin NP'siz KRS'de yüksek EH ekspresyonu olduğunu göstermiştir [832]. NP'li KRS'de, IL-6 [598] ve BAFF [600] salgısının arttığı gözlenmiştir ve bu durum kısmen de olsa EH aktivitesinden kaynaklanmıştır. BAFF (diğer adıyla BLys veya TNFSF13B) B-hücresi proliferasyonunu ve sınıf değişimini tetikler ve bu süreçlerin KRS patofizyolojisinde büyük önemi olabilir [600]. BAFF çoklu hücre tipleri tarafından salgılanır ve B hücreleri bölümünde daha detaylı şekilde ele alınacaktır.

EH sitokinleri, sadece efektör hücreleri değil dendritik hücreleri de kapsayan çoklu hücre tipleri üzerinde etkiler yaratmıştır. KRS ile alakalı olarak, in vitro çalışmalar nazal poliplerdeki EH'lerin dendritik hücre polarizasyonunu Th2 yönünde çarpıtma kapasitesine sahip olduklarını göstermiştir [833]. Mekanistik açıdan, EH sitokinlerinin bir alt kümesinin (IL-25, IL-33 ve TSLP), dendritik hücre polarizasyonunun ve mukozal antijenlere karşılık sonrasında oluşan T hücre farklılaşmasının kilit belirleyicilerinden olduğu ileri sürülmüştür [601, 787, 788, 834]. Özellikle bu sitokinler T hücre farklılaşmasını Th2 yönünde çarpıtma kapasitesine sahiptir, ki bu Batılı NP'li KRS hastalarında gözlenen bir paterndir.TSLP, özellikle, doğrudan dendritik hücrelere etki etme ve doğrudan veya dolaylı olarak eozinofilleri (mast hücreleri aracılığıyla) çalıştırmanın yanı sıra T hücre profilini şekillendirme özelliklerine de sahiptir [601, 827]. TSLP'nin KRS patogeneziyle bir ilişkisi olup olmadığı bilinmemektedir, fakat yeni bir makale, nazal polip özütlerinden alınan bir süpernatant biyoesseyi ile TSLP aktivitesinin yükseldiğini göstermiştir [835].

Bu sonuçlar allerjik durumdan bağımsızdır. Daha sonraki makaleler de, polipoziste TSLP olduğundan bahsetmiştir [836-838]. IL-33 gibi diğer Th2 özellikli epitelyal sitokinlerin seviyelerinin inatçı NP'li KRS'de daha yüksek olduğu

Tablo 4.2.1. Nazal polipli kronik rinosinüzitte görülen inflamatuar hücreler (IHC: immünohistokimya; RT-PCR: reverse-transkriptaz protein zincir reaksiyonu, ELISA: enzime bağlı immunosorbant assay).

Yazar, yıl, referans	Doku, Hastalar	Hücre tipi	Teknik	Sonuç
Fokkens, 1990 [2062]	Nazal polipler, sağlıklı nazal mukoza, allerjik rinit nazal mukozası	T lenfositleri, B lenfositleri, eozinofiller, nötrofiller, dendritik hücreler, Ig+ hücreler	IHC	
Jankowski, 1996 [1477]	Nazal polipler, sinonazal mukoza (KRS)	Eozinofiller	IHC	NP'li KRS: NP'siz KRS'ye kıyasla %10'dan daha fazla eozinofil
Drake-Lee, 1997 [2045]	Nazal polipler, inferior konka	Mast hücreleri	IHC	Sağlıklı inferior konkaya kıyasla NP'li KRS'de daha fazla mast hücre degranülasyonu
Haas, 1997 [856]	Nazal polipler, sağlıklı nazal mukoza	Dendritik hücreler	IHC	Dendritik hücreler NP'de vardır
Jahnsen, 1997 [2046]	Nazal polipler	Endotelyal hücreler	Akım sitometre, RT-PCR	Endotelyal hücreler IL-4 ve IL-13 ile indüklenen ve eozinofil ve T lenfosit toplanmasında rolü olan VCAM-1 üretir
Loesel, 2001 [2047]	Nazal polipler, sağlıklı nazal mukoza	Mast hücreleri	Flöresan mikroskopi	Mast hücre sayısı kontroller ve NP'li KRS hastalarında farklı değildir.
Seong, 2002 [2048]	Nazal polipler	Epitel hücreleri	ELISA RT-PCR	NP'li KRS'de: İnflamatuar mediyatörler NP'de MUC8 mRNA'yı gereğinden fazla üretebilir ve MUC5AC'ı düşürebilir.
Sobol, 2002 [862]	Kistik fibrozis (KF)'ten alınan nazal polip, non-KF'den alınan NP	Nötrofiller	IHC	Non KF-NP ile kıyaslandığında KF-NP'de masif nötrofil aktivasyonu vardır
Wittekindt, 2002 [1007]	Nazal polipler, sağlıklı nazal mukoza	Endotelyal hücreler	IHC	VPF/VEGF üretimi NP'de sağlıklı nazal mukozadakinden fazladır.
Shin, 2003 [717]	NP'li KRS polip, epitel hücresiyle inkübe olan sağlıklı gönüllülerden alınan eozinofiller	Epitel hücreleri	ELISA	Nazal salgılardaki eozinofiller, nazal epitel hücreleri tarafından üretilen GM-CSF ile aktive edilir
Chen, 2004 [2049]	Nazal polipler, sağlıklı nazal mukoza	Epitel hücreleri	IHC RT-PCR	NP'li KRS epitel hücrelerinin, antimikrobiyal peptit olan LL-37 üretim miktarı artmıştır
Claeys, 2004 [863]	Nazal polipler, sinonazal mukoza (KRS), sağlıklı nazal mukoza	Makrofajlar	Gerçek zamanlı RT-PCR	NP'li KRS: MMR, NP'siz KRS ve kontrollerde olduğundan daha yüksek ekspresyona sahiptir
Watanabe, 2004 [828]	Nazal polipler	Epitel hücreleri	IHC	Glukokortikoidlerin, eozinofil sağkalımını uzatan NP epitelyal GM-CSF üretimi üzerindeki klinik etkinliği
Gosepath, 2005 [2050]	Nazal polipler, sağlıklı nazal mukoza	Endotelyal hücreler	IHC	VPF/VEGF sağlıklı nazal mukozaya kıyasla NP'de artmıştır, bu durum NP oluşumunda ve doku ödemi başlangıcında rol oynadığını göstermektedir.
Kowalski, 2005 [824]	Nazal polipler	Epitel hücreleri, kök hücre faktörü (SCF)	ELISA RT-PCR	Epitel hücreleri, kök hücre faktörü (SCF) salınımı yapar.
Conley, 2006 [663]	Nazal polipler, antrokonal polip	T hücre reseptörünün *S. aureus* süperantijenleri	Akım sitometre	NP'li KRS lenfositlerinin %35'inde *S. aureus* SAg-T-hücre etkileşimi
Hao, 2006 [992]	Nazal polipler, sağlıklı nazal mukoza	T lenfositleri	IHC	Orta konkaya kıyasla CD4+/CD8+ T hücrelerinin ters medyan oranı
Schaefer, 2006 [829]	Nazal polipler, sinonazal mukoza (KRS), sağlıklı nazal mukoza	Epitel hücreleri	IHC ELISA	NP endotelyal ve epitel hücreleri, CC kemokin eotaksin-2'nin ana kaynağıdır.

Yazar, yıl, referans	Doku, Hastalar	Hücre tipi	Teknik	Sonuç
Van Zele, 2006 [620]	Nazal polipler, sinonazal mukoza (KRS), sağlıklı nazal mukoza	T lenfositler, plazma hücreleri, eozinofiller, nötrofiller	IHC	NP'li KRS: T lenfositleri sayısında ve aktive edilmiş T lenfositlerinde, CD4+/CD8+ T hücrelerinde ve eozinofillerde NP'siz KRS ve kontrollere kıyasla artış. NP'li KRS: nötrofil sayısında artış ve NP'siz KRS ile değil sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında daha fazla MPO.
Ramanathan, 2007 [798]	Nazal polipler, sağlıklı nazal mukoza	Epitel hücreleri	Akım sitometre RT-PCR	TLR9 NP epitel hücrelerinde düşer ve doğal immün fonksiyonlarında görev alır.
Sachse 2010 [608]	NP'li KRS, NP'siz KRS ve kontrol dokusu	Epitel hücreleri	PNA-FISH; EM; ELISA	NP'li KRS'de sinonazal epitel hücrelerinde stafilokok invazyonu görülür.
Ayers 2011 [860]	AFS, NP'siz KRS ve kontrol sinüs dokusu	Dendritik hücreler	IHC	Dendritik hücreler kontroller ve NP'siz KRS'ye karşı NP'li KRS ve AFS'de artmış.
Kirsche 2010 [859]	NP'li KRS, NP'siz KRS ve kontrol dokusu	Dendritik hücreler	Akım sitometre	Miyeloid dendritik hücreler NP'li KRS'de düşük seviyede olabilir
Krysko 2011 [609]	NP'li KRS ve kontrol	Makrofajlar	IHC	M2 makrofajlar NP'li KRS'de artmıştır, bozuk fagositoz
Mjoesberg 2011 [973]	Nazal polipler	Doğal tip II lenfositler	Akım sitometre	Doğal tip II lenfositler nazal poliplerde yüksek miktarda bulunur.
Payne 2011 [627]	Nazal polipler	İnflamatuar hücre tipleri	IHC; PCR; ELISA	Polipler eozinofilik ve non-eozinofilik (NE) olarak ikiye ayrılır. NE poliplerde glandüler hipertrofi ve yoğun kollajen birikmesi görülür.

kaydedilmiştir [839] ve genetik çalışmalar da IL-33 genine yakın yerdeki varyasyonun NP'li KRS ile ilişkili olduğunu ileri sürmüştür [840]. IL-25 ile ilgili olarak, bu sitokinin KRS'de ekspresyonunun veya aktivitesinin arttığına dair mevcut bir kanıt yoktur. Bütününde, EH'ler ile dendritik hücreler arasındaki çapraz karışma KRS araştırmalarının faal bir konusu olmaya devam etmektedir.

EH'ler sadece doğal yanıtı oluşturmakda değil, sonrasında oluşan adaptif immün yanıtı şekillendirmede de önemli bir rol oynayabilir. EH yanıtlarındaki primer varyasyonların KRS etiyolojisi ve patogenezinin altında yatan sebep olup olmadıkları belirsizdir, fakat tedavi amacıyla EH sitokin ekspresyonuna müdahale etmek, üzerinde çalışılmakta olan bir konudur [841, 842]. Ayrıca, antimikrobiyallerin EH'deki artışına karşın, kortikosteroidler EH sitokin salgısını azaltır [828, 843, 844]. Kortikosteroidlerin EH üzerindeki bu bimodal etkisi, KRS'deki etkinliklerini açıklayan kilit bir mekanizma olabilir.

4.2.4.2.4. Epitel hücre yanıtı: Kostimülatör moleküller

Yukarıda bahsedildiği gibi T hücrelerinin sitokin ile düzenlenmesine ek olarak, solunum yolu epitel hücreleri B7 kostimülatör ailesinin homologlarını da eksprese eder [192]. T hücre yanıtlarını düşürebilen bu hücre yüzeyi ligantlarının ekspresyonu KRS hastalarında artar ve TNF- α ve IFN-γ ile indüklenir [191]. B7 moleküllerinin indüksiyonu viral enfeksiyonlarla da oluşur [190]. T hücrelerinin bu düşüşünün klinik önemi ve viral KRS alevlenmeleri ile olan muhtemel ilişkisi hâlâ belirsizdir.

4.2.4.2.5. Epitel hücre yanıtı: İnflamatuar enzimler, ROS ve RNS

ROS'un oluşumunda yer alan enzimler, musin üretimi, epitelyal onarım, çevresel toksinlere karşı doğal immünite ve yanıt gibi çoklu epitelyal süreçler için önemlidirler [805]. Oksidatif enzimler, mikroorganizmaları seçici olarak öldüren ve konakçı hücrelerini ayıran önemli bir antimikrobiyal olan hipotiosiyanit oluşumunda önem taşır ki, bu yolak KF hastalarında hatalıdır [805]. Çevresel toksinler ROS üretimini indükler ve bu durum solunum yolu epitel hücrelerinde bulunan çeşitli süpürücü enzimler ve antioksidanlar tarafından etkisiz hâle getirilir. Eğer bu koruyucu mekanizmalar baskılanırsa, proinflamatuar sitokinler indüklenir; ek oksidatif stres hücre ölümüne yol açabilir [845].

RNS birçok biyolojik süreçte önemli rol oynar ve hastalık yapıcı doku hasarı olması durumunda ROS ile etkileşime de girebilir [759]. Özellikle, azot oksidin KRS'deki rolüne oldukça büyük ilgi gösterilmiştir. Azot oksit (NO), azot oksit sentaz (NOS) ile üretilir ve solunum yolunda bununla alakalı üç adet enzim bulunmaktadır: İndüklenebilir NOS (iNOS), yapıcı olan endotelyal ve nöral NOS (eNOS ve nNOS). EH'ler ve makrofajları içeren çeşitli hücre tiplerinde iNOS bulunur. Çeşitli kemokinler, sitokinler, allerjenler, virüsler, kirleticiler, hipoksi, bakteriyel toksinler ve virüsler iNOS'un indüklenmesi için gereken uyaranlardandır [805]. Genelde, yapıcı NO intraselüler bir mesajcı ve nörotransmitter işlevi görür, indüklenmiş NO inflamatuar ve antibakteriyel etkiler yaratır ve aynı zamanda apoptozu düzenler. Sinüsler yüksek

oranlarda NO üretir ve bu durumun nazal ve oral boşluğun yakınlığına bakılırsa, bu yapıların bakteriyel kolonizasyonunu sınırladığı öne sürülmüştür [846]. NO siliyer atım frekansını da düzenler [847] ve yapılan çalışmalar nazal NO seviyelerinin NP'siz KRS'de düşük olduğunu göstermiştir [848]. NO'nun en düşük seviyeleri NP'li KRS'de görüldüğü ve seviyelerin tedaviyle birlikte arttığı kaydedilmiştir [849, 850]. Bu raporlar azot oksit ve KRS konusu üzerine yapılan birçok çalışmaya da vesile olmuştur, fakat nazal NO'nun sağlık ve hastalık durumlarındaki rolü, kısmen metodolojideki varyasyonlar nedeniyle netlik kazanamamıştır. Bugüne kadar yapılan hiçbir çalışma, nNO seviyelerini sinüs mukozal inflamasyonun herhangi bir klinik, moleküler veya patolojik ölçümüyle ilişkilendirmemiştir [851]. KRS etiyolojisi ve patogenezi bakımından, metabolik yolakların nazal poliplerde anormal olduğundan [852] ve yüksek NO seviyelerinin paranazal sinüslerdeki mikrobiyal kolonizasyon seviyelerini muhafaza etmek için önemli olduğundan bahsedilmiştir [853]. Özellikle, yüksek seviyedeki NO, *S. aureus* biyofilm gelişiminin inhibitör etkilerine sahiptir [854] fakat bu yüksek seviyeler aslında diğer bakterilerin gelişimini de destekleyebilir. Çoğu çalışmada yüksek başarı oranına sahip olan ESC, ameliyat edilmiş sinüslerdeki NO konsantrasyonunu düşürdüğü için klinik ilişki de belirsizdir [855]. Ayrıca, bu konu üzerine yapılan çalışmalara yöneltilen temel bir eleştiri, tüm çalışmaların mukozal yüzeyden ve doğal defansın oluştuğu solunum yolu mukusundan çok, sinüs lümenindeki NO seviyesini ölçtüğü şeklindedir [851].

4.2.4.3. Dendritik hücreler ve makrofajlar

Dendritik hücre (DH)'ler antijenlerin yakalanması, antijenin immatür T hücrelerine sunulması ve çözünür inflamatuar mediyatörlerin salgılanması ile hem doğal hem de adaptif imüniteyi aktive eder. EH'ler ve DH'ler arasındaki çapraz karışmanın (yukarıdaki bölüme bakınız) mukozal antijene sonradan verilen T hücre yanıtının belirlenmesinde önemli olduğu düşünülmektedir ve bu hücreler doğal ve adaptif yanıtlar arasında köprü görevi görmektedir [601]. DH'ler nazal mukozada tanımlanır [856] ve yeni bir çalışma, çoklu alt kümelerin olduğunu belirtmektedir [857]. KRS üzerine çalışmalar sınırlıdır fakat polip mukozasında fonksiyonel DH'ler mevcuttur [858]. NP'siz KRS veya kontrol nazal dokularıyla kıyaslandığında, poliplerde miyeloid dendritik hücrelerinin azalmış olduğu ve bu durumun gözlenen Th2 kaymasına açıklık getirdiği ileri sürülmektedir [859]. Diğer araştırmacılar NP'siz KRS veya kontrol mukozalarına karşılık NP'li KRS'de DH'lerin arttığını göstermiştir[860]. Bu çalışmada, DH kemoattraktanları CCL2 ve CCL20 seviyelerinin polip mukozasında yükselmiş olduğu ve bunun immatür DH'lerin sinonazal mukozaya toplanması anlamına geldiği görülmüştür. DH'ler kontrol mukozalarına karşılık NP'siz KRS'de yükselmiştir fakat fark belirgin olmamıştır. DH'ler üzerinde bilinen etkileri olan bir immünoregülatör molekül olan D3 vitamini seviyeleri NP'li KRS'de düşük çıkmış, bu durum replasman tedavisine görev düşebileceği izlenimini uyandırmıştır [833]. Daha geniş açıdan, DH'lerin mukozal immün yanıtta oynadıkları kilit rol, bunları kronik solunum yolu inflamasyonlarının kontrolünde aranan hedef haline getirmektedir; özellikle, epitel hücresi/DH çapraz karışımının ayarlanmasının terapötik önemi olabilir [601].

Makrofajlar, partiküllerin yok edilmesi, patojenlere primer yanıt verilmesi, doku homeostazı, adaptif immün yanıtın koordinasyonu, inflamasyon, doku onarımı gibi çeşitli rolleri olan doğal immün hücreleridir [861]. Klasik makrofaj aktivasyon yolağı (M1), intraselüler patojenleri öldürmek için gerekli olan proinflamatuar yanıtı tetikleyen Th1 sitokinleriyle çalışır. Alternatif yolak ise M2 makrofajlarına çıkan lokal ortamdaki Th2 sitokinleriyle çalışır; bu süreç helmintlere karşı savunmada, humoral immünite ve doku onarımında önemlidir [861]. Makrofajlar (muhtemelen çoğunlukla M1), kontrollere ve KRS hastalarına kıyasla KF hastalarının sinonazal mukozasında yüksek seviyededir [862]. Yüksek seviyede makrofaj mannoz reseptörü (MMR) içeren M2 makrofajlar, NP'siz KRS ve KF hastaları ve kontrollerin aksine NP'li KRS hastalarında yüksek seviyede görülür [609, 797, 863]. Eozinofiller, CCL23 aracılığıyla, daha sonra Th2 ortamında M2 tipine dönüşen NP'li KRS'deki makrofajların toplanmasında kilit rol oynayabilir [610]. Bu polip kaynaklı makrofajlar NP'li KRS patofizyolojisine yardımcı olabilecek olan *S. aureus*'un fagositozunu yapamıyor gibi görünmektedir [609]. Ayrıca, nazal poliplerden kaynaklanan M2 makrofajlar büyük miktarlarda, tümü de NP'li KRS patogenezine yardımcı olan DH'ler, saf T hücreleri ve Th2 hücreleri için kemotaktik olarak bilinen bir sitokin olan CCL18 salgılarlar [832].

4.2.4.4. Eozinofiller

Eozinofiller, görevleri mukozal yüzeylerde öncelikle multiselüler parazitlere karşı immün savunma olan gezici granülositlerdir. Ayrıca, eozinofillerin sağlık ve hastalık durumlarında dokunun yeniden yapılanması ve tamirinde önemli bir rol oynadığı önerilmektedir [864]. Fakat solunum yolu mukozasında yüksek miktarlarda bulunmaları uzun zamandır hastalığa, özellikle de astım ve AR'a bağlanmıştır. Eozinofiller aynı zamanda KRS'de önemli bir hücre tipidir ve bir zamanlar çoğu kişi KRS'yi tamamiyle eozinofilik bir hastalık olarak değerlendirmiştir. Sinonazal mukozadaki eozinofilik hasarın, KRS'nin merkezi patofizyolojik mekanizması ve bu hastalığın belirtisi olduğu düşünülmüştür [38, 865]. Özellikle, KRS'deki eozinofili oranı birlikte olan allerjik rinitten bağımsızdır ve bu da farklı ama muhtemelen çakışan patofizyolojik süreçleri işaret etmektedir [744, 866]. Ayrıca, KRS'deki doku eozinofili seviyesi, objektif hastalık şiddetiyle ve eşlik eden astımla ilişkilidir [542, 867-870]. "Mantar hipotezi"nin ortaya atılması (mantar bölümüne bakınız), eozinofilin rolünü daha da arttırdı; eozinofillerin mantarlara yönelik salgıladığı toksik mediyatörler tüm KRS tipleri için temel yolak olarak önerildi [592, 699]. Cerrahi örneklerde görülen doku eozinofili seviyesindeki varyasyonların AR olup olmadığını, önceden kortikosteroid kullanılıp kullanılmadığını veya basitçe hastalık-

dansitesini gösterdiği düşünüldü. Fakat nazal poliplerin non-eozinofilik tiplerinin özellikle de KF vakalarında [871] (fakat bu bir istinadır) var olduğu hep bilinmekteydi. Ancak doku eozinofilisi kavramı görecelidir ve bazı KRS vakaları nispeten az eozinofili ve diğer hücre tiplerinin baskın akınını göstermiştir. Özellikle, KRS doku örneklerinin NP'siz KRS ve NP'li KRS olarak ayrılması, doku eozinofilisinin polipoid tipte daha yüksek olduğunu göstermiştir [620, 866, 872-874]. Bu yakın bağ, atopiden bağımsız olarak, eozinofillerin polip oluşumunda kritik olduğunu göstermiştir, fakat NP'li KRS ile mukozal eozinofili arasındaki ilişki Asyalılarda görülen poliplerde [875] ve Batılı/Beyaz ırktaki poliplerin [626] ispatlanabilir bir azınlığında görülmemiştir. Beyaz ırktaki poliplerinin yaklaşık %80'i eozinofilik iken, Asyalılarda görülen poliplerin %50'sinden azı kontrol dokularda görülenden daha fazla doku eozinofilisi göstermektedir [875-877]. Ayrıca, dünya genelindeki NP'siz KRS olgularının çoğunluğu en azından beyaz ırktaki poliplere kıyasla nispeten non-eozinofilik gibi görünmektedir. Birlikte düşünüldüğünde, bu çalışmalar eozinofillerin nazal polipozisin veya KRS'nin oluşumu için mutlaka gerekli olmadıklarını göstermiştir. Bu bilgi, bu hücrelerin KRS'deki önemini azaltıyor gibi görünse de, uzun vadeli yapılan güncel bir çalışma, yüksek seviyedeki doku eozinofilisinin doğrudan revizyon ameliyatına duyulan ihtiyaçla alakalı olduğunu göstermiştir [878]. Başarılı prospektif ikinci çalışma ise, hastaları polip durumlarında ve doku eozinofililerine göre ayırmıştır. Sonuçlar, daha az yaygın olsa da, yüksek seviyede doku eozinofilisi olan NP'siz KRS hastalarının, cerrahi tedavi ile birlikte, bu dört grubun içinde en düşük iyileşme oranına sahip grup olduğunu göstermiştir [879]. Sonuç olarak, eozinofiller KRS'nin var olması için gerekli olmasalar da, en azından beyaz ırkta, şiddetli ve inatçı hastalığın biyo işaretçisi gibi görünmektedirler ve hâlâ bu nispeten kötü prognozu yaratan hücreler olabilirler [880].

Eozinofil seviyeleri ve Th2 sitokine kayma en çok Batılı NP'li KRS ile yakın ilişkilidir

Eozinofillerin KRS'deki toplanma ve aktivasyon mekanizmaları üç ana süreçten oluşur:
1. Eozinofil çeken kemokinlerin epitel ve diğer hücre tipleri tarafından lokal ekspresyonu.
2. GM-CSF ve IL-5 gibi sitokin etkilerinin hazırlanması ve sağkalımının arttırılması.
3. Endotelin özellikle VCAM-1'in adezyon molekülleri ekspresyonu.

İlgili kemokinler RANTES, Eotaksin 1-3, MCP 1-4'ün hepsi de öncelikle nazal epitelyal hücreler tarafından salgılanır ve hepsi de CCR3 ile çalışır [841, 881-891]. Allerjik inflamasyonda, dendritik hücreler ve makrofajlar gibi diğer selüler kaynaklar, eotaksin ve diğer CCR3 ligantlarının en önemli kaynağı olabilirler. Epitelyal kemokin ekspresyonunun düzenlenmesi karmaşıktır, fakat Th2 sitokinleri IL-4 ve IL-13, STAT6 ve NF-κβ ile çalışarak önemli rol oynarlar [892, 893]. Kitin (yukarıya bakınız) gibi diğer uyaranlar da rol oynayabilir [739]. Ayrıca, eozinofiller RANTES kadar eotaksin 1-3 de salgılar, bu da lokal eozinofil toplanmasını arttıran olası bir yükseltici etkiye işaret eder [891,894]. İlgili sitokinler, GM-CSF ve IL-5 eozinofillerin nazal polip dokusundaki migrasyonunun, adhezyonunun ve sağkalımının artmasını sağlar. GM-CSF ilk olarak tanımlanmış ve özellikle epitel hücrelerinde üretilmiştir [524, 895-899]. IL-5 de nazal poliplerdeki eozinofiller için önemli bir hazırlayıcı ve sağkalım faktörüdür [900-903]. Başlangıçta, nazal polip dokularındaki IL-5 seviyesinin atopik durumla alakalı olduğu düşünülmekteydi [524], fakat sonrasında yapılan birçok takip çalışmaları IL-5 durumunun- ve dolayısıyla eozinofiller üzerindeki herhangi bir etkinin-sistemik allerjiden bağımsız olduğunu göstermiştir [542, 900, 904, 905]. Bu durumla en ilişkili adezyon molekülü, in vitro olarak eozinofillerin hareketini, adezyonunu ve transendotelyal migrasyonunu ayarlayan VCAM-1 gibi görünmektedir. Birçok grup, seviyelerinde ve nazal poliplerde görülen ekspresyon artışının eozinofil varlığıyla ilişkili olduğunu göstermiştir [883, 906-910]. Güncel bir çalışma, yüksek VCAM-1 seviyesinin ameliyat sonrası nüks riski ile ilişkili olduğunu saptamıştır [910]. P-selektin, nazal poliplerdeki eozinofil birikmesinde de rol oynayabilen ek adezyon molekülü iken [911], L-selektin NP'siz KRS'deki eozinofil birikmesini düzenliyor gibi görünmektedir [18, 912].

Asyalı polipler, Batılı NP'li KRS'den daha az eozinofiliktir ve Th1/17 sitokin kayması gösterir

KRS'deki bütün bu eozinofil toplanması, aktivasyonu ve sağkalım süreci, aslında Th2 sitokinleri tarafından yukarıda bahsedilen mekanizmalar aracılığıyla yapılabilir. Eozinofilik KRS'deki buTh2 sitokinlerinin kritik akış yukarı hücresel kaynağı henüz bilinmemektedir, fakat muhtemelen Th2 yardımcı T hücreleri içermektedir. NP'li KRS'de, diğer mekanizmalar da konuyla alakalı olsa da, stafilokokal süperantijenlerin öncelikle bu T hücreleri üzerindeki hareketleriyle lokal Th2 sitokin salınımını çoğaltarak mukozal eozinofiliyi arttırdığına dair sağlam kanıtlar bulunmaktadır [542, 621]. En güncel kanıt ise stafilokokkal biyofilmlerin, polip durumundan veya süperantijenlerden bağımsız olarak, KRS'deki eozinofiliyi yönetmede ilave rol oynayabileceğini söylemektedir [603]. Bu potansiyel etkinin mekanizması kesin değildir ve bu hipotezin geçerliliğini görmek için daha fazla çalışma yapılması gerekir. Daha önce belirtildiği gibi, öncelikle in vitro verilere dayanarak, "mantar hipotezi", hassaslaşmış T hücrelerinden salınan Th2 sitokinlerinin artmasıyla Alternaria'nın doku eozinofilisini artırdığını öne sürmüştü [593, 702]. Fakat ardından yapılan iki adet takip çalışması, bu in vitro gözlemleri doğrulayamamıştır [706, 707] ve günümüzde elde edilen kanıtların çoğunluğu mantarların çoğu KRS tipinde majör rolü olduğunu desteklememektedir [25, 697, 713, 913]. IL-33, TSLP, IL-25, PAR reseptörleri, kompleman proteinler, eikosanoidler ve kök hücre faktörü gibi diğer etmenler KRS doku eozinofilisinde akıntıya karşı bir rol oynayabilir fakat destekleyen kanıtlar henüz oldukça sınırlıdır [601, 718, 809, 824, 835, 840, 914, 915].

Tespit edildiğinde ve aktive olduğunda, eozinofillerin mukozaya toksik mediyatörlerin degranülasyonu ve salınımı ile zarar verdiği ve sonunda epitelyal değişime ve doku ödemine sebep olduğu düşünülmektedir [865, 916, 917]. Doğrudan toksik etkilere ek olarak, nazal poliplerdeki eozinofiller, salgıları NP'li KRS'de inflamasyona yardımcı olabilen makrofajları ve monositleri toplayan CCL23 eksprese eder [610]. KRS'deki eozinofil degranülasyonu mekanizması bilinmemektedir fakat diğer dokulardan elde edilen veriler IgA reseptörlerinin çapraz bağlanmasının önemli bir tetikleyici olduğunu öne sürmektedir [918, 919]. IgA'nın eozinofil üzerindeki etkileri antijen bağı olmasa bile oluşabilir [920]. Nazal poliplerde yüksek miktarda IgA tespit edilmesi bu immünglobulinin in vivo kilit bir rol oynadığına işarettir [621, 921]. Son olarak, KRS'deki epitelyal bariyerin önceden zayıflatıldığı [25, 782], böylece eozinofilik degranülasyonun sadece süreci hızlandırdığı öne sürülmüştür. Yukarıda bahsedilen patolojik etkilere ek olarak, alt solunum yolu hastalığında görülen eozinofiller, ektraselüler proteinleri bırakarak alt epitel dokuların fibrotik değişimlerini çoğaltır [922, 923]. PDGF kadar

Tablo 4.2.2. Nazal polipsiz kronik rinosinüzitte görülen inflamatuar mediyatörler (sitokinler, kemokinler, adhezyon molekülleri, eikosanoidler ve matriks metalloproteinazlar), (IHC: immünohistokimya; RT-PCR: reverse-transkriptaz protein zincir reaksiyonu, ELISA: enzim-bağlı immunosorbent assay; KRS: nazal polipsiz kronik rinosinüzit; NP: nazal polipli kronik rinosinüzit; FESC: fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi).

Yazar, yıl, referans	Doku, Hastalar	Belirteç	Teknik	Sonuç
Hamilos, 1993 [526]	Nazal polipler, sinonazal mukoza biyopsileri	GM-CSF, IL-3	IHC	GM-CSF ve IL-3'ün NP'deki selüler kaynakları tespit edilemedi
Xaubet, 1994 [899]	Nazal polipler, sinonazal mukoza	GM-CSF	IHC	Solunum yolu mukozasına eozinofil infiltrasyonu (allerjik reaksiyon, nazal polipli KRS) epitel hücresi GM-CSF ile modüle edildi
Mullol, 1995 [1643]	Nazal polipler, sinonazal mukoza	IL-8, GM-CSF, IL-1 , IL-6, IL-8, TNF-α	ELISA RT-PC	Nazal polipler sağlıklı nazal mukozadan daha aktif bir inflamatuar dokuyu (daha fazla sitokin) temsil ediyor olabilir
Bartels, 1997 [886]	Nazal polipler, sinonazal mukoza	CC-kemokinler, eotaksin, RANTES ve MCP-3	ELISA	Normal mukozaya kıyasla atopik ve non-atopik NP'de eotaksin ve RANTES ekspresyonları görülmüş fakat MCP-3 yükselmesi görülmemiştir
Bachert, 1997 [900]	Nazal polipler , sinonazal mukoza	IL-1 , IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-α, GM-CSF, IL-1RA, RANTES, GRO-α	ELISA	IL-5, nazal poliplerin eozinofilik patofizyolojisinde önemli rol oynar ve eozinofiller tarafından üretilebilir
Ming, 1997 [2063]	Nazal polipler, sağlıklı sinonazal mukoza, allerjik rinit mukozası	IL-4, IL-5, IFN-γ mRNA	RT-PCR Southern blot	NP'li KRS ve allerjik rinit IL-4 ve IL5'in artış gösterdiği mekanizmada farklılık gösterebilir
Simon, 1997 [901]	Nazal polipler	IL-5	ELISA RT-PCR	IL-5, NP eozinofillerindeki ölüm sürecini erteleyebilen önemli bir sitokindir
Bachert, 1998 [904]	Nazal polipler	Th1, Th2 sitokinleri	Elispot	Allerjen deri testi sonuçlarına bakılmaksızın Th1 ve Th2 tip sitokinler NP'de artmıştır
Bachert, 2001 [542]	Nazal polipler, sinonazal mukoza	IL-5, IL-4, eotaksin, LTC4/D4/E4, sCD23, histamin, ECP, triptaz, *S. aureus* enterotoksinleri ve allerjenler için total ve spesifik IgE	ELISA Immuno-CAP	NP'de artmış total IgE, spesifik IgE ve eozinofilik inflamasyon seviyeleri arasındaki ilişki
Gevaert, 2003 [929]	Nazal polipler, sinonazal mukoza	Çözünür IL-5R	RT-PCR	NP'de, çoğunlukla astımda, antagonistik çözünür izoform aktif, sinyal aktaran transmembran izoform düşüktür
Wallwork, 2004 [1708]	KRS nazal mukoza (in vivo & in vitro)	TGFβ-1, NF-kB	IHC	Klaritromisin TGFß-1 ve NF-kB'yi sadece in vitro inhibe eder
Watelet, 2004 [2051]	Sinonazal mukoza (FESC)	MMP-9, TGFβ-1	IHC ELISA	cDoku iyileştirme özelliğiyle bağlantı
Watelet, 2004 [1004]	Sinonazal mukoza (FESC)	TGFβ-1	IHC ELISA	NP'siz KRS: NP'ye kıyasla TGFß-1 ekspresyonunda artış

Yazar, yıl, referans	Doku, Hastalar	Belirteç	Teknik	Sonuç
Elhini,2005 [2052]	Etmoid sinüs mukozası	CCR4+, CCR5+	IHC Gerçek zamanlı PCR	KRS hastaları: atopiklerde CCR4+ artışı, non-atopiklerde CCR5+ düşüşü
Pérez-Novo, 2005 [1046]	Sinonazal mukoza	COX-2 PGE2	Gerçek zamanlı PCR ELISA	KRS: COX-2 ve PGE2 NP'de olduğundan daha fazla eksprese edilmiştir.
Toppila-Salmi, 2005 [912]	Maksiller sinüs mukozası (cerrahi)	L-selektin ligantlar	IHC	KRS endotel hücrelerinde ekspresyon artışı
Lane, 2006 [790]	Etmoidal mukoza (cerrahi)	TLR2, RANTES, GM-CSF	Gerçek zamanlı PCR	KRS: sağlıklı kontrollere kıyasla artış
Lee, 2006 [808]	Sinonazal mukoza	CCL-20	IHC Gerçek zamanlı PCRS	CR'de CCL-20 ekspresyonu artmıştır.
Olze, 2006 [890]	Nazal polipler, konka mukozası	Eotaksin, eotaksin-2 ve-3	ELISA	KRS'de eotaksin görülmüştür.
Pérez-Novo, 2006 [915]	Nazal mukoza	CysLT reseptörleri EP reseptörleri	Gerçek zamanlı PCR	KRS: CysLT ve EP reseptörleri NP'de olduğundan daha fazla görülmüştür.
Rudack, 2006 [2053]	Sinonazal mukoza	GRO-α , GCP-2, IL-8, ENA-78	HPLC + biyoassay	KRS'de GRO- ve GCP-2 görülmüştür.
Watelet, 2006 [2054]	Sinonazal mukoza (FESC)	MMP-9	IHC	MMP-9 ekspresyonu ile doku iyileştirme kalitesi arasında ilişki
Van Zele 2006 [620]	NP'siz KRS, NP'li KRS ve kontrol sinüs dokusu	İnflamatuar sitokinler	PCR; ELISA	NP'li KRS Th2'ye kayma; NP'siz KRS Th1'e kayma
Douglas 2007 [706]	KRS ve konrollerden alınan PBMC	Sitokinler	PCR	Alt ekstresi değil Stafilokok SA özütleri uyarımlı sitokin yanıtı; hastalar ve kontroller arasında fark yoktur.
Ahmed 2008 [1018]	Polip ve kontrol dokusu	Kapiller yoğunluk	Konfokal mikroskopi	Poliplerde aktif anjiyogenezlere rastlanmamıştır.
Kato 2008 [600]	NP'li KRS, KRS ve kontroller	BAFF, IgA, B hücreleri	PCR, ELISA, IHC	BAFF ekspresyonu poliplerde daha yüksektir ve IgA ve B hücreleriyle ilişkilidir.
Lu 2008 [826]	NP'li KRS, NP'siz KRS ve kontroller	Osteopontin (OPN)	ELISA; IHC	OPN, kontrollere karşı KRS'de yüksek düzeydedir en yüksek seviyeleri NP'li KRS'de görülür.
Patou 2008 [668]	Nazal polip dokusu ve kontroller	Sitokinler	ELISA; doku eksplantları	SEB stafilokok toksin Th2'ye kaymış inflamasyonu tetikler; stafilokok A proteini mast hücre degranülasyonunu tetikler.
Ramanathan 2008 [816]	KRS ve kontrollerden alınan SNEC	TLR-9, beta defensinler, spA	SNEC kültürü; PCR	Th2 sitokinleri bazı SNEC antimikrobiyal faktörleri düşürür
Van Bruaene 2008 [984]	NP'li KRS, NP'siz KRS ve kontrollerden alınan sinüs dokusu	FOX3P, GATA-3, T-bet, RORc, sitokinler	PCR; ELISA; IHC	NP'siz KRS ve kontrollere karşın, NP'li KRS'de düşük FOX3P ve TGFß, yüksek T-beta ve GATA-3
Zhang 2008 [22]	Belçikalı ve Asyalı NP'li KRS ve kontrol dokular	T hücre sitokinleri	PCR ve ELISA	Belçikalı poliplerde yüksek Th2 sitokinleri, Asyalı poliplerde yüksek Th1/Th17 sitokinleri. Her ikisinde de kontrol dokulara karşı düşük FOX3P ve TGFß bulunmaktadır.
Allakhverdi 2009 [835]	Nazal polipler	TSLP	Fonksiyonel deney	Nazal poliplerde artan TSLP aktivitesi
Ahn 2009 [726]	AFS, NP'siz KRS ve kontrol sinüs dokusu ve IT	Dokuda IgE	IHC, ELISA	NP'siz KRS ve kontrollere karşı AFS'de daha fazla fungal ve non-fungal IgE görülmüştür.
Cao 2009 [877]	Asyalı NP'li KRS, NP'siz KRS ve kontrol dokusu	Th sitokinleri, TGF	PCR;ELISA; IHC	Asyalı poliplerde Th1, Th17 ve Th2 yanıt paternleri, NP'siz KRS'de Th1 bulunmaktadır.
Gevaert 2009 [930]	NP'li KRS ve kontrol sinüs dokusu; periferik kan eozinofilleri	Çözünür ve TM IL-5R alfa	PCR, Akım, ELISA	TM IL-5 alfa poliplerde azalırken, SOL-IL-5 alfa artmıştır.
Lalaker 2009 [739]	NP'li KRS ve kontrollerden SNEC	AMCaz, eotaksin 3	PCR	Kitin AMCaz ve eotaksin 3'ü uyarır
Lee 2009 [1009]	Nazal lavaj ve polipler	VEGF	PCR; ELISA; IHC Akım	VEGF NP'li KRS dokusunda ve lavajlarda yükselmiştir.

Yazar, yıl, referans	Doku, Hastalar	Belirteç	Teknik	Sonuç
Orlandi 2009 [707]	KRS ve kontrollerden PBMC	Sitokinler ve fungal spesifik IgE	ELISA	Alternaria özütüne verilen IL-5 yanıtları KRS ile ilgili değildir.
Park 2009 [736]	Nazal polip ve IT	AMCaz, ChT	PCR; westerns ve IHC	Poliplerde Kitinaz seviyesi yüksektir.
Patou 2009 [949]	Nazal polipler ve IT	Histamin, lökotrienler, PGD2	Doku eksplantları	İnferior konkaya karşı poliplerdeki mast hücrelerden mediyatör salınımın artması
Van Bruaene 2009 [1000]	KRS ve kontrollerden alınan sinüs dokusu	TGF-ß, TGF- ß reseptörü, kollajen	PCR; IHC; ELISA	NP'siz KRS'de yüksek kolajen, TGF, TGF reseptörü; NP'li KRS'de düşük kolajen, düşük TGF ve TGF reseptörü
Van Zele 2009 [809]	NP'li KRS ve kontrollerden alınan nazal salgı ve dokular	C3a, C5a, ECP, MPO, makroglobulin	ELISA; IHC	NP'li KRS'de kompleman sistemi aktive edilmiştir.
Bachert 2010 [585]	Belçikalı ve Asyalı NP'li KRS hastaları	T hücre sitokinleri; IgE	PCR; ELSIA	Th2 inflamasyonu, stafilokok ve astıma karşı IgE Belçikalı NP'li KRS'de daha yaygınken, Th17 Asyalı poliplerde daha yaygındır.
Ebbens 2010 [18]	KF, antrokoanal ve NP'li KRS polipleri	L-selektin	IHC	L-selektin ligantları KF ve NP'li KRS poliplerinde yükselmiştir.
Lee 2010 [811]	Maksiller sinüs lavaj	Antimikrobiyal lipitler	Westerns; sikromatografi	KRS hastalarında antimikrobiyal lipitler artmıştır.
Li 2010 [990]	Asyalı hastalardan NP'li KRS, NP'siz KRS ve kontroller	TGF, MMPs, TIMPs, kolajen, FOX3P	IHC; ELISA; PCR	TGF, TIMPs, FOX3P ve kolajen NP'siz KRS'ye karşı Asyalı poliplerde daha düşüktür.
Patadia 2010 [602]	NP'li KRS, KRS ve kontroller	B-hücre kemokinleri ve reseptörleri	ELISA ve PCR	Poliplerde BCA-1 ve SDF-1 alpha seviyeleri artmıştır.
Perez-Novo 2010 [1052]	NP'li KRS	CRTH2; PGD2	Doku eksplantları	Mast hücrelerden gelen PGD2 poliplerdeki Th2 hücrelerini çalıştırır.
Peters 2010 [598]	KRS ve kontrol dokuları	IL-6; IL-6r; STAT3	Western; ELISA;IHC	IL-6 seviyeleri poliplerde yüksektir; fakat STAT3 yolakları defektif olabilir
Reh 2010 [839]	NP'li KRS'den alınan SNEC kültürleri	IL-33	PCR	IL-33 seviyesindeki artış şiddetli NP'li KRS ile ilişkili olabilir.
Schlosser 2010 [810]	AFS, NP'li KRS ve kontrol dokusu	Kompleman proteinler: C3, C5, C7, faktör B	PCR; IHC	Kompleman proteinler kontrollere karşı NP'li KRS ve AFS'de artmıştır.
Tieu 2010 [813]	KRS ve kontrollerdeki doku ve lavajlar	S100 A7, A8 ve A9 proteinleri	ELISA; IHC	S100 proteinleri KRS hastalarının nazal lavajlarında ve epitelinde azalmıştır.
Van Crombruggen 2010 [14]	KRS ve kontrollerden etmoid sinüs ve IT	Çeşitli sitokinler	ELISA	KRS'de etmoid ve IT dokusunda benzer mediyatör profiller görülmüştür.
Ba 2011 [623]	Nazal polip ve konka	İnflamatuar sitokinler	ELISA	Sitokin paterni kolonileşmiş bakterilerin tipiyle ilişkili olabilir.
Erbek 2010 [2055]	NP'li KRS ve kontrol dokusu	ADAM-33	IHC	ADAM-33 poliplerde yükselmiştir.
Foreman 2011 [603]	KRS ve kontrol sinüs dokusu	SA IgE ve Th2 sitokinleri	Elisa	Stafilokok biyofilmlerinin varlığı, SA'dan bağımsız olarak inflamasyonu Th2'ye kaydırmıştır.
Kimura 2011 [838]	NP'li KRS, AR ve NAR mukozası	TSLP	PCR; IHC	TSLP seviyesi AR ve NAR'a karşı poliplerde daha yüksektir.
Li 2011 [988]	Nazal polipler	P63; p73	PCR; IHC	Nazal polipler daha yüksek p63 oranı gösterir, yeniden şekillenmede önemli olduğu düşünülüyor.
Mansson 2011 [800]	NP'li KRS ve kontrol dokusu	NOD	PCR ve IHC	NODs mRNA ekspresyonu poliplerde artmıştır.
Mulligan 2011 [833]	NP'li KRS, NP'siz KRS ve kontrollerden alınan SNEC'ler	Sitokinler	Doku kültürü, Akım	Polip SNEC'leri dendritik hücre matürasnunu tetikler ve antijen maruziyetinden bağımsız olarak Th2 polarizasyonuna doğru kaydırır.

Yazar, yıl, referans	Doku, Hastalar	Belirteç	Teknik	Sonuç
Okano 2011 [2056]	Dağınık polipler	Sitokinler	ELISA	Fungal özütler Stafilokok SA'dan daha az sitokin yanıtı vermiştir.
Peterson 2011 [832]	KRS ve kontrol dokusu	CCL18	ELISA; Westerns; IHC	CCL18 NP'li KRS'de artmış, M2 makrofajlarıyla ko-lokalize olmuştur.
Poposki 2011 [610]	Kontroller, NP'siz KRS ve NP'li KRS'den alınan sinüs dokusu	CCL23	ELISA; IHC;PCR	CCL23 eozinofiller tarafından salgılanmıştır, Mac'leri ve dendritik hücreleri çalıştırabilir.
Roca-Ferrer 2011 [595]	NP'li KRS, Samter sendromu ve kontrollerden alınan fibroblastlar	PGE2; COX-1; COX-2	ELISA; Westerns	COX ve PGE2 seviyeleri ASA toleranslı ve toleranssız nazal poliplerde düşmüştür.
Rogers 2011 [781]	NP'li KRS ve kontrol mukozası	Sıkı bağ proteinleri	Konfokal mikroskopi	TJ proteinleri occludin ve claudin -1 protein seviyeleri polip epitelinde düşmüştür.
Sejima 2011 [1021]	NP'li KRS, NP'siz KRS ve kontrolden alınan sinüs dokusu	Fibrinoliktik bileşenler	ELISA	uPA kontrollere karşı hem NP'li KRS hem de NP'siz KRS'de artmıştır; İnhibitör (PAI-1) sadece NP'siz KRS'de fazla üretilmiştir.
Shun 2011 [1016]	Polip fibroblastları	VEGF; IL-8	Westerns	Hipoksi, VEGF ve IL-8 uyaran Cyr61 indükler.
Tan 2011 [23]	KRS ve kontrol dokusu	Anti-nükleer otoantikorlar	ELISA; Westerns; IHC	Antinükleer IgA ve IgG antikorları NP'de vardır.
Van Bruaene 2011 [1001]	Erken evre NP'siz KRS ve kontrollerden alınan sinüs ve nazal doku	TGF-ß; inflamatuar sitokinler	ELISA	TGF-ß'da görülen yükselmeler inflamatuar sitokinlerdeki değişimlerden önce oluşabilir; yeniden yapılandırma ve inflamasyon KRS'deki belirgin süreçler olabilir.
Wood 2011 [695]	KRS ve kontrollerden alınan sinüs mukozası	Solunum yolu virüsleri	PCR	KRS mukozasındaki kronik viral enfeksiyona dair bir belirti yoktur.
Zhang 2011 [747]	AR ve nazal polip dokusu	Mast hücre mediyatörleri	ELISA	Nazal poliplerdeki poliklonal IgE işlevseldir.
Keswani 2011 [24]	KRS ve kontrollerden alınan SNEC ve doku	IL-32	PCR; ELISA;IHC	Yükselmiş IL-32 seviyesi NP'li KRS'ye karşı NP'siz KRS'de önemli rol oynayabilir.

TGFα ve β-1'in eozinofil üretimi, etkilenmiş nazal mukozanın yapısını değiştirebilir [924-926]. Eozinofillerin KRS sinonazal dokusunun yeniden yapılandırılmasında oynadığı rolü daha kesin bir şekilde incelemek üzere, anti-IL-5 ile tedavi edilen nazal polipler konusunda ultrastrüktürel çalışmalar yapılması gerekecektir (aşağıya bakınız).
Eozinofilinin dirençli hastalıkla ilişkisi bu hücreyi KRS'de potansiyel olarak önemli bir hücre yapar. Eozinofiller steroide yanıt verir [927] ve bu glukokortikoidlerin KRS'deki tedavi edici etkilerinin en azından bir kısmını açıklayabilir [27]. Fazla sayıda literatür glukokortikoidlerin KRS'de eozinofil göçü, yaşaması ve aktivasyonunu inhibe edebildiğine işaret etmektedir [880]. Yakın zamanda oral kortikosteroidleri kullanarak yapılan çift-kör bir çalışma, klinik etkinliğin yanı sıra nazal sekresyonlarda IL-5 ve ECP'nin azaldığını da göstermiştir [928]. NP'li KRS'de anti-IL-5 kullanılarak yapılan hedeflendirilmiş tedavi de umut vermiştir. IL-5 ve bunun reseptörü beyaz ırktaki (eozinofilik) poliplerde artmıştır [929, 930]. Anti-IL-5 antikorlarını kullanan klinik çalışmalarda polip eozinofilisinin azalmasının yanı sıra klinik etkinlik de gösterilmiştir [931, 932].

4.2.4.5 Nötrofiller

Nötrofiller, ekstraselüler mikropların erken fagositoz ve öldürülmesinde kanıtlanmış rolleri olan, dolaşımdaki immün effektör hücrelerdir. Mukozal bölgelere göçleri tipik olarak PRR'lerin mikrobik stimulasyonu, selektin, integrin ligandları ve kemokinlerin endotelyal ekspresyonunu tetikleyen sitokinlerin salınımı ile olur. KRS'de nötrofil göçünü teşvik eden ana kemokin IL-8 gibi görünmektedir ve kısmen nazal epitel hücreleri tarafından PAR-2 stimülasyonuna cevaben salınır [720]. Nötrofilin KRS'deki rolü hâlâ kesin olarak bilinmemektedir, ancak en yüksek doku düzeyleri KF hastalarında görülür [862]. KRS'nin diğer bazı formlarında farklılıkların etnik yapıya ve nazal poliplerin olup olmamasına bağlı olduğu sanılmaktadır. Beyaz ırkta, NP'siz KRS'de NP'li KRS'ye daha düşük seviyeler olmakla birlikte, KRS'de nötrofilik inflamasyon gösterilebilir [620, 873, 874]. Uyumlu şekilde, çalışmalar hem NP'li KRS'de hem de NP'siz KRS'de IL-8 artışı göstermişlerdir [620, 933-935]. Nötrofiller nazal mukozada eozinofillerin yerine geçmemiş, daha çok sürecin üstüne eklenmişlerdir; bu nedenle "nötrofilik" rinosinüzit terimi NP'siz KRS için tam olarak uygun kabul edilmemiştir [874]. Bununla birlikte, NP'siz KRS'de anlamlı derecede az olan eozinofilik infiltratın aksine, NP'siz KRS ve NP'li KRS'deki nötrofilik infiltratın derecesi karşılaştırılabilir düzeydedir. Bunun doğal sonucu olarak, NP'siz KRS'nin daha belirgin biçimde nötrofilik bir süreç olduğu NP'li KRS'nin ise doku infiltrasyonunun göreceli derecesine göre daha eozinofilik

olduğu öne sürülmüştür [936]. Ayrıca, göreceli olarak az eozinofilik infiltrasyonu olan NP'li KRS hastalarının bir alt grubunda, "nötrofilik" astıma benzer şekilde, nötrofillerin hastalığın majör sürücüleri olabileceği öne sürülmüştür [19]. Çinli hastaların poliplerinden yapılan çalışmalarda, beyaz ırk poliplerine göre nötrofilik ve eozinofilik infiltrasyon daha az gibi görünmekle birlikte, eozinofilinin derecesi çok daha fazla azalmıştır, bu nedenle bu polipler göreceli olarak daha nötrofiliktirler [22, 875]. Çinli hastalarda daha sonra başka bir yerde yapılan bir çalışma Asyalı NP'siz KRS hastalarının Asyalı NP'li KRS hastaları ile kıyaslandığında daha nötrofilik oldukları gösterilmiştir [877]. Bununla birlikte, eozinofilik olmayan Asya polipleri alt grubunda NP'li KRS grubunda altta yatan farklı bir patojenik süreci akla getiren belirgin nötrofili gözlenmiştir [877]. Genel olarak, kıta boyunca Asya poliplerinin hücre ve sitokin profili açısından oldukça farklı olabilecekleri akılda tutulmalıdır.

Geleneksel olarak, nötrofiller göreceli olarak daha kısa yarı ömrü olan, akut yanıt hücreleri olarak kabul edilirler ve bu nedenle KRS'de toplanmalarının nedenleri tam olarak açıklanamamıştır. Bununla birlikte, yakın zamanda yapılan çalışmalar nötrofillerin uygun stimülasyonla eksprese ettikleri geniş effektör molekül repertuarlarına dayanarak, nötrofillerin rollerini ekstraselüler organizmaların fagositozunun ötesine genişletmişlerdir. Nötrofiller, özellikle inflamasyonun rezolüsyonunda ve kronik inflamatuar durum patolojisinde önemli rol oynayabilirler [937]. Kronik nötrofilik inflamasyon KOAH ve KF gibi akciğer hastalıklarında gözlenebilir ve yaygın doku hasarı ve organ disfonksiyonuna aracılık edebilir. Nötrofil ürünleri arasında değişik proteaz-antiproteaz dengesini değiştirebilen, hasar ve yeniden şekillenmesini tetikleyebilen proteolitik enzimler vardır. Nötrofillerin aşırı şekilde birikmesi ekstraselüler matriksin yıkım ürünleri olan N-asetil Pro-Gly-Pro (PGP) tarafından yürütülebilir [938]. PGP normalde metabolize olur, ancak süreç KOAH'ta uygunsuz nötrofil toplanmasına neden olan sigara dumanı tarafından engellenir [939]. KF akciğerinde CFTR defekti tarafından yürütülen düşük ekstraselüler klor seviyelerinin fizyolojik PGP yıkımını azalttığı öne sürülmüştür [939]. Bu sürecin KF poliplerinde veya KRS'nin nötrofilik poliplerinde olup olmadığı genel olarak bilinmemektedir. İlginç bir şekilde, bu yolak sigara içmeyi nötrofilik inflamasyonla ilişkilendirir, bu süreç KRS'de ayrı bir araştırma çizgisi oluşturmaktadır [765]. Bununla birlikte, bunlar nötrofillerin KRS patofizyolojisinde potansiyel olarak önemli bir potansiyel rolleri olduğunu düşündürmekte ve sigara dumanının tedavi sonuçları üzerinde negatif etkisi olduğu hipotezini öne sürmektedir.

4.2.4.6. Mast hücreleri

Mast hücreleri, sinonazal mukozanın doğuştan gelen immünite ve yara iyileşmesinde fizyolojik rolleri olan yerleşik hücreleridir [940]. Bu hücrelerin aktivasyonu histamin, serotonin, proteoglikanlar ve serin proteazları içeren gibi daha önce yapılmış granüllerin salınmasına neden olduğu gibi, ek olarak bazı ekozanoidler, kemokinler ve sitokinlerin de novo sentezi ve sekresyonu da meydana gelir. İmmün defansta mast hücrelerinin fizyolojik aktivasyonu kısmen PPR stimülasyonu yoluyla olur [940]. Nazal hastalık durumunda, mast hücresi degranülasyonu en sık olarak antijenle yürütülen IgE çapraz bağlanması yoluyla AR'da olur. KRS'de mast hücresinin nazal polipozisteki rolü üzerindeki ilgi, eozinofilik inflamasyonu IgE-bağımlı ve IgE'den bağımsız süreçlerle oluşturmak, artırmak ve devam ettirmek potansiyeli yüzünden en fazladır [941, 942]. Özellikle polip eksplant çalışmaları, mast hücresi degranülasyonunun bir stafilokok yüzey proteini olan protein A (SpA) ile direkt olarak tetiklenebildiğini göstermiştir [668]. Mast hücresi prostoglandinlerinin nazal poliplerdeki Th2 lenfosit rekrütmenı ve aktivasyonun ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [669]. Bu sonuçlar mast hücrelerinin Th2 lenfosit rekrütman ve aktivasyonunu T- hücresi reseptör aktivasyonundan bağımsız olarak, Th2 sitokinlerin sekresyonu yardımıyla aktive edebildiğini düşündürmektedir [943]. EH'ler tarafından salgılanan kök hücresi faktörü, nazal poliplerde mast hücrelerinin rekrütmanı için önemli olabilir [824]. Mast hücrelerinden daha önce üretilmiş olan mediyatörlerin salınımı doku ödemini teşvik etmeli iken, serin proteazları PAR reseptörlerini etkileyecek, ekstraselüler matriksi (ECM) yıkacak ve bariyer bütünlüğünü azaltacaktır. İlginç bir şekilde, NP'siz KRS'ye ve hatta kontrollere göre NP'li KRS'de mast hücresi sayısının artıp artmadığına ilişkin veriler karışıktır [542, 727, 874, 944-949]. Yine de, fonksiyonel çalışmalar nazal poliplerdeki mast hücrelerinin çok daha fazla aktif olduğunu ve eksternal tetikleyicilere in vivo ortamda daha yüksek bir duyarlılık sergileyebildiklerini düşündürmektedir [949]. Ancak, sonuç olarak, mast hücrelerinin NP'li KRS patogenezindeki göreceli önemleri bilinmemektedir. Yukarı yönde mast hücresi fonksiyonlarını inhibe etmek için tasarlanmış odaklı ilaçlar aktif bir araştırma alanıdır ve önemlerini ortaya koymaya yardımcı olabilir [950].

4.2.4.2.7. Hücreler, plazma hücreleri ve immünglobulinler

B lenfosit kökenli hücrelerce yapılan mukozal immünglobulin sekresyonu, adaptif immün yanıtın önemli bir parçasıdır. Burun mukozasında B hücreleri çoğalır, farklılaşır ve önemli lokal antikor salgılama yeteneği olan olgun plazma hücrelerine dönüşür. Genel olarak, sIgA'nın tonik sekresyonu diğer doğuştan koruyucu faktörler ve mukosiliyer akım ile uyum içinde çalışarak, doku hasarı yaratan inflamasyon olmaksızın mukozal kolonizasyonu sınırlandırır [951]. Genel olarak, bu IgA düşük afinitelidir, T'den bağımsız bir süreç ile oluşturulur ve ekstrafolliküler B hücreleri tarafından salgılanır. Solunum mukozasının aktif bir ihlali durumunda, IgA salınımı artar ama aynı zamanda IgG'den de yardım alır ve güçlü bir inflamatuar yanıt doğar. Genel olarak, bu yüksek afiniteli IgA, T'ye bağımlıdır ve folliküler B hücreleri ve plazma hücreleri tarafından oluşturulur. IgM ve IgD de ayrıca rol alırlar. IgD, en az anlaşılmış immünglobulindir, fakat ilginç bir şekilde solunum mukozasında önemli miktarlarda mevcuttur [952]. Kesin rolü

henüz belli olmamasına rağmen, IgD sadece antijen bağlama yolu ile koruyucu etki göstermez, aynı zamanda yüksek derecede reaktif bazofilleri solunum bakterilerine karşı silahlandırma kapasitesindedir [953].
Bazofillerin antijen sunan hücreler kapasitesine sahip olarak Th2 ve B hücre yanıtlarını başlatmak için lenfoid organlara göç ettiği yeni keşfedilmiştir [954]. Dolayısıyla IgD ile aktive olmuş bazofiller hem sistemik olarak ve hem de mukozada doğal ve adaptif tepkiler başlatabilir ya da bunları arttırabilir [952]. IgE, çoğunlukla AR'ın patofizyolojisiyle yakından ilişkilidir ama bazı önemli fizyolojik rollerinin yanı sıra, antijen sunmak, artmış mast hücre yaşam süresi, virüsler, bakteriler, mantarlar ve parazitlere karşı savunma ve mukozal hemostaz dâhil olmak üzere görevler yapar [729, 940].
KRS'de, NP'siz KRS ve kontrol dokuları ile karşılaştırıldığında polip homojenatlarında bakteriyel ve fungal antijenlere karşı yanıt olarak yüksek düzeyde immünglobulin, özellikle IgA, IgE ve IgG gösterilmiştir [542, 600, 786, 807, 921, 955-957]. Polip homojenatlarındaki seviyelerle serum seviyesi arasında ilişki yoktur; bu, önemli immünglobulin sentezinin lokal olarak burun mukozasında oluştuğunu göstermektedir [958-960]. Bu bulgulara paralel olarak, NP'siz KRS ve kontrol dokularıyla karşılaştırıldığında yüksek B ve plazma hücresi seviyeleri bildirilmiştir [600, 874, 921]. Disregüle adaptif B hücre immün yanıtının bir kanıtı da nazal poliplerde follikülere benzeyen germinal merkezlerin varlığıyla daha fazla desteklenmiş olmasıdır [960] ve tüm süreç muhtemelen B hücrelerinin lokal proliferasyonu ve sistemik rekrütmanı ile yönetilir [600, 602].

Doku B hücreleri, plazma hücreleri ve immünglobulinlerin artması, NP'li KRS ile ilişkilidir

NP'lerde IgE'nin yüksek olması bağlamında, IgE seviyelerinin sistemik atopiden bağımsız olduğunun gösterilmesine rağmen, stafilokoksik süperantijenik toksin (SAg)'lerin varlığı ile korelasyon gösterir [542]. Beyaz ırk NP'li KRS hastaların yaklaşık %50'si ve Çinli NP'li KRS hastaların %20'sinde bu toksinlere karşı lokal IgE gösterilmiştir, bunun yanı sıra polip homojenatlarında çevresel antijenlere karşı geniş bir yelpazede eş zamanlı poliklonal IgE yanıtı mevcuttur [542, 621]. Bu toksinlere karşı IgE varlığı sadece poliklonal IgE yükseklikleri ile değil, aynı zamanda doku eozinofilik katyonik protein (ECP) ve astım birlikteliği ile ilişkilidir [621]. Mekanizma olarak, stafilokokal süperantijene maruz bırakılan polip eksplantlarının üzerinde yapılan çalışmalar, Th2 sitokin polarizasyonu ile poliklonal bir T hücre aktivasyonunu ortaya çıkarmıştır [668, 670]. Pro-eozinofilik etkilere ek olarak bu sitokin ortamı B hücre sınıfının IgE'ye dönüşmesini tetikleyerek dolaylı olarak IgE üretimini destekler [596]. Ayrıca stafilokoksik protein A (SpA), in vitro olarak B hücrelerine direkt proliferatif etkilidir, muhtemelen nazal polipoziste IgE sürecini etkilemektedir [596]. En son yapılan çalışmalar, poliklonal IgE'nin nazal polipoziste fonksiyonel olduğunu ve mast hücre degranülasyonunu tetikleyebileceğini göstermiştir; IgE'nin NP'li KRS hasta grubunun patofizyolojisinde önemli bir rol aldığını düşündürmektedir [961]. Anti-IgE'nin nazal polipoziste tedavi edici potansiyelinin olduğu düşünülmüştür [962], ancak şimdiye kadar olan çalışmalar çelişkilidir [963].

NP'lerde IgA'nın yükselmesi ile ilişkili olarak, son yapılan çalışmalar B hücre çoğalmasını ve immünglobulin sınıf değiştirmesini sağlayan TNF ailesinden bir sitokin olan BAFF'ın (BLyS ya da TNFSF13B olarak da adlandırılan) bu işe karışmış olduğunu göstermiştir [600]. Kontrol dokuları ve NP'siz KRS ile karşılaştırıldığında, NP dokularında yüksek seviyede BAFF mevcuttur, hatta BAFF seviyeleri NP'lerdeki B hücre sayısı ile ilişkilidir [600]. Transgenik BAFF fareleri otoimmün bozukluklar geliştirebilir [964]; polip homojenatlarında yapılan ileri çalışmalar, bazı NP'li KRS hastalarında sistemik otoimmünite olmaksızın NP dokularında lokal olarak yükselmiş antinükleer IgA ve IgG antikorları göstermiştir[740]. Tedaviye dirençli, birçok kez revizyon cerrahisine gitmiş hastalarda bu otoantikorların daha fazla sıklıkla mevcut olduğu tespit edilmiştir, bu da NP'li KRS'nin en ağır alt grubunda otoimmün bir komponentin olduğunu düşündürür.

Hem özellikleri değişmiş çok miktarda immünglobulin olması hem de antijenlerin varlığı, antikor aracılı mekanizmalar sayesinde inflamatuar yanıtın yayılmasında önemli rol oynayabilir [955]. Bu derlemenin diğer bölümlerinde belirtildiği gibi, NP'li KRS eozinofiller, mast hücreleri makrofaj ve nötrofiller dâhil olmak üzere immün komplekslere karşı cevaben degranülasyon ve fagositoz yapan artmış inflamatuar efektör hücrelerin infiltrasyonu ile ilişkilidir [874, 975]. NP'li KRS'de IgE'nin ve mast hücre aktivasyonunun olası etkileri önceden belirtilmiştir. Benzer şekilde IgA, eozinofilik degranülasyonda son derece güçlü bir tetikleyicidir, bundan dolayı polip dokularında da lokal mediyatör salınımında bir anahtar olabilir [919]. Şu ana kadar KRS'de IgD'nin potansiyel rolü spekülatif olmuştur, fakat bazofilleri silahlandırma kapasitesi ilgi çekicidir ve bu immünglobulin nazal polipoziste Th2 sitokin ortamını belirgin bir şekilde arttırmada önemli bir rol oynayabilir.

4.2.4.8. T hücreleri ve sitokin paternleri

Az sayıdaki çalışmada bağırsaklar, deri ve alt solunum yolları ile kıyaslandığında, nazal mukozadaki T hücre aktivitesi daha az incelenmiştir. Buna ek olarak, birçok çalışma in vitro olarak yapılmıştır ve T hücre yanıtlarını yöneten in vivo faktörler, özellikle mukozal bariyerler karşısında Th polarizasyonu, aktif bir araştırma konusu olmaya devam etmektedir. KRS bakımından yaygın olarak kabul edilmiş hayvan modeli olmaması problemi artırır; bundan dolayı nazal mukozadaki T hücre aktivitesine dair bildiklerimiz tahmine dayalıdır. Burundaki immün yanıtta, DH'ler ilk antijen sunan hücre (APC)'ler olarak görev yapar ve antijenleri önce örnekler, sonra lenf nodlarındaki duyarlanmamış T lenfositlere ya da lokal lenf topluluklarına

sunar. Dolaşımdaki bazofiller de dokulara girebilir ve APC'ler olarak mevcut DH ile birlikte veya bunların yanı sıra fonksiyon gösterebilir [966]. Antijen sunumunu takiben, duyarlanmamış CD4+ lenfositler adaptif immün yanıtın doğasını belirleyecek şekilde bir T hücre dizilerinden birine farklılaşacaktır. T lenfosit alt kümeleri, Th1 ve Th2, daha yakın zamanlarda tariflenen Th17 ve indüklenebilir T regülatuar hücreleri kapsar ve bunların her biri ayrı moleküler, hücresel ve fonksiyonel özelliklere sahiptir [967, 968]. Th9 ve Th12 de dâhil olmak üzere diğer lenfosit alt kümeleri son zamanlarda öne sürülmüştür ve bunları benzerlerinin takip etmesi olasıdır. İn vitro çalışmalar göstermektedir ki, Th1 alt grubu için anahtar transkripsiyon faktörü T-bet, kabul edilen sitokin INF-γ ve klasik hücresel infiltrat makrofajdan zengindir. Th1 yanıtları özellikle virüsler ve mikobakteriler de dâhil olmak üzere intraselüler bakterilere karşı etkilidir. Th2 için, transkripsiyon faktörü GATA-3, ilişkili sitokinler IL-4, IL-5 ve IL-13 ve hücresel yanıt eozinofiliktir. Th2 koruyucu yanıtları parazitler, özellikle çok büyük olup fagositoza uğrayamayanlar içindir. Th17 için, transkripsiyon faktörü RORc, ilişkili sitokin IL-17A ve hücresel yanıt klasik olarak nötrofiliktir. Ekstraselüler bakteriler, özellikle *S. aureus* [969] ana hedeftir. T regülatuar hücreler, diğer T lenfosit alt gruplarının aşırı yanıtlarının sınırlandırılması amacı ile transkripsiyon faktör FOXP3 ile karakterizedir. Bu farklılaşmış efektör T hücreleri mukozaya göç eder ve burada bu kez büyük olasılıkla makrofajlar ve APC gibi davranan DH'nin her ikisi tarafından sunulan aynı antijen ile yeniden karşılaşır. Sonuçta T hücre reseptörü (TCR)'ne bağlanan antijen hücreyi aktive eder, her bir Th alt grubu için karakteristik bir sitokin salınım paterni oluşur ve uygun efektör yanıta arabuluculuk eder.

T hücre farklılaşmasını belirleyen in vivo faktörler oldukça kritiktir, fakat şu anda burun mukozasında biraz spekülatiftir. Genel olarak, farklılaşmamış CD4+ hücrelerin belirli bir çizgiye farklılaşması, T-hücre reseptör gücü, ko-stimülatuar ve doğuştan gelen immün sinyaller ve sitokin ortamı dâhil olmak üzere birden fazla sinyalin entegrasyonudur [967, 968]. Bu işlem büyük ölçüde epitel hücre (EH)'leri ve lokal DH'lerin karşılıklı etkileşimlerinden etkilenir [601]. EH'ler diğer doğuştan gelen yerleşik hücre tipleri gibi [mast hücreleri, doğal öldürücü (NK) hücreler, makrofajlar, bazofiller, eozinofiller], başlıca ekzojen, mikrobiyal ajanları PAR, Toll reseptör, NLR ve diğer PRR vasıtası ile algılar ve daha önceki bölümlerde belirtildiği gibi çeşitli sitokin ve kemokinlerin ekspresyonuna neden olur. Hücresel hasar da DAMP'lar aracılığı ile tespit edilir. Kolektif olarak, bu yerleşik hücreler hasar ve tehlikeyi hem hisseder hem de uygun sitokin dizisi ile cevap verebilir, sekonder olarak belirli sorunu gidermek için doğru efektör T hücre yanıtını etkilerler. DH polarizasyonunu etkileyen bu yerleşik hücrelere ilave olarak, son zamanlarda dolaşımdaki doğuştan gelen lenfoid hücre (ILC)'lerin stimülasyon tarafına doğru göç ettiği ve bir rol oynadığı gösterilmiştir [970]. Bunlar ayrı ayrı, birçok dokularda tanımlanmıştır, bu nedenle NK hücreler, LTi hücreleri, nuositler, doğuştan gelen T hücreler, doğal helper hücreler ve CD34+ hematopoietik progenitör hücreler gibi farklı isimlere sahiptirler [835, 970-973]. Bu ILC'ler tahminen, EH'ler dâhil yerleşik mukozal hücrelerden kaynaklanan kemokin kökenli sinyallere cevaben ortaya çıkan ve doğuştan gelen hücreler olarak adlandırılır çünkü bunlar yabancı maddeleri TCR'lerden veya immünglobulinlerden ziyade, PPR'ler aracılığıyla tanırlar. Hızla yanıt verebilme kapasitesine sahip olan ILC'ler bir geçiş efektör hücre fonksiyonu görür, doğuştan gelen ve adaptif immünite arasında köprü oluşturur. ILC'lerin ayrı alt grupları öne sürülmüştür ve soy ilişkisi henüz netleşmiş değildir. Bununla birlikte, ILC'ler stimülasyonla, diğer işlevleri arasında DH polarizasyonu etkilemek de olan sitokinleri salarlar. Th1 ve Th17 ILC'leri tanımlanmasına rağmen, NP'li KRS olgularında bugüne kadar belirlenen ILC'ler Th2'ye kaymıştır ve IL-4, IL-5 ve IL-13 üretimi ile birlikte IL-25, IL-33 ve TSLP gibi epitelyal sitokinlere yanıt verirler [601, 974]. Bu hücrelerin NP'siz KRS'de bir rol oynayıp oynamadığı net olmasa da, daha önceki sonuçlar NP'li KRS de önemli bir role sahip olabileceklerini, zira nazal poliplerde son derece yüksek sayılarda ILC bulunduğunu öne sürmüştür [835-973]. Asyalılarda veya KF'deki poliplerde ILC'ler için hiçbir çalışma yapılmamıştır, ancak yapılsaydı sonuçlar farklı olabilirdi.

Yerleşik hücrelerden ve göç eden ILC'lerden olan kolektif sitokin yanıtının T hücre farklılaşmasını şekillendirmede çok önemli olduğu düşünülmektedir. Tipik in vivo T hücre efektör yanıtı karışıktır, fakat Th hücre alt grupları biraz hetorejenite de göstermektedir [975, 976]. Bununla birlikte soy alt grupları bir etkinlik yerinde polarizasyonun bir derecesinde belirli alt grupların karşılıklı olarak inhibitör olma eğilimiyle sonuçlanmaktadır [968, 976]. Fizyolojik koşullar altında, zararsız antijenlere karşı tipik adaptif yanıt Treg'lerin üretimi ve Th2 yanıtının bazal bir kontrolü ile, immünolojik toleranstır. Nazal mukoza in vivo olarak çalışılmamasına rağmen, bu patern muhtemelen TGF-β, IL-2, IL-4 ve TSLP sekresyonun DH polarizasyonunu etkilemesinin sonucudur [834, 968]. TGF-β, Treg farklılaşmasını teşvik eder. IL-4, Th2'nin in vitro farklılaşması için gereklidir, fakat bulgular in vivo olarak bu kısıtlamanın atlatılabileceğini göstermektedir [977, 978]. Alternatif olarak, IL-4 yerleşik mast hücreleri veya bazofiller tarafından salgılanabilir. Dolaşımdaki doğuştan gelen bağışıklık hücrelerinin bazal homeostaziste önemli bir rol oynayıp oynamadığı bilinmemektedir. Esasen IgA sekresyonundan oluşan net etki non-inflamatuar bir yanıttır ve mikropların epitele yapışmasını sınırlandırır [951].

Homeostazis, mukozal bariyerler boyunca mikropları ve antijenleri doku hasarına neden olan inflamasyon olmadan ortadan kaldırmaya ayarlanmıştır [951]. Mukozal bariyerler ihlal edildiği zaman, uygun bir koruyucu immün yanıt ile birlikte bir dereceye kadar inflamasyon oluşturulmalıdır, EH'ler ve diğer doğuştan gelen immün hücreler yanıta rehberlik etmeye yardım eder. İntraselüler mikroplara karşı yönelik koruyucu Th1 yanıtı durumunda, EH'ler ve NK hücreler de dâhil olmak üzere diğer yerleşik ve infiltrasyon yapan hücreler IL-12, IL-18 ve IFN-γ salınımını tetikler ki, bu

sitokinler Th1 diferansiasyonunu teşvik eden sitokinlerdir. Tekrar antijen tarafından uyarıldıktan sonra, efektör Th1 hücreler [25] fagositik özelliklerini geliştirerek makrofaj aktivasyonu [14] B hücre yardımı ve IgG alt gruplarının üretimi için sınıf değiştirmesi, opsonizasyon ve kompleman fiksasyon kapasitelerinin arttırılması [594] ,makrofajların antijen sunma kapasitelerinin arttırılması [625], lokal doku inflamasyonu ve nötrofil aktivasyonunun arttırılması [979] gibi birçok kilit koruyucu etkileri olan IFN-γ , TNF-α ve TNF-β'leri büyük miktarlarda salgılarlar.

Koruyucu Th2 yanıtları parazitlere karşıdır ve TSLP, IL-33 ve IL-25 gibi sitokinler muhtemel olarak rol oynamaktadır; net etki homeostatik koşullar altında görüldüğünden çok daha güçlü bir T hücre farklılaşmasının Th2'ye kayma şeklinde bir ortam olmasıdır [834]. Yukarıda belirtildiği gibi, dolaşımdaki ILC'ler Th2 sitokin ortamına muhtemelen katkıda bulunmaktadır [973] . Bazofiller, mast hücreleri ve NKT hücreleri (doğal öldürücü T hücreler) IL-4'ün muhtemel kaynaklarıdır, bu yukarıda bahsedilen süreç için temel oluşturabilir [977]. Daha sonra antijenle karşılaştıktan sonra, Th2 efektör hücreleri Th2 sitokini olan IL-4, IL-5 ve IL-13'ü büyük miktarlarda salgılar ki, bu EH'lerden daha fazla TSLP sekresyonuna yol açabilir ve pozitif bir geri bildirim döngüsü oluşturabilir [977]. Bu Th2 sitokininin net etkileri arasında [25], özellikle IL-5 ile eozinofillerin depolanması, aktivasyon ve yaşam süresinin artması [14], IL-4 ve IL-13 aracılığı ile immünglobulin sınıfının IgE ve IgG4'e değişmesi [594], IL-13 aracılığı ile mukus üretiminin artması [625], IL-4 ve IL-13 tarafından alternatif makrofaj aktivasyonu sayılabilir. IgE ve IgA parazitleri bağlama kapasitesine sahiptir, yapısal olarak işgal edici özelliklerini inhibe ederler fakat bu immünglobulinler fagositozu veya kopleman fiksasyonunu tetiklemezler. Yüzeydeki bu IgE'lere mast hücrelerinin bağlanması, parazitlere karşı toksik olan inflamatuar mediyatörlerin ve maddelerin salınmasıyla birlikte olan degranülasyonu tetikler. Benzer şekilde, eozinofiller IgA ile de bağlanabilir ve parazitlere karşı toksik granüller salgılayabilir. Alternatif olarak, yüksek IL-5 doku seviyeleri, IgA'nın yokluğunda eozinofileri degranülasyona teşvik edebilir. Mast hücresi ve eozinofillerin degranülasyonu inflamasyon ve bir miktar doku hasarını tetikleyebilir ki, bunlar kaçınılmaz ve gereklidir, ancak uzun dönemde olumsuz sonuçları vardır. Son olarak, alternatif makrofaj aktivasyonu MMR'yi ve sitokinlerin sekresyonunu tetikler ki, bu kollajen sentezini ve fibrozisi stimüle eder. Bu granülom oluşturan aktiviteler belirli ortamlarda koruyucu olsa da, end-organ fonksiyonları üzerinde önemli olumsuz etkileri olabilir.

Hücre dışı bakteriler ve mantarlara karşı bir koruyucu yanıt olması durumunda, Th17 cevapları tercihen, IL-1β ve IL-6 dâhil olmak üzere yerleşik hücre sitokin yanıtları aracılığıyla çağrılır [968, 980]. Yukarıda belirtildiği gibi TGF-β tek başına Treg farklılaşmasını uyarır; ancak IL-6 ile birlikte, TH17 farklılaşmasını da uyarabilir; ve IL-6'nın olası kaynağı makrofajlar, DH'ler ve EH'lerdir [981]. Th17 hücreleri büyük miktarlarda IL-17A, IL-17F ve IL-22 salgılar ve bunların hem direkt hem de indirekt birçok koruyucu etkisi vardır [25]; bunlara nötrofil rekrütmanı [14], nötrofil aktivasyonu [594], nötrofil proliferasyonu ve [625] hava yolu EH'ler tarafından doğuştan gelen antimikrobiyallerin üretimi dâhildir [980].

Yukarıda bahsedilen CD4+ helper T hücre alt gruplarına ek olarak, CD8+ sitotoksik T hücreleri, NK hücreler, NKT ve hafıza T hücreleri de mukozal immünitede önemli rol oynar. Farklılaşmamış CD8+ T hücreleri, DH'ler tarafından sunulan antijene maruz kalmalarını takiben farklılaşır ve prolifere olur. CD4+ hücreler süreci artıran sinyalleri destekler ve bazı antijenlerde kesinlikle gerekli olabilir. Net sonuç, primer işlevleri intraselüler mikroplarla enfekte olan hücreleri öldürerek ortadan kaldırmak olan sitotoksik lenfosit (CTL)'lerin üretilmesidir. Enfekte hücreler yüzeylerinde sınıf I MHC molekülleri ile birlikte mikrobiyal antijenler gösterir ve bu kompleks TCR tarafından tanınır. Enfekte hücreler toksik granüllere maruz kalmaları sonucu veya ligand-reseptör aracılı süreç yoluyla apopitozise uğrar. CTL'ler genellikle epitelde lokalizedir; bu lenfositlerin TCR'leri sıklıkla sınırlı çeşitlilik gösterir ki, bu da sınırlı bir yanıt repertuarına sahip olduklarını ve belki de sık karşılaşılan luminal antijenlere odaklamış olduklarını göstermektedir. NK hücreleri CTL'lerle benzer bir fonksiyona sahiptir, fakat bunların reseptörleri TCR'lerden farklıdır ve farklılaşma veya maturasyona uğramaya ihtiyaçları da yoktur. Enfekte/stres altındaki hücreleri, yabancı antijenlerden ziyade, endojen yüzey bağların heterojen bir grup farklı ifadesi aracığıyla tanırlar ve bunun sonucunda stres altındaki hücrede lizis olur. Aynı zamanda makrofajları aktive eden ve Th1 farklılaşmasını teşvik eden IFN-γ salgılarlar. NKT hücreleri sayıca küçük bir popülasyona sahip lenfositlerdir ve hem T lenfositlerin hem de NK hücreleri özelliklerini taşırlar. Bunların tipik olarak lipid antijenlere karşı olan, sınırlı sayıda çeşitlilikte TCR'leri vardır ve bu durum onları sadece protein antijenleri fark eden tipik T hücrelerinden ayırır. Bunlar aynı zamanda IFN-γ kaynağıdır. Hafıza lenfositleri efektör CTL ve Th soylarının farklılaşması ve olgunlaşmasının yanı sıra oluşturulurlar ve aslında nazal poliplerdeki baskın T lenfosit alt grubudurlar [982]. Bu hafıza hücreleri mukozada bulunurlar ve antijenle karşılaştıktan sonra yanıt verirler.

T hücrelerinin kronik hava yolu inflamasyonundaki rolü, 25 yıl önce Th1/Th2 paradigmasının keşfinden bu yana büyük ilgi çeken bir konu olmuş; daha sonra çalışmaların çoğu CD4+ soyundan gelen T lenfosit alt gruplarına odaklanmıştır [983]. Kronik inflamasyonun KRS'yi tanımlandığı göz önüne alındığında, kontrol gruplarına kıyasla hem NP'siz KRS hem de NP'li KRS de artmış T hücre seviyeleri olması şaşırtıcı değildir [620, 874, 984]. Bununla birlikte, çeşitli T hücre efektör soylarının KRS'nin farklı fenotiplerini yönettiği öne sürülmüştür [22, 620, 984]. O zaman, baskın T efektör paterninin tespit edilmesi, patofizyolojiyi belirleme, tedaviye rehber olma ve hatta sonucu tahmin etmede yardımcı olabilir. Bu alanda yapılan daha önceki çalışmalarda, KRS'de hem Th1

hem de Th2'nin artmış olduğu, daha yüksek Th2 sitokin seviyelerinin atopi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [524]. Takip eden çalışmalar bu ikinci bulguyu doğrulamamış, Th2 sitokin düzeylerinin atopiden bağımsız olduğuna işaret etmiştir [900]. Daha sonraki çalışmalar hastalık fenotipini ve sitokin yanıtını ayıran gerçek sürece başlamışlardır. Bu sonuçlar, beyaz ırktaki NP'siz KRS'nin nispeten daha yüksek IFN-γ seviyeleri ile Th1'e kaymış bir hastalık olduğuna, NP'li KRS'nin ise nispeten artmış IL-5 seviyeleri ile birlikte Th2'ye kaymış bir hastalık olduğuna işaret etmektedir [620]. Buna ek olarak, NP'li KRS'de, azalmış FOXP3 ekspresyonuna dayanan göreceli bir T regülatuar fonksiyonun eksikliğine dair kanıtlar vardır [984, 985]. Asyalı KRS dokularında yapılan çalışmalar, bazı farklılıklar ve benzerlikler ortaya koymuştur. NP'li KRS'de azalmış Treg fonksiyonu hem Asyalı hem de beyaz ırktaki poliplerde benzer görünmektedir [27, 877]. Asyalılardaki NP'siz KRS'nin beyaz ırktakine benzer şekilde göreceli şekilde Th1 eğilimli olduğu gösterilmiştir [877]. Asyalı NP'li KRS hastalarında beyaz ırktaki poliplerden daha az IL-5 olması ile beraber bir Th1/Th17 sitokin eğilimi gösterilmiştir ve daha az eozinofilik ve yüksek nötrofilik doku infiltrasyonu birlikteliği ile uyumludur [22, 875, 877, 986, 987]. Bununla birlikte, diğer araştırmacılar IL-5 veya eozinofili açısından Asyalı NP'li KRS ve beyaz ırk NP'li KRS arasında bir fark olmadığını göstermiştir, fakat bu, kıtadaki çevresel ve /veya genetik faktörlerin geniş farklılıkların yansıması olarak yorumlanmıştır [988,989].

Asyalı ve Batılı NP'li KRS'nin her ikisi de NP'siz KRS'ye oranla düşük TGF-β ve azalmış Treg aktivitesi gösterir

Son zamanlarda, IFN-γ, IL-5 ve IL-17 gibi anahtar doğal sitokinlerin karşılaştırmalı tanımlayıcı analizleri Çinli ve Belçikalı polip dokularının her ikisinde de yapıldı. Bu, bugüne kadar yapılan türünün en kapsamlı çalışmasıdır; Batılı/beyaz ırktaki poliplerde Th2'nin, Çinlilerdeki poliplerde ise Th1/Th17'nin baskın olduğunu göstermiştir [621]. Çalışma ayrıca Çinli olgulardaki poliplerin önemli bir kısmının üç anahtar sitokin için negatif olduğunu ortaya koymuştur, bu polipler bu nedenle anahtar sitokin negatif (ASN) polipler olarak adlandırılırlar. En önemlisi, yüksek IL-5, stafilokokal ekzotoksinlerle beraber olan poliklonal IgE ve beraberinde olan astım, her iki grupta da kümelenmiştir [621]. Daha sonra yapılan bir takip çalışması, sitokin paterninin bakteriyel kolonizasyonla ilişkili olduğunu göstermiş ve ASN poliplerinin gram-negatif bakteriyel kolonizasyonla beraber olduğu, Th2'ye kaymış küçük Çinli polip alt grubunun bakteriyel kolonizasyonunun ise gram-pozitif organizmalar tarafından oluşturulduğuna işaret etmiştir [623]. *S. aureus* kolonizasyon oranı IL-5 pozitif Çinli olgulardaki poliplerde bile çok daha düşükse de, bu sonuçlar beyaz ırk NP'li KRS hastalarında yayımlanan ve Th2 sitokin ekspresyonunu bu organizma ile ilişkilendiren bulgularla göreceli uyum içindedir [661]. Bu bulgular ilginç olsa da, bu sitokin paternlerinin klinik fenotip veya tedaviye yanıtı tahmin edebilip edemeyeceği belirsizdir. İnflamatuar sitokinlerin düzeylerindeki farklılıklara rağmen, düşük FOX3P ekspresyonu hem Asyalı ve hem de beyaz ırk polip hastalarında karakteristik gibi görünmekte ve azalmış Treg aktivitesinin polip oluşumunda anahtar bir faktör olabileceğine işaret etmektedir [22, 984, 990].

NK, NKT ve CD8+ T hücreleri KRS'de nispeten az çalışılmıştır. NK hücreleri, hem NP'siz KRS hem de NP'li KRS'de kontrol dokular ile karşılaştığında belirgin olarak artmıştır, fakat hastalık sürecindeki spesifik rolü bilinmemektedir [731, 874, 982]. Normal nazal mukozada CD4+ hücrelerin CD8+ hücrelere yaklaşık oranı 2:1 olarak gösterilmektedir [535, 991]. NP'lerde nispeten daha fazla CD8+ T-hücreleri gösterilmiştir ama patogenezdeki etkileri belirsizliğini korumaktadır [877, 982, 992]. Asyalı NP'siz KRS hastalarında yapılan çalışmalarda da CD8+ hücrelerin daha yüksek bir oranda olduğu gösterilmiştir [877]. Genelde ve özellikle akut alevlenmelerde, KRS'de virüslerin diğer hücre içi patojenlerin potansiyel rolü göz önüne alındığında, NK, NKT ve CD8 + hücreler üzerindeki ileri çalışmalar oldukça önemli olabilir.

Özet olarak, NP'li KRS'de Treg aktivitesi için bir baskılanma [25] ve KRS'nin çeşitli formlarında Th1, 2 ve 17 [14] için bir uyarılma olduğuna dair önemli kanıtlar bulunmaktadır. Mevcut kanıtlar, beyaz ırk ve Asyalılarda NP'siz KRS'nin göreceli olarak Th1 baskın bir bozukluk olma eğiliminde olduğunu göstermektedir. NP'li KRS beyaz ırkta Th2 baskın iken, Asyalılarda Th1/Th17 baskındır. KF'deki NP'lerde de benzer şekilde Th 17 baskındır, fakat bu direkt olarak değerlendirilmemiştir [981]. Bu çalışmalar veri kümeleri sunarken, her grupta bireysel aykırı hastalar mevcuttur, bu aykırı hastaların etiyoloji ve klinik davranış açısından farklı olup olmadığı ortaya konmak için beklemektedir.

4.2.4.9. Doku yeniden biçimlenmesi (remodeling)

Doku yeniden biçimlenmesi, tipik olarak kronik enflamasyon gibi stres durumlarına yanıt olarak, dokuların yapısal organizasyonu ve normal kompozisyonunun modifikasyonunu kasteder. Hava yolu yeniden biçimlenmesinin karakteristik paternleri KF, pulmoner fibrozis, KOAH ve astım gibi birçok inflamatuar alt solunum yolu bozuklukları ile ilişkilendirilmiştir [993]. Doku yeniden biçimlenmesi aynı zamanda AR ve KRS'de görüldüğü gibi kronik inflamasyona maruz kalan üst hava yollarında da gerçekleşir ve değişiklikler fibrozis, epitelyal değişiklikler, bazal membran kalınlaşması, goblet hücre hiperplazisi, subepitelyal ödem ve inflamatuar hücre infiltratlarını içerir [985, 994]. Genel olarak, histopatolojik değişiklikler en çok astımda gözlenenlerle ilişkilendirilmiştir [701, 994]. Son raporlar göstermektedir ki, alt solunum yolu epiteli ve altında oluşturan hücreler epitelyal-mezenşimal ünite (EMTU) olarak adlandırılan bir birim olarak fonksiyon göstermektedir; astımda hava yolu epitelindeki yapısal ve fonksiyonel bozuklukların sekonder olarak persistan epitel aktivasyonunu tetiklediği ve sonuçta altta yatan dokularda geri dönüşümsüz değişiklikler olduğu öne sürülmüştür [768, 995]. Üst solunum yolunda yapılan çalışmalar benzer

yolakların faaliyette olabileceğini öne sürmeye başlamıştır. NP'li KRS epitelinde hiperplazi alanları ve hücre dökülmesi görülür [988, 996]. Diğer çalışmalar, azalmış epitel iyileşmesi, zayıf mekanik bariyer ve azalan doğuştan gelen antimikrobiyal sekresyonun NP'li KRS'nin özelliği olabileceğini gösterdiler [25,782]. NP epitelinde iyon transportunun artmış olması ve daha yüksek oranlarda iyon geçirgenlik oranları gözlenmesi, bu kavramı desteklemektedir [784-786]. Birlikte ele alındığında, bu çalışmalar KRS'deki geçirgen, göreceli olarak savunmasız epitel bariyerinin, altta yatan mukozal dokularda sekonder değişikliklere neden olduğu hipotezini öne sürer.
KRS hastalarında lamina proprianın ECM'sinin yeniden biçimlenmesi detaylı olarak çalışılmış ve bir dereceye kadar farklı olan yeniden şekillenme paternleri, hastalığın alt grupları ile ilişkilendirilmiştir. ECM, hava yolundaki hücreleri çevreleyen kollajenöz ve non-kollajenöz yapıların arasındaki ağdır ve göç, farklılaşma, hayatta kalma ve çoğalma gibi hücresel davranışın birçok yönünü etkiler [993]. PDGF, alt solunum yolu ECM'sinin yeniden biçimlenmesindeki faktörlerden biri olarak gösterilmiştir ve astımı olan KRS hastalarında üst hava yolunda da bir rol oynayabilir [997]. Bununla birlikte KRS'de ECM, kabaca ödem ve fibrozis alanları ile karakterizedir ki ikincisi NP'siz KRS'de, birincisi NP'li KRS'de ilk egemen olan durumdur [998]. Bu diferansiyel yeniden biçimlenme paternine aracılık eden kesin moleküler faktörler tam anlamı ile net değildir, ancak mevcut kanıtlar pleotropik sitokin TGF-β'nın anahtar bir rolü olduğunu düşündürmektedir. Tüm çalışmalar aynı yönde olmamasına rağmen [859], NP'li KRS'de düşük TGF-β seviyeleri ve NP'siz KRS'de yüksek düzeyler gösterilmiştir [984] . TGF-β, hava yolunda ECM depolanmasını modüle eder [999] ve NP'li KRS'de düşük düzeylerinin azalmış doku onarımı, sekonder albümin birikimi ve doku ödemi ile birlikte kollajen oluşumunda önemli rol oynadığı, NP'siz KRS'de yüksek düzeylerin ise bazal membran kalınlaşması, aşırı kollajen birikimi ve fibrozise neden olduğu öne sürülmüştür [990, 1000]. Daha önce belirtildiği gibi, TGF-β'nın, ayrıca Treg farklılaşmasında ortaya konmuş bir rolü vardır. Asyalı ve beyaz ırktaki poliplerin her ikisinde de inflamasyonda bariz farklar olmasına karşın, düşük Treg aktivitesi ve düşük TGF-β'nın istikrarlı görünen iki faktör olduğuna dikkat edilmelidir ki bu, polip oluşumunda bir anahtar ve muhtemelen entegre bir rol oynadıklarını göstermektedir [594]. NP'siz KRS bağlamında, hastalığın erken basamaklarına odaklanan çok yeni bir çalışma, önemli bir inflamatuar yanıt başlamadan önce artmış TGF-β olduğunu öne sürmüştür [1001]. Tümü birlikte ele alındığında, bu bulgular KRS'nin bir inflamatuar bir hastalıktan ziyade, en iyi yeniden biçimlenme paternleri üzerinden karakterize olan ve muhtemelen en iyi bunlara dayanarak tedavi edilen, öncelikle bir yeniden yapılanma hastalığı olduğu hipotezine inanmamızı sağlar [594].

ECM dinamiktir, sentezi ve yıkımı arasındaki net denge kısmen matriks metalloproteinaz (MMP)'ların ve metalloproteinazların doku inhibitörleri (TIMP)'nin eylemleri ile düzenlenir [1002]. Bu faktörler arasında, TGF-β tarafından aracılık edilen bir dengesizliğin NP'li KRS'deki ödemi tetiklediği ileri sürülmüştür [594]. Bu hipotez NP'li KRS de, NP'siz KRS ve kontrol doku ile karşılaştırıldığında MMP ve TIMP'nin farklı ekspresyon düzeyleri olduğuna ait veriler tarafından desteklenir [622, 775, 990, 1003-1005]. Buna ek olarak, kontrollerin aksine, NP'li KRS'de ekstraselüler matriks metalloproteinaz indükleyici (EMMPRIN) artmıştır ve poliplerde yüksek düzeyde ECM yıkımı olduğunu düşündürmektedir [811]. Son olarak, yeni bir ex vivo çalışma, *S. aureus*'un MMP/TIMP ortamını değiştirerek polipozisi teşvik edebileceğini göstermektedir [672]. Bu çalışmalar KRS yeniden biçimlenmesinde genel olarak ve polip oluşumunda özel olarak MMP ve TIMP'in bir rol aldığını öne sürmekteyse de, hastalık patogenezinin moleküler yolağını net bir şekilde aydınlatmak için ileri çalışmalar gereklidir. Asyalı ve Batılı NP'li KRS'leri ödem ve doku kollajen birikiminin azalmasının benzer yapılanma paternlerini göstermektedir.

Anjiyogenik faktörler de, özellikle NP'li KRS'de olmak üzere, KRS'de üst hava yollarının lamina propriasının yeniden biçimlenmesi ile ilişkilendirilmiştir, bu da anjiyogenezin polip oluşumunda itici bir güç olabileceğini düşündürmektedir. Kan damarı oluşumunu başlatan bir faktör olan anjiyogenin, NP'li KRS ile ilişkilendirilmiştir [1006]. Anjiyogenez ve vasküler permeabiliteyi modüle eden anahtar bir protein olan vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), NP dokusunda kontrol dokulara ya da NP'siz KRS'dekilere nazaran çok daha yüksek eksprese edilir [1007-1009]. Ekspresyon öncelikle epitelde görülür ki bunun epitel hiperplazisini tetiklediğine inanılır [1009]. VEGF'nin endotelyal ekspresyonun NP'li KRS dokularında görülen aşırı ödeme arabuluculuk ettiği öne sürülmüştür [1010]. Bu anjiyogenik faktörler için patofizyolojik tetikleyici belirsizdir, ama KRS hastalarının maksiller sinüslerinde göreceli hipoksi ortaya konmuştur [1011]. İn vitro olarak hipoksi, nazal fibroblastlardan kaynaklanan VEGF'nin güçlü bir indükleyicisidir [1012, 1013] ve muhtemelen hipoksi-indüklenebilir faktör (HIF-1α) aracılığıyla etki göstermesi olasıdır [1014]. Bu, kısmen OMC'deki tıkanma yoluyla ortaya çıkan hipoksinin HIF-α ekspresyonu oluşturduğunu ve sekonder olarak VEGF, TGF-β, nitrik oksit sentetaz, MMP'ler ve IL-8'i tetiklediği hipotezini desteklemektedir [626, 627, 1015, 1016] ve bu hipotezin destekleyicisi olarak, mikroarray analizleri de kontrol doku grubu ile karşılaştırıldığında eozinofilik olmayan poliplerde HIF-α'nın önemli düzeyde uyarılmasını göstermiştir [1017]. Ancak akılda tutulmalıdır ki, VEGF'nin sentezi, NP'siz KRS'de değil ama eozinofilik ve non-eozinofilik poliplerde artmış gibi görünmektedir. İkinci hastalık OMK obstrüksiyonu ve muhtemelen hipoksi ile daha yakından ilişkilidir [625]. Burun ve paranazal sinüslerdeki yüksek kan akımı, KRS'deki gerçek doku hipoksisini sınırlıyor gibi görünmektedir. Ayrıca eğer hipoksi, anjiyogenez ve daha sonraki polip oluşumunu artırıcı olsaydı, agresif bir cerrahi sonrası son derece düşük bir polip rekürrens oranı beklenirdi. Son olarak ve belki de en önemlisi, dikkatle yapılan histolojik çalışmalar, başlatan ajan ne olursa olsun, anjiyogenezisin polip gelişiminde önemli bir itici güç olduğunu göstermekte başarısız olmuştur

[1018]. Bu rapor, polibin ihtiyaçlarını karşılamak için gerekli anjiyogenez oranının nispeten düşük olduğunu ve neoplastik hastalıklarda olduğu gibi patolojinin bir parçası olmaktan çok metabolik veya mekanik faktörler tarafından idare edilebildiğini öne sürmektedir [1019].

Koagülasyon kaskadının komponentleri, öncelikle doku yeniden biçimlenmesi üzerindeki etkileri nedeniyle KRS patogenezisinden sorumlu tutulmuştur. Hava yolu inflamasyonu artmış vasküler permeabilite ve ekstravasküler boşluğa plazma protein kaçağı ile ilişkilidir. Trombin düzeyleri NP'li KRS ve astımı olan hastaların burun salgılarında anlamlı şekilde artmıştır ve bu sonucun PAR-1 reseptör yolağı üzerinden EH'lerinden artmış VEGF salgılanması sonucu olduğu öne sürülmüştür [1020]. Buna ek olarak, fibrinolitik bileşenler de KRS ile ilişkilendirilmiştir. uPA gibi plazminojen aktivatörleri, NP'li KRS dokularında kontroller ve NP'siz KRS'dekiler ile karşılaştırıldığında yüksektir [1021]. uPA inhibitörü plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) seviyeleri NP'siz KRS'de yükselmiştir ve TGF-β seviyeleri ile yakından ilişkilidir ve bu mekanik bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir [1021]. KRS'de görülen ECM değişikliklerinin klinikle uygunluğunun belirlenmesi için ileri çalışmalar gerekli olacaktır.

KRS'de de alttaki kemikte yeniden yapılanma gözlenmiş [1022] ve bu yapıda osteitik kemik varlığı persistan hastalık için bir sebep olarak ileri sürülmüştür [1023, 1024]. Bu sürecin mekanizması bilinmemektedir ve henüz hiçbir çalışmada KRS hastalarının kemiklerinden mikroorganizma üretilememiştir. Bununla birlikte, birçok hastalıkta non-enfeksiyöz inflamatuar sitokinler kemik ve doku yeniden biçimlenmesine yol açabilir. Özellikle, son zamanlarda tanımlanan doku yeniden şekillenme proteinleri ailesinin bir üyesi olan osteopontin (OPN) ve periostin (POSTN) sitokinleri [1025], KRS ile ilgili olabilirler. OPN insanlarda hem kemik yeniden biçimlenmesi [1026] hem de Th2 hava yolu inflamasyonundan [1027] sorumlu tutulmuş olup, çalışmalar özellikle NP'li KRS'de bunların düzeylerinin yüksek olduğunu göstermiştir [826]. Başka bir çalışma da, OPN'nin NP'li KRS'de muhtemelen TGF-β ile ilişkili olarak ECM birikimini modüle edebileceğini öne sürmüştür [1028]. Ayrıca osteoblastik-spesifik faktör 2 olarak adlandırılan POSTN'nin kemik oluşumunda belirlenmiş bir rolü vardır ve NP'li KRS'de yüksek düzeyde sentezlenmektedir [1028, 1029]. Özetle, bu sitokinler KRS'de gözlenen kemik yeniden biçimlenmesine aracılık eden olası adaylarsa da, bu sürecin KRS patogenezinde klinik açıdan anlamlı bir rolü olup olmadığı belirsizliğini korumaktadır [1030].

Goblet hücre ve glandüler hiperplazi ile birlikte olan mukus salgısı, KRS'de üst solunum yolu yeniden biçimlenmesinin diğer özelliği olup, mukusun hem miktarında hem de viskozitesinde değişiklikler söz konusudur [1031, 1032]. Bu değişikliklere, muhtemelen TNF-α, IL-8 ve IL-13'ü de içeren sitokinler aracılık eder [1033]. NP'siz KRS ile primer olarak glandüler hiperplazi ve hipertrofi ilişkilendirilmiştir [998, 1034]. MUC5AC ve MUC5B insan hava yolunda salgılanan ana müsinlerdir ve MUC5A primer olarak goblet hücreleri tarafından üretilir [1035]. KF, NP'siz KRS, NP'li KRS ve antrokoanal poliplerde müsin genlerinin farklı ekspresyonu görülür [1032, 1035, 1036]. Bu müsinler sonuçta muhtemelen, NP'li KRS'de görülen sulu mukus ve KF'de görülen koyu mukustan sorumlu olacak şekilde vizkoziteyi etkiler [1032]. Bazı çalışmalarda uzun süreli makrolid kullanımının KRS'de görülen olumlu etkileri [16], kısmen mukus viskozitesindeki patolojik artışın geri çevrilmesini yansıtıyor olabilir [1037]. Bununla birlikte, pratikte konuşulduğunda 20'den fazla müsin geni vardır ve her bir hastadaki üretimi muhtemelen geniş bir faktör yelpazesi etkilemektedir [1038-1040].

4.2.4.10 Ökozanoidler ve araşidonik asit yolağı

Ökozanoidler immünolojik ve inflamatuar özellikleri olan, araşidonik asit (AA)'in oksidatif metabolizması ile üretilen sinyal moleküllerdir [1041, 1042]. Bu yolaktaki bozukluklar aspirin duyarlı nazal polipozis ile çok yakından ilişkilendirilmiştir, ancak anormalliklerin aspirin toleranslı NP'li KRS'nin de muhtemelen altında yattığı öne sürülmüştür. Klasik ökozanoidlerin farklı özellikleri olan bazı aileleri vardır: [25] lökotrienler [14], prostoglandinler (PGD2, PGE2 ve PGF2) [594]; prostosiklin (PGI2); ve tromboksan (TXA2) [625]. Lökotrienler lipoksigenaz (5-LO) aktivitesi ile üretilirken, diğer üçü siklooksigenaz enzim (Cox-1 ve Cox 2) aktivtesi ile üretilirler. Ayrıca teknik olarak klasik olmayan eikonazoidler olarak adlandırılan ve 12/15 lipoksigenaz (12/15-LO) aktivitesi ile üretilen lipoksanlar da ilişkilidir. Genel olarak, lipoksanlar ve PGE2 anti-inflamatuar etkilere sahipken, geri kalanın hepsi pro-inflamatuardır.

Lökotrien oluşumu LTA4 öncüllerini meydan getiren 5-LO aktivitesine gereksinim duyar, daha sonraki enzim aktiviteleri LTB4, LTC4 ve LTE4 üretimi ile sonuçlanır. Bunlardan son üçü sistenil lökotrienler olarak bilinir; bunlar daha önce anafilaksinin yavaş etki eden maddesi (SRSA) olarak adlandırılmaktaydılar ve lökotrien C4 sentaz aktivitesine gereksinim duyarlar. Bazı çalışmalarda LTC4 sentaz aktivitesindeki polimorfizmin NP'li KRS ile ilişkili olduğu gösterilmiş [1043] ve bu enzimin aspirin intoleransında lokomotif olabileceği öne sürülmüştür [1044, 1045]. Etkileri arasında artmış vasküler geçirgenlik, vazodilatasyon, lökosit kemotaksisi, bronkokonstrüksiyon ve mukus sekresyonu olan lökotrienlerin hava yolu mukozasındaki başlıca kaynakları eozinofiller ve mast hücreleridir. Lökotrienlerin kısa bir doku yarı ömrü vardır, lokal olarak en az iki reseptöre bağlanarak çalışırlar; CYSLTR1 ve CYSLTR2. CYSLTR1 antagonistleri (örn. montelukast ve zafirlukast) AR, astım ve daha az bir ölçüde nazal polipozisin tedavisinde kullanılmaktadır. KRS'deki çalışmalar, sistenil lökotrien düzeylerinin atopiden bağımsız olarak, eozinofilik poliplerde kontrol dokuyla karşılaştırıldığında anlamlı bir biçimde yüksek olduğunu göstermiştir [1043]. Daha sonra yapılan bir çalışma, bu bulguları desteklemiş ve genişletmiş ve sistenil lökotrien seviyelerinin aspirin duyarlı poliplerde en yüksek olduğunu ve bunları NP'li KRS, NP'siz KRS ve normal mukozanın takip ettiğini göstermiştir [915, 1046]. 5-LO ve LTC4 sentaz enzimlerinin ekspresyonunda da uyumlu artışlar gözlenmiştir [1046].

Cox-1 veya Cox -2 enzimlerinin aktivitesi prostanoidlerin oluşumu ile sonuçlanır: Prostoglandinler, prostosiklin ve tromboksan. Cox-1 temel olarak eksprese edilirken Cox-2 indüklenebilir, ikincisi tipik olarak inflame dokuda fazla miktarda üretilirken, birincisi topikal glukokortikoid tedavisinden etkilenebilir [1047]. İlgili sentaz enzimlerinin takip eden aktivitesi PGD2 ve PGE2 üretir ve hava yolu hastalıkları açısından bunlar en önemli prostanoidlerdir [1042]. PGD2 prostanoid reseptörlerine bağlanır ve kemotaksis, degranülasyon ve artmış eozinofil ömrü gibi proinflamatuar etkiler [1048-1050] ile birlikte, Th2 lenfosit migrasyonunu da tetikler [1051]. NP'li KRS'de artmış PGD2 sentaz enzim seviyeleri gösterilmiş [1052] ve farklı PGD2 reseptör ekspresyonu polipozisle ilişkilendirilmiştir [1053]. PGE2, EP2 prostanoid reseptör aracılığıyla etki ederek bronkodilatasyonu tetiklediği için, klinik açıdan bakıldığında daha önemli olabilir [1054]. Buna ilaveten PGE2, lökotrien üretimini direkt olarak inhibe ederek primer olarak bir dizi anti-inflamatuar protektif etki ortaya koyar [1055]. İlginç olarak, nazal poliplerde PGE2, Cox-2 ve PGE2 sentaz seviyelerinin hepsi azalmıştır [1010, 1046, 1052, 1056]. KRS'de aynı zamanda E-prostanoid reseptörlerinin ekspresyonu da değişmiş olabilir [915]. Çalışmalar, Sag'lerin PGE2 yoluyla da etkileşebileceğini öne sürmüştür. SAg PGE2 yolunu baskılarken, PGE2 SAg'nin proinflamatuar etkilerini küntleştirir [605, 606]. En önemlisi, yeni bir çalışma normal fibroblastların aksine, polip fibroblastlarının inflamatuar stimulusa yanıt olarak Cox yolunu uyarmada başarısız olduğunu göstermiştir [595].

Ökozanoid yolak anormallikleri NP'li KRS ile ilişkilendirilmiştir; burada proinflamatuar lökotrien yolağın uyarılması ve primer olarak anti–inflamatuar PGE2 yolağının baskılanması söz konusudur

Özet olarak, proinflamatuar lökotrien yolağın aktivasyonu ve primer olarak antiinflamatuar PGE2 yolağının engellenmesi ile ökozanoid yolağındaki değişiklikler, en belirgin şekilde NP'li KRS'de gösterilmiştir. Muhtemelen kolonize olan *S. aureus* tarafından modifiye edilen bu proinflamatuar ortamın, nazal polipozis etiyolojisinin merkezinde olabileceği öne sürülmüştür [594].

4.2.5. Mikroarray çalışmaları

Mikroarray çalışmaları primer olarak NP'ler olmak üzere, KRS dokularında (a) patofizyolojiyi anlamak; (b) kortikosteroid etkinlik mekanizmasını araştırmak; ve (c) ilerideki araştırmalara rehberlik etmede bir platform olarak hizmet etmek amacıyla kullanılmıştır. İlk çalışma, AR'lı ve AR'a ek olarak NP'leri olan hastalardan alınan dokuları karşılaştırmıştır. Yalnız riniti olan hastalarla karşılaştırıldığında, NP'lerde artmış mamoglobin gen ekspresyonu izlenmiş, ayrıca neoplastik büyüme ile ilişkili diğer genlerin aktif olduğu görülmüştür [1057]. Diğer bir erken çalışma, glukokortikoid tedavi öncesi ve sonrası NP'leri karşılaştırmıştır. Bu çalışmada, kortikosteroidlere yanıt olarak, CC10 olarak da bilinen uteroglobulin en büyük bir artışı gösterirken, β-defensin miktarında belirgin düşüş olduğu gösterilmiştir [1058]. Uteroglobulinin çeşitli antiinflamatuar ve immünmodülatör özellikleri vardır. Mikroarray teknikleri ayrıca NP'ler ile normal kontrol dokuları direkt olarak karşılaştırmada da kullanılmıştır. Normal dokuya göre poliplerde en fazla uyarılan genler statherin, prolaktin–induced protein (PIP), laktoferrin ve deleted in malignant brain tümör 1 (DMBT1) iken, en fazla baskılanan gen uteroglobulin/CC10 idi [1059]. Polip hastaları iki gruba ayrıldı: yüksek eozinofilik ödematöz polipler ve daha az eozinofilik glandüler polipler. İmmünhistokimyasal çalışmalar laktoferrin, DMBTI ve PIP'ın yalnızca glandular tipteki poliplerin glandlarında artmış olduğunu, ödematöz tipte artmadığını gösterdi. CC1O/uteroglobulin primer olarak normal kontrollerin epitelinde mevcuttu ve nazal polipozisin her iki formunda da büyük oranda azalmıştı. İlginç olarak bu çalışma, IL-4, IL-5 ve GM-CSF gibi NP'li KRS ile sıklıkla ilişkilendirilen birçok genin ekspresyonunda anlamlı değişiklikler göstermedi [3]. Üç grup hastayı (her grupta 10 kişi) karşılaştıran daha büyük bir çalışmada, genişletilmiş mikroarraylar ve biyo-informetik analizler kullanıldı: normal kontroller, aspirin duyarlı polipler (ASA) ve aspirin toleranslı polipler (NP'li KRS) [1029]. Bu çalışma iki nazal polip fenotipi arasında önemli bir uyum gösterdi, ancak kontrol dokularla karşılaştırıldığında periostin ve met onkogen ekspresyonun arttığı, PIP ekspresyonun azaldığı görüldü. Periostin, astım hastalarının hava yolu epitelinde yüksek oranda eksprese edilen, TGF-β aktivasyonu, kollajen depolanması, fibrozis ve yeniden biçimlenmede rol aldığına inanılan bir proteindir [1060]. Met geni (veya c-Met), hepatosit büyüme faktörü reseptörü (HGFR)'nü kodlar ki bu, hepatosit büyüme faktörü (HGF)'nü bağladığı bilinen bir epitelyal membran reseptörüdür. HGF ve HGFR ekspresyonu NP'li KRS'de artmıştır [1061]. Fonksiyonel bir bakış açısıyla, bu ligand–reseptör bağlanmasının alt solunum yolu epitelinde yara iyileşmesi ve inflamasyonda rol aldığına inanılmaktadır. Başlangıç niteliğindeki kanıtlar, insanın üst hava yolunda c-Met yolağındaki genetik varyasyonların, muhtemelen Th2 sitokinlerin etkilerinin HGF aracılı baskılanma yolunun kaybı nedeniyle [1063], NP'li KRS ile ilişkili olduğunu öne sürmektedir [1062]. Polip fenotiplerinde ekspresyonu azalan Pip proteinin immünolojik ve su transport fonksiyonları vardır, ancak KRS patofizyolojisindeki rolü net değildir.

Daha sınırlı fenotipleri analiz eden küçük çalışmalar da mikroarray teknolojisini kullanmıştır. Anand ve ark. allerjik olmayan NP'siz KRS hastalarının dokularını kontrollerle karşılaştırmış ve hastalıkta artmış IL-6, IL-12, IL-13 ve TNF-α ekspresyonu olduğunu göstermişlerdir [1064]. Wang ve ark., Asyalı hastaların poliplerini normal dokuyla karşılaştırmış ve NP'li KRS hastalarında artmış IL-17 ve IL17R ekspresyonuna dikkat çekmişlerdir [1065]. Lee ve ark., polipler ile kontrol mukozayı karşılaştırmış ve sonuçları genel olarak Stankovic

Tablo 4.2..3. Mikroarray çalışmaları.

Yazar, yıl, referans	Gen ekspresyonu
Fritz 2003 [1057]	Mamaglobulin poliplerde yükselmiştir
Benson 2004 [1058]	Steroid tedavisi alan poliplerde uteroglobulin upregüle, β-defensin downregüledir
Liu 2004 [1059]	Statherin, PIP, laktoferrin, DMBT1 poliplerde artmış, uteroglobulin azalmıştır
Stankovic 2008 [1029]	Pristine ve met protoonkogen ASA'da ve NP'li KRS'de artmıştır, PIP ise ASA'da ve NP'li KRS'de azalmıştır
Rho 2006 [1061]	HGF ve HGFR NP'li KRS'de artmıştır
Anand 2006 [1064]	IL-6, IL-12A,IL-13, TNF-α NP'siz KRS'de artmıştır
Wang 2006 [1065]	IL-17 ve IL-17R poliplerde artmıştır
Figueiredo 2007 [1067]	IL-5 poliplerde artmıştır, TGF-β inflame mukozada artmıştır
Payne 2008 [1017]	IL-4,IL-13,IFN-γ poliplerde downregüledir; IL-6, IL-8, SCF, HIF-1X poliplerde upregüledir
Wu 2009 [1069]	CCL20 poliplerde artmıştır
Rostkowska-Nadolska 2011 [1070]	IL-8, MMP-10, NOS2A, ALOX15 poliplerde artmıştır; ALOX12, LTF, DMT1 poliplerde azalmıştır

ASA, aspirin-duyarlı polipler; NP'li KRS, nazal polipli kronik rinosinüzit; DMBT1, "deleted in malignant brain tumor protein 1"; HIF-1α, Hipoksi-indüklenebilir faktör 1α; IFN-γ, interferon-gama; PIP, "prolaktin- induced protein"; SCF, kök hücre faktörü; TGF-β, transforming growth faktör beta 1.

ve ark.nın bulgularıyla mutabık olmuştur [1066]. Orlandi ve ark., klasik AFS ve eozinofilik musin rinosinüzit (EMRS) hastalarını karşılaştırmışlardır [730]. İki grup sadece rutin histoloji veya kültürle mantarları teşhis etme açısından farklılık göstermiş, buna karşın kontrollerle olan dramatik farklılıklarının aksine, gen ekspresyon profilleri birbiriyle belirgin benzerlikler göstermiştir. Figueriedo ve ark. atopik olmayan hastalardan alınan polip dokusu ve polipoid olmayan çevre dokuyu, kontrol dokularla karşılaştırmıştır. Sonuçlar, poliplerde artmış IL-5 ekspresyonu ve komşu inflame mukozada armış TGF-β ekspresyonunu göstermiştir [1067]. Bolger ve ark. tarafından yapılan bir çalışma, glukokortikoidlerin birtakım kemokin ve lökotrien reseptör genlerinin ekspresyonunu azalttığını göstermiştir [1068]. Payne ve ark. tarafından yapılan küçük bir çalışma, non-eozinofilik polipler üzerine odaklanmış, kontrol dokularla karşılaştırıldığında poliplerde IL-4, IL-13 ve IFN-γ'nın belirgin artışı, IL-6, IL-8, kök hücre faktörü (SCF) ve HIF-1α'nın uyarıldığını göstermiştir [1017]. Bu sonuçlar NE poliplerin farklı bir patogenezinin olabileceğini öne sürecek şekilde yorumlanmıştır. Wu ve ark.nın daha sonra yaptığı bir çalışma, atopik Asya ırkı poliplerini hem normal doku hem de AR dokusuyla karşılaştırmış, polip kohortunda önemli ölçüde artmış CCL20 ekspresyonu saptamıştır [1069]. Son olarak NP'leri ve kontrol dokuları karşılaştıran oldukça yeni bir çalışma IL-8, MMP10, NOS2A ve ALOX15 ekspresyonlarının poliplerde önemli ölçüde arttığını, ayrıca ALOX12, LTF ve DMBT1 ekspresyonlarının azaldığını göstermiştir [1070].

Bu çalışmaların sonuçları, birçok vakada klinik fenotipler benzerlik göstermesine rağmen, önemli farklılıklar ortaya koymaktadır. Spesifik bir örnek olarak en geniş çalışmalardan ikisi karşılaştırıldığında, Liu ve ark.nın [1059] sonuçları statherin, PIP, laktoferrin ve DMT1 artarken, uteroglobulinin azaldığını göstermiştir. Aksine Stankovic ve ark. [1029] statherin, PIP, laktoferrin ve DMBT1'in azaldığını, uteroglobulinin değişmediğini rapor etmiştir. Hasta seçimi, deneysel teknik, örneklem büyüklüğü ve preoperatif tedavi değerindeki varyasyonlar, en azından kısmen, farklılıkların sebebidir. Çok büyük umuda rağmen, mikoarray teknolojisi kullanımı bugüne kadar KRS'yi anlamamızda büyük bir çığır açmada başarısızlıkla sonuçlanmıştır.

4.3. Tanı

4.3.1. Özet

Rinosinüzitin klinik semptomları ve bulgularını doğrulamak için bir dizi tanısal test kullanılabilir. Ancak hastaların çoğu için tanı, sadece semptomlara dayalı olarak birinci basamakta yapılır. Objektif tetkikler tanıyı güçlendirmek için vardır; bilhassa BT ve endoskopi, yarı-kantitatif ölçüm yaparak hastalığı sınıflamada ve tedaviye yanıtı değerlendirmede yardımcı olur. İlave testler etiyolojik ve predispozan faktörlerin ayırıcı tanısında yardım edebilir, ancak geri kalanların bazıları üçüncü basamak araştırma olanakları gerektirir.

4.3.2. Rinosinüzit semptomlarının değerlendirilmesi

4.3.2.1. Rinosinüzit semptomları

Rinosinüzitin subjektif değerlendirilmesi semptomlara dayalıdır:

- Burun tıkanıklığı, konjesyon veya dolgunluk;
- Burun akıntısı veya postnazal akıntı, sıklıkla mukopürülan;
- Yüzde ağrı veya basınç, baş ağrısı ve
- Koku duyusunun azalması/kaybı.

Bu lokal semptomların yanı sıra uzak ve genel semptomlar da vardır. Uzak semptomlar farengeal, larengeal ve trakeal irritasyonun sebep olduğu boğaz ağrısı, disfoni ve öksürük iken, genel semptomlar uyuşukluk, halsizlik ve ateştir. Bu genel semptom paternlerinin bireysel farklılıkları pek çoktur [235-239, 1071].

Akut (ARS) ve nazal polibin eşlik ettiği ve etmediği kronik rinosinüzit (NP'li ve NP'siz KRS)'te semptomlar esas olarak aynıdır ancak semptom paterni ve şiddeti değişebilir. Enfeksiyonların akut formlarının semptomları genellikle daha belirgin ve sıklıkla daha şiddetlidir.

4.3.3. ARS tanısı

Erişkinlerde akut rinosinüzit; biri burun tıkanıklığı veya burun akıntısı (anterior/posterior nazal akıntı) olan, iki veya daha fazla semptomun ani başlangıcı olarak tanımlanmıştır:

± yüzde ağrı/basınç,

± koku almada azalma veya kayıp

< 12 hafta;

Bu, endoskopik olarak orta meadan pürülan akıntı, primer olarak orta meada ödem/mukozal obstrüksiyon bulgularıyla desteklenebilir.

Görüntüleme şiddetli/komplike vakalar dışında nadiren kullanılır.

4.3.4. KRS tanısı

Nazal poliplerin eşlik ettiği ve etmediği kronik rinosinüzitler erişkinlerde şu şekilde tanımlanır:

- Burun ve paranazal sinüslerin, biri burun tıkanıklığı veya burun akıntısı (anterior/posterior nazal akıntı) olan, iki veya daha fazla semptomla karakterize inflamasyonu:
- ± yüzde ağrı/basınç,
- ± koku almada azalma veya kayıp.

≥12 haftadır.

Bu, gösterilebilir hastalıkla desteklenmelidir.

Ya endoskopik bulgu olarak:

- Nazal polipler ve/veya
- Başlıca orta meadan olmak üzere mukopürülan akıntı ve/veya
- Başlıca orta meada ödem/mukozal obstrüksiyon

ve/veya

- BT değişiklikleri:
- Ostiomeatal kompleks veya/veya sinüslerde mukozal değişiklikler

Bu semptomatik tanımı kullanarak [8] GA^{2}LEN çalışması Avrupa genelinde kişi tarafından bildirilen KRS prevalansında belirgin varyasyonun olduğunu göstermiştir, katılımcılar arasında ortalama değer %10,9 olmasına rağmen aralık %6,9 (Bradenburg, Helsinki) ile %21 (Coimbra) arasında değişmektedir [12]. EP^{3}OS tanımlı KRS hastaların bir yüzdesi olarak, KRS'nin semptomlarının prevalansı burun tıkanıklığı için %83,7, burun akıntısı için %63,6, ağrı veya basınç için %64,7, azalmış koku duyusu için %48,5'tir.

Tanımın semptoma dayalı olması uygundur, çünkü hastalar KRS için tıbbi bakım almaya bu yüzden başvurur. Bununla birlikte destekleyici bulguların varlığı, ayırıcı tanıları dışlamak için önemlidir. Semptomlara dayalı KRS'si olan 125 hastanın incelendiği yeni bir çalışmada, hastaların %40'ında BT'de hastalığın radyolojik kanıtı bulunamamıştır [1072]. GA^{2}LEN çalışmasının [11] bir alt grubunda semptomatik hastaların %61'inde pozitif endoskopi mevcutken, semptomatik olmayan hastaların %38'inde pozitif endoskopi mevcuttur. Semptoma dayalı KRS önemli ölçüde pozitif endoskopi ile ilişkilidir (OR 2,62: %95 GA 1,57-4,39, p<0,001).

Birinci basamakta semptomlar tanının temelini oluşturur

1997 yılındaki Rinosinüzit Çalışma Grubu (RTSF) tarafından, KRS tanımına uyan [523] (tanımlı bir listeden ≥3 semptom varlığı, şiddet derecesi > 5/10) bir grup hasta incelenmiş, aynı gün endoskopi ve BT taramaya tabi tutulmuş ve bu 78 hastanın 17 (%22)'sinde pozitif endoskopi ile BT sonuçları elde edilmiştir [1073]. Yetmiş sekiz hastanın 20 (%26)'sinde negatif endoskopi ve pozitif BT sonuçları mevcuttur. Altı (%8) hastada pozitif endoskopi ve negatif BT sonuçları ve 35 (%45) hastada negatif endoskopi ve negatif BT sonuçları mevcuttur. Bu durumda, semptom pozitif KRS hastalarının yalnızca %55'inde destekleyici bulgular mevcuttur. Bu serilerde pozitif endoskopi oranlarının düşük olması, çalışmada tanımda yer alan baş ağrısı, yorgunluk ve öksürüğü içeren "minör" semptomları da kapsayan daha az katı kriterlerin kullanılmasına bağlı olabilir. Endoskopinin duyarlılığı oldukça düşüktür (%46), ancak hastalığı olan ve olmayan olguları gösteren pozitif prediktif değer (PPV) ve negatif prediktif değer (NPV) sırasıyla %74 ve %64 olmak üzere, daha iyidir.

Bu çalışmadan bu yana, AAO-HNS tarafından yukarıdaki EP^{3}OS kriterleri ile büyük oranda aynı doğrultuda olan yeni rehberler yayımlanmıştır. Bhattacharya ve ark.178'i semptomatik kriterleri karşılayan 202 hastada geçerlilik çalışmasını tekrarlamıştır. Semptom pozitif grubun %50,6'sında ne BT'de pozitif değişiklikler ne de endoskopi pozitifliği varken, semptom negatif grubun %45,8'inde pozitif BT veya endoskopi mevcuttur [1074]. Buna göre, "altın standart" olarak hastalık bulgularının BT veya endoskopide bulunması alındığında, semptomların tek başına duyarlılığı %89, özgüllüğü %12, PPV %49 ve NPV %54'tür. Endoskopi veya semptom kriterlerini karşılamada başarısız olan hastaların %31'inde BT'nin pozitif olması dikkat çekicidir (LM≥4).

4.3.5 KRS'de bildirilmiş semptomlar

ARS ile çakışan KRS semptomları, tipik olarak daha az şiddetlidir. Yukarıda listelenen tanısal semptomlara ek olarak, kulak ağrısı veya basıncı, baş dönmesi, halitozis, diş ağrısını içeren minör semptomlar, ve nazal, farengeal, larengeal ve trakeal irritasyon, disfoni ve öksürük, uyuşukluk, halsizlik ve uyku bozukluğu gibi genel ve uzak

bazı semptomlar ve bunların çok sayıda kombinasyonları vardır [235, 239].
KRS semptomlarını bildiren epidemiyolojik çalışmaların sayısı şaşırtıcı derecede azdır. Çalışmaların çoğunda spesifik semptomların şiddetini belirlemek için hastalara yöneltilen bir anket kullanılır ve hastalar sadece verilen listedeki semptomları bildirmeye yöneltilir, halbuki semptomlar listelenmemiş olursa hastaların listede yer almayan semptomları da bildirebilecekleri düşünülmelidir. Örneğin; 'Cologne anketi'ni kullanan bir çalışmada KRS'nin sık bildirilen semptomları, burun tıkanıklığı (%92), postnazal akıntı (%87) ve "kuru üst solunum yolu sendromu"dur (%68) [239]. Halbuki RTSF tanı kriterlerinde bulunan semptomların şiddetini belirlemek üzere hastaları sorgulayan bir başka çalışmada, en belirgin semptomlar burun tıkanıklığı (%84), postnazal akıntı (%82) ve fasiyal konjesyondur (%79) [1075].

Burun tıkanıklığı KRS'nin en sık bildirilen semptomlarından biridir. Üç ana bileşenden oluşur; inflamasyon ve ödem, nazal fibrozis ve nazal polipozisin sonucu olarak venöz sinüzoidlerdeki genişlemeyle ilişkili konjesyon ve topikal dekonjestan ile sadece bir kısmi olarak geri dönüşümlü olabilir.

Burun akıntısı anterior ya da posterior olabilir ve bileşimi büyük ölçüde değişebilir. Hastalar bol sulu akıntı ya da koyu pürülan sekresyon bildirebilirler. KRS'li hastalarda bildirilen prevalansı %18 [1076] ile %77,9 [1075] arasında değişmesi nedeniyle, fasiyal ağrı, muhtemelen en değişken semptomlardan biridir. Geniş bir longitudinal çalışmada, KRS tanısı genel popülasyonla karşılaştırıldığında dokuz kat artmış kronik baş ağrısı riski ile ilişkilendirilmiştir ve semptomlar burun cerrahisi ve nazal kortikosteroid ile tedavi sonrası anlamlı olarak düzelmiştir [1077]. Fasiyal ağrı ve ayırıcı tanısı 4d. bölümünde daha detaylı olarak tartışılmıştır. Kokunun olfaktör yarığa ulaşmasındaki fiziksel engelleme ve bu bölgedeki ödem nedeniyle koku bozuklukları yaygındır. Yakın zamanda yapılan toplum tabanlı epidemiyolojik bir çalışmada, NP öyküsünün koku bozukluğu için önemli bir risk faktörü olduğu bulunmuştur (OR = 2,33, %95 GA, 1,13-4,59) [1078]. KRS tanısı olan 367 hastada yapılan bir çalışmada, [1079] polipozis varlığı, polip olmayan KRS ile karşılaştırıldığında artmış hiposmi (OR 2,4, %95 GA 1,3-4.2, P = 0,003) ve anosmi (OR 13,2, %95 GA 5,7-30,7, P < 0,001) riski ile ilişkilendirilmiştir. KRS'de bulunan bu ve diğer semptomların altında yatan patofizyoloji başka yerlerde tartışılmıştır [75].

Uyku bozukluğu, NP'siz KRS ve NP'li KRS gibi üst solunum yolu inflamatuar hastalığı olan olgular için önemli bir sorundur. Burun tıkanıklığı , uykuda solunum bozukluğu ile ilişkilidir ve uyku bozukluğunun önemli bir nedeni olduğu düşünülmektedir. Kalitesiz uyku yorgunluk, gündüz uykululuk hali, iş ya da okulda daha düşük üretkenlik düzeyleri şeklinde yansıyan bozulmuş gündüz işlevsellik ve yaşam kalitesinde düşmeye sebep olabilir [483, 1080, 1081]. İntranazal kortikosteroidler ile üst solunum yolu inflamatuar hastalıklarının tedavi edilmesinin nazal konjesyonu azalttığı gösterilmiştir. İntranazal kortikosteroidler ile konjesyonun azalmasının uykunun iyileşmesi, gündüz uykululuk halinin azalması ve hastanın yaşam kalitesinin artması ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar giderek artmaktadır [1082].

Serrano ve ark. [547] toplum tabanlı, kesitsel bir vaka kontrol çalışmasında, NP hastalarının uyku bozukluğu çekme riskinin iki kat daha fazla olduğunu göstermiştir. NP'li hastaların dörtte biri (%24,6) burun durumları nedeni ile genel bir rahatsızlık hissettiklerini bildirmişlerdir, bu olguların çoğunda (%61,2) bu durum hem gündüz hem de gece görülmektedir.

4.3.6. Semptom şiddetinin değerlendirilmesi

KRS'nin toplam semptom şiddeti çeşitli derecelendirme araçları kullanılarak ölçülebilir.

- Şöyle kaydedilir: Semptom yok, hafif, orta veya ağır,
- Sayısal olarak kaydedilir: 0'dan 5'e kadar veya gerektiği kadar çok derece vererek,
- Ölçülebilir bir çizgi üstünde (0-10 cm) görsel analog ölçeği (VAS) skoru olarak kaydedilir.

Semptomların hem sürekliliği hem de ağırlığı veya derecesi belirtilmelidir. Semptomların süresi verilen zaman periyodu içindeki semptomatik veya semptomsuz süre ile, örneğin; kayıt periyodu sırasındaki saat olarak ya da haftadaki gün olarak hesaplanır. "Semptom olmaması" pek çok çalışmada tutarlı bulgu olarak kabul edilebilmektedir.

Bir geçerlilik çalışması; "hafif hastalığı" VAS skoru 0-3 arasında olanlar, "ortayı" >3-7 arasında olanlar ve "ağırı" ≥7 olarak tanımlandığını göstermiştir. Genel olarak, toplam yaşam kalitesi daha çok 5 veya daha fazla skordan etkilenmektedir [1083].

Ek olarak, her bir semptomun şiddeti, hayat kalitesinin farklı açılarını içerecek şekilde ölçülebilir. Bu aşağıda tanımlanan geçerliliği kabul edilmiş anketlerin kullanımıyla yapılabilir.

Endoskopi ve BT, klinik semptom ve bulguları destekler

4.3.7. Muayene

4.3.7.1. Anterior rinoskopi

Anterior rinoskopinin değeri tek başına sınırlıdır, ancak bu hastalıkları olan olgularda muayenede ilk basamak olmaya devam etmektedir.

4.3.7.2 Nazal endoskopi

Bu işlem dekonjestan kullanarak ve kullanmadan gerçekleştirilebilir ve polipler, ödem, akıntı, kabuklanma ve skarlaşma (postoperatif) için tedavi başlangıcında (baseline) ve tedavi edici girişimleri takip eden düzenli aralıklarda, örneğin; 3, 6, 9 ve 12. aylarda yarı-kantatif skorlar elde edilebilir [5] (Tablo 4.3.1). Nazal endoskopi, anterior rinoskopiyle karşılaştırıldığında nazofarenks ve mukosiliyer drenaj yollarının değerlendirilmesi yanında, orta ve üst meanın değerlendirilmesinde de belirgin olarak daha iyi aydınlatma ve görüntüleme sağlar. Bhattacharyya ve ark. nazal endoskopinin KRS tanısındaki ek işlevini onaylamışlardır [1074]. Ancak cerrahi sonrası KRS hastalarında, nazal endoskopi ille de semptomlarla korele değildir [1084].

4.3.7.3. Nazal sitoloji, biyopsi ve bakteriyoloji

Biyopsi, neoplazi ve vaskülit gibi daha ciddi ve kötü durumları dışlamak için kullanılmasına rağmen, genellikle sitolojinin rinosinüzit tanısında başarılı bir araç olduğu kanıtlanmamıştır. Teknikler %0,9'luk serum fizyolojikle lavaj, mikroaspirasyon, nazal fırçalar, tek kullanımlık çanak uçlu raspalar veya Gerritsma forsepsi ile alınmış küçük mukozal örnekleri içerir. Bunlar klinik çalışmalarda yaygın olarak kullanılmıştır. Ancak, KRS ve astımlı hastalarda orta meatal ve bronkoalveolar lavajlardan elde edilen hücresel içerikler arasında korelasyon gösterilmiştir [1086].

Mikrobiyolojik örneklerin elde edilmesi için sürüntüler, aspiratlar, lavajlar ve biyopsiler de kullanılabilir. Çeşitli mikrobiyolojik [263-267] çalışmalar (Kanıt düzeyi IIb), endoskopik kontrol altında orta meadan alınan spesimenler ve maksiler sinüs ponksiyon spesimenleri veya operasyon esnasında etmoidlerden alınan sürüntülerin arasında kabul edilebilir ilişki göstermiştir, bu hem patojenin hem de patojenin tedaviye yanıtı hakkında mikrobiyolojik doğrulamayı mümkün kılar (Tablo 4.3.2). Bir meta-analiz, akut maksiler sinüzitte maksiler sinüs ponksiyonu ile karşılaştırıldığında, endoskopiyle alınan orta mea kültürünün doğruluğunu, alt uç doğruluk düzeyi %81,3 olmak üzere, %87 olarak göstermiştir [248].

Bakterilerin belirlenmesi ve tanımlanması için immünohistokimya ve mikrobiyal RNA ve DNA saptanması ve amplifikasyonunu içeren daha özel teknikler mevcuttur. Bakteri biyofilmlerinin gösterilmesi için florosan in-situ hibritizasyon (FISH) ve konfokal mikroskopi kullanılır [582].

4.3.7.4. Sinüs transillüminasyonu

Bu teknik, 1970'li yıllarda sinüs patolojilerinin görüntülenmesinde ucuz ve etkili bir tarama yöntemi olarak önerilmiştir. Ancak, duyarlılık ve özgüllüğünün olmaması bu tekniği rinosinüzit tanısında güvenilmez kılmaktadır [1]. Son zamanlarda balon sinoplastinin tanıtılmasıyla, transillüminasyon, rehber tellerin uygun yerleşiminin teyit edilmesi için kullanılmaktadır.

4.3.7.5. Görüntüleme

Düşük maliyet ve ulaşılabilirliğine rağmen, düz sinüs radyografisinin rinosinüzit tanısında faydalılığı, BT ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'ye kıyasla rinosinüzit tanısında yumuşak doku ve kemik patolojilerini olandan daha az göstermesi sebebiyle, kısıtlıdır.

BT, optimal hava kemik ve yumuşak doku görüntülemesine bağlı olarak paranazal sinüslerde tercih edilen yöntemdir. Ancak unilateral bulgular ve semptomlar veya diğer kötü işaretler dışındaki durumlarda, hastalığın tanısında ilk basamak olarak düşünülmemelidir, daha çok başarısız medikal tedavi sonrası hikâye ve endoskopik muayeneyi destekler. Son zamanlarda, kullanımı son 30 yılda 20 kat artan BT ile ilişkili radyasyon maruziyetine çokça ilgi gösterilmiştir [1088, 1089]. Bu nedenle karşılaştırılabilir veya arttırılmış çözünürlük ile birlikte radyasyon maruziyetini azaltan çeşitli protokoller geliştirilmiştir [1090, 1091]. Koni ışın teknolojisi gittikçe daha kullanılabilir olmakta ve konvensiyonel görüntülemeye göre daha düşük radyasyon maruziyeti ile ilişkilendirilmektedir. Sinüsler için antropomorfik bir fantom modelinde koni ışın BT (CTBT) ile çok kesitli bilgisayarlı tomografiyi (MSBT) karşılaştıran bir çalışma, CTBT için etkili dozun 30uSv olduğunu, buna kıyasla MSBT'nin düşük ve standart protokolleri için etkili dozların 200uSv ve 1400uSv olduğunu göstermiştir [1092].
MRG'nin radyasyon riski yoktur ve BT'ye göre yumuşak doku kitleleri ve birikmiş/tıkanmış sekresyonlar arasında ayrım yapabilme yeteneği ile, daha yüksek yumuşak doku hassasiyeti bulunmaktadır. Bu nedenle, şüpheli neoplastik süreç tetkiklerinde MRG, BT'yi tamamlamaktadır. BT ve MRG arasında sinonazal hastalıklarda evreleme duyarlılığı kıyaslaması, iki yöntem arasında yakın korelasyon göstermiştir [1093].

Akılda tutulmalıdır ki, radyolojik taramalarda toplumun beşte birine kadar olan kısmında rastlantısal anormallikler görülür [1]. Bu nedenle, semptom olmaması durumunda, sadece radyolojiye dayanan KRS tanısı uygun değildir.

BT görüntülemesine dayanan pek çok evreleme sistemi tanımlanmışsa da, lokalizasyona dayanan opasifikasyon dereceleri verilen Lund-Mackay evreleme sistemi en sık kullanılanıdır: 0=normal, 1=parsiyel opasifikasyon, 2=total opasifikasyon. Daha sonra bu puanlar her bir taraftaki maksiler, anterior etmoid, posterior etmoid, sfenoid ve frontal sinüse uygulanır. Ostiomeatal kompleks 0=tıkalı değil veya 2=tıkalı şeklinde skorlanarak, her bir tarafta 12 maksimum puan üretilebilir [1094].
Bu skorlama sisteminin çeşitli çalışmalarda geçerliliği gösterilmiştir [1095, 1096].

Tablo 4.3.1. Endoskopik görünüm skorları [1071, 1085].

Özellik	Başlangıç	3 ay	6 ay	1 yıl	2 yıl
Polip sol (0,1,2,3)	–	–	–	–	–
Polip sağ (0,1,2,3)	–	–	–	–	–
Ödem sol (0,1,2,)	–	–	–	–	–
Ödem sağ (0,1,2,)	–	–	–	–	–
Akınıt sağ (0,1,2)	–	–	–	–	–
Sadece sonuç değerlendirmesinde kullanılan postoperatif skorlar:					
Skarlaşma sol (0.1,2)	–	–	–	–	–
Skarlaşma sağ (0.1,2)	–	–	–	–	–
Kabuklanma sol (0,1,2)	–	–	–	–	–
Kabuklanma, sağ (0,1,2)	–	–	–	–	–
Toplam puan	–	–	–	–	–

Polip:

0-Polip yok;

1-Polipler sadece orta meada;

2-Polipler orta meatusu aşmış ancak nazal pasajı tamamen tıkamıyor;

3-Polipler nazal pasajı tamamen tıkamış.

Ödem: 0-yok; 1-hafif; 2-şiddetli.

Akıntı: 0-akıntı yok; 1-temiz, sulu akıntı; 2-koyu ve pürülan akıntı.

Skarlaşma: 0-yok; 1-hafif; 2-şiddetli.

Kabuklanma: 0-yok; 1-hafif; 2-şiddetli.

Tablo 4.3.2. Rinosinüzitin bakteriyolojisi; orta mea ve maksiler sinüs korelasyonu.

Yazar, yıl, referans	Örnek Sayısı	Rinosinüzit Çeşidi	Teknik	Uyum
Gold & Tami, 1997 [264]	21	Kronik	Endoskopik ponksiyon (OM) ile ESC'de maksiler aspirasyon	%85,7
Klossek ve ark., 1998 [263]	65	Kronik	Endoskopik sürüntü (OM) ile ESC'de maksiler aspirasyon	%73,8
Vogan ve ark., 2000 [265]	16	Akut	Endoskopik sürüntü (OM) ile ESC'de maksiler aspirasyon	%93
Casiano ve ark., 2001 [266]	29	Akut (Yoğun Bakım)	Endoskopik doku kültürü ile maksiler sinüs ponksiyonu	%60
Talbot ve ark., 2001 [271]	46	Akut	Endoskopik sürüntü (OM) ile maksiler sinüs ponksiyonu	%90,6
Ozcan ve ark., 2002 [1087]	193	Kronik	Endoskopik sürüntü (OM) ile ESC'de etmoid sürüntü	%91,6
Joniau ve ark. 2005 [267]	26	Akut	Endoskopik sürüntü (OM) ile maksiler sinüs ponksiyonu	%88,5

OM: Orta meatus ; ESC: Endoskopik sinüs cerrahisi.

4.3.8. Ek Değerlendirme Araçları

Ayırıcı tanıya yardım etmek ve predispozan ve etiyolojik faktörlerin belirlenmesinde, diğer tanısal testler geniş bir yelpazede mevcuttur, ancak bunların pek çoğu sadece araştırma bölümlerinde bulunmaktadır

4.3.8.1. Mukosiliyer fonksiyon

4.3.8.1.1. Nazomukosiliyer klirens

Sakkarin, boya veya radyoaktif partiküller mukosiliyer transit zamanın ölçümü için yaklaşık 30 yıldır kullanılmaktadır [1097-1099]. Bu, sinonazal homeostazdaki erken değişimlerin tanınmasına izin vermektedir. Kaba bir ölçüt olmasına rağmen, tüm mukosiliyer sistemi değerlendirmesi açısından avantajdır ve eğer sonuç normalse faydalıdır (< 35 dakika). Ancak, eğer uzamışsa primer veya sekonder siliyer disfonksiyonlar arasında ayrım yapamaz.
Nazosiliyer klirens, bitkisel kömür tozu ve %3'lük sakkarin karışımı kullanılarak ölçülerek, normal, alt konka hipertrofisi ve septum deviyasyonlu hastalarla karşılaştırıldığında KRS hastalarındaki gecikmeyi göstermek için kullanılmıştır [1100].

4.3.8.1.2. Siliyer vuruş sıklığı

Siliyer aktivitenin fotometrik hücreli faz kontrast mikroskobu [1101, 1102] kullanılarak yapılan özel ölçümleri, çok sayıda çalışmada tedavi başarısını değerlendirmek için kullanılmıştır [1103, 1104] (Kanıt düzeyi IIb). Alt konka için normal aralık 8 Hz'in üzerindedir, ancak bu teknikler sadece primer siliyer diskinezi (PSD) şüphesi olanların sevk edildiği az sayıda merkezde mevcuttur. Siliyer fonksiyondaki son altın standart, altı haftalık kültür tekniklerini kapsar [1105].

4.3.8.1.3. Elektron mikroskopisi

Bu teknik, primer siliyer diskinezide olduğu gibi spesifik bir herediter siliyer bozukluğun varlığını doğrulamak için kullanılır [1106].

4.3.8.1.4. Nitrik oksit

Üst ve alt solunum sisteminde bulunan bu metabolit, inflamasyon ve siliyer disfonksiyon varlığının duyarlı bir göstergesidir ve inflamasyonda çok yüksek, siliyer diskinezide düşüktür. Az hasta kooperasyonunu gerektirir ve kemilüminesans kullanıldığında hızlı ve kolay uygulanabilir, ancak ölçüm ekipmanlarının ulaşılabilirliği şu anki kullanımını sınırlandırmaktadır. LR 2000 Logan Sinclair nitrik oksit gaz analiz cihazı kullanılarak, nitrik oksitin büyük kısmı sinüslerde üretilir (göğüs < 20 ppb , burun 400-900 ppb, sinüsler 20 25 ppm) (değerler farklı makinelerde farklı olabilir). Üst solunum yollarında 100 ppb'den az ve alt solunum yolunda 10 ppb'den az değerler, PSD için yüksek şüphe uyandırmalıdır. Ancak burunda çok düşük seviyeler PSD'yi işaret edebilmesine rağmen, bunlar ağır nazal polipozis gibi anlamlı sinüs obstrüksiyonuna bağlı da olabilir [849]. Tersine, yüksek seviyeler nazal inflamasyonu, ancak ostiomeatal birimin açıklığını destekler [849]. (Kanıt düzeyi IIb). Bu, tedavi sonrası sonuç ölçütü olarak kullanılabilir [16, 1107] (Kanıt düzeyi IIa), ancak değişken bazal düzeyler, ailesel mukosiliyer temizlenme defektlerini dışlama dışında ARS ve KRS tanı ve tedavisindeki değerini sınırlandırmaktadır.

4.3.8.2. Nazal hava yolu değerlendirmesi

4.3.8.2.1. Nazal inspiratuar tepe akımı

Evde olduğu kadar hastane ortamında da uygulanabilen bu ucuz, hızlı ve kolay test, hava akımının değerlendirilmesi için faydalıdır. Ancak, her iki tarafı birlikte ölçer ve KRS değerlendirmesinde çok az direkt rolü vardır. Nazal polipoziste kaba azalmayı belirlemede kullanılabilir ve rinomanometriyle karşılaştırması iyidir [1108, 1109] (Kanıt düzeyi IIb). Ancak, tepe nazal inspratuar akım (TNIA), burun tıkanıklığı semptomları ile korele görünmemektedir [1110]. Günümüzde erişkin bir beyaz ırk popülasyonunda [1111], çocuk ve adölesanlar için Brezilya ve Hollanda'da [1112, 1113] normatif veriler mevcuttur. Mukus maske üzerine atıldığı için ekspiratuar tepe akımı daha az sıklıkta kullanılır ve teknik östaki disfonksiyonu ile ilişkili olabilir.
TNIA ile pulmoner ekspiratuar akım (PEF) arasında bir ilişki vardır ki buna göre PEF değeri arttıkça, TNIA büyür [1114]. TNIA için 20 L/dakika'lık minimal önemli klinik bir farklılık gösterilmiştir [1115] (Kanıt düzeyi IIa).

4.3.8.2.2. Rinomanometri (aktif anterior ve posterior)

Nazal hava yolu direncinin nazal akımın sabit bir basınçta değerlendirilerek ölçülmesinin KRS ve nazal polipoziste yine yararlılığı sınırlıdır, ancak burun tıkanıklığındaki düzelmenin mekanik obstrüksiyondan çok orta meadaki inflamasyonun azalmasının sonucu olduğunun gösterilmesinde yararlı olabilir [1103] (Kanıt düzeyi IIb). Uzun dönem ortalama varyasyon katsayısı (CV)' nın test-tekrar test için 5 aylık periyotta %27 olduğu gösterilmiştir; buna kıyasla 1 saat içinde yapılması nedeniyle yararlılığı kısıtlı olan kısa dönem CV %7-17'dir. (Kanıt düzeyi IIa).

4.3.8.2.3. Akustik rinometri

Ses dalgalarının nazal topografi tarafından distosiyone edilmesi, hacmin türetilebileceği burun içindeki belli noktalardaki alan miktarının belirlenmesine izin verir. Bu testin standardize edilmesi tavsiye edilmiştir [1117] ve bu test çok az aktif kooperasyon gerektirmesi nedeniyle özellikle çocuklarda burun açıklığı için faydalı bir testtir [1118-1120]. Medikal ve cerrahi müdahalelerin her ikisinin de sonuçlarındaki ince değişiklikleri göstermede kullanılabilir, bu açıdan BT görüntüleme ile kıyaslanabilir özelliktedir hatta daha iyidir [16, 1109, 1121-1123] (Kanıt düzeyi IIa).

4.3.8.2.4. Rinosterometri

Bu tetkik de en çok alt konkalar olmak üzere, mukozal şişmedeki değişiklikleri ölçer [1124, 1125] (Kanıt düzeyi IIb) ve bu nedenle direkt olarak KRS ve nazal polipozisin değerlendirilmesinde uygulanamaz.

4.3.8.3. Koku alma

4.3.8.3.1. Eşik testi

Koku alma duyusundaki düzensizlikler KRS ile ilişkilendirilmiştir. Bu obstrüksiyona sekonder iletim kaybına [1110] veya olfaktör mukozadaki hastalıkla ya da hastalığın tedavisiyle, örneğin; tekrarlayan nazal cerrahiler ile, ilişkili dejeneratif değişikliklere bağlı olabilir [1]. Yakın zamanlarda, transgenetik teknoloji ile, olfaktör mukozadaki lokal inflamasyonun olfaktör kayba yol açabileceği gösterilmiştir [1126].

Saf kokuların, örneğin; pm karbinolün, seri dilüsyonlarının sunumuyla koku eşiklerinin değerlendirilmesi, çok sayıda çalışmada kullanılmıştır [1104, 1121, 1127-1129] (Kanıt düzeyleri IIb, III).

4.3.8.3.2. Diğer kantitatif koku testleri

Mikroenkapsüle koku emdirilmiş yamalar kullanan kazı ve kokla testi (Scratch and sniff test) mevcuttur [256] ve bu testten hem KRS'de hem de nazal polipoziste yararlanılmaktadır [1109]. Ayrıca maddeleri resim şeklinde gösterme avantajı olan daha kaba bir tarama testi olarak Zürih koku disket testi de kullanılabilir [1130, 1131]. Ayrıca ulusal temelde 24 kokuyu içeren ve Zürih koku disket testi ile karşılaştıran Barselona koku testi de geliştirilmiştir [245]. Daha kompleks testler mevcuttur [1132], örneğin; eşik, ayırt etme ve koku tanımlamayı kombine eden ve tek-taraflı test yapmak için kullanılabilen 'Sniff 'n' sticks' testi [1133]. Sonuçları EPOS2007 (1) (Kanıt düzeyi III) eklerinde sunulan, Avrupa popülasyonu içinde kültürler arası araç olarak üst-eşik belirleme ve tanımlamayı kombine eden bir test bulunmuştur [1134].

Ayrıca bazı ticari olarak mevcut ve geçerliliği onaylanmış koku testlerinin kaynakları ekte belirtilmiştir [1].

4.3.8.4. Aspirin ve diğer provokasyonlar

Rinosinüzit hasta gruplarını şiddete ve etiyolojiye göre ayıran objektif çalışmalar, mukozal hiperreaktiviteyi test eden histamin ve metokolin provokasyonu ile yapılmıştır [1135, 1136]. Testler alt popülasyonları istatistiksel anlamlılıkla ayırabilir, ama sonuçlardaki kayda değer çakışma sebebiyle, bu testler astım tanısındaki benzer testlerle eşit pozisyonu elde edememiştir.

Ölümcül reaksiyon riskinden sakınmak için gerekli uzun ilaç listesini hastaya sağlaması bakımından, aspirin aşırı duyarlılığının tanısı önemlidir. Bu, belirli bir astım tipi ve sinonazal hastalığın tanısını koyar ve aspirin desensitizasyonu gibi özel tedavilerin seçilmesine izin verir. Oral aspirin provokasyon testi klinik pratiğe 1970'li yılların başlarında tanıtıldı ve o zamandan bu yana geçerliliği kabul edildi [1138-1140]. Daha az duyarlı olsa da, daha güvenli ve daha hızlı yapılabilen bir inhalasyon testi 1977 yılında sunuldu [1141-1143]. Oral provokasyondan farklı olarak bu test sistemik reaksiyona neden olmaz. Nazal provokasyon testi 1980'li yıllarda tanımlandı [1144,1145] ve ağırlıklı olarak nazal semptomları olan veya astımlarının şiddeti nedeniyle oral ya da solunumsal testlerin kontrendike olduğu hastalara önerildi. Negatif bir nazal provokasyon, oral provokasyonla takip edilmelidir. Aspirinin gerçek çözünür formu olan lizin aspirin, her iki solunum rotası için kullanılmalıdır. Test prosedürleri ayrıntılı olarak gözden geçirilmiş [1146] ve testlerin sensitivite ve spesifisiteleri Tablo 4.3.3'te gösterilmiştir. Nazal provokasyon sensitivitesinin, tespit zamanının 2 saatten 3 saate uzatılmasıyla arttığı gösterilmiştir [1147]. Provokasyon testleri tıbbi gözetim altında yapılmalı ve sonuçlar semptomlar, akustik rinometri, anterior rinoskopi ve pulmoner fonksiyon ile birlikte ölçülmelidir.

4.3.9. Laboratuvar değerlendirmeleri-C reaktif protein

1930 yılından beri bilindiği üzere, C-reaktif protein (CRP), akut faz cevap proteinlerinin parçasıdır. Temel özellikleri kısa yarı ömür (6-8 saat), hızlı cevap (6 saat içinde) ve yaralanmadan sonra yüksek düzeylerdir (x 500 normal). Bakteriyel opsonizasyona yönlendiren klasik kompleman yolunu aktive eder. Çalışmalar CRP değerlerinin bakteriyel enfeksiyonların tanısında faydalı olduğunu göstermiştir [1148]. Ancak, enfeksiyon şüphesi olan hastalarda 100 mg/L üzeri seviyeler bütün enfeksiyon tipleri ile uyumludur (bakteriyel, viral, fungal ve protozoal) [1149].

Ardışık CRP ölçümlerinin, bir kerelik ölçümlere göre daha yüksek tanısal değeri olacaktır ve CRP'deki değişimler genellikle klinik seyiri yansıtır. Genel uygulamalarda kullanıldığında CRP'nin tanısal değeri erişkinlerdeki pnömoni, sinüzit ve tonsillitte yüksek bulunmuştur. CRP ölçümü önemli bir tanısal testtir ama tek başına değerlendirilmemeli, hastanın hikâyesi ve klinik muayene ile birlikte dikkate alınmalıdır [1150].

CRP en güvenilir olarak, bakteriyel enfeksiyonların dışlanmasında kullanılır: 8, 12 saat arayla 10 mg/L'dan düşük iki değer bakteriyel enfeksiyonu dışlamak için alınabilir [1149] ve günümüzde hasta başı testi olarak mevcuttur [249].

Tablo 4.3.3. Aspirin duyarlılığı tanısı.

Hikaye ±	Provokasyon sensitivitesi (%)	Spesifisite (%)
Oral	77	93
Bronşiyal	77	93
Nazal	73	94

Diğer bir dizi kan testleri, belli durumlarda ayırıcı tanının parçası olarak yapılabilirler. Bu testler eozinofili de içeren tam kan sayımı, ESH, böbrek, karaciğer ve tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesi, humoral immünite belirteçleri [immünglobulin (Ig)'ler, IgG alt sınıfları, *Aspergillus* için IgE ve IgG, tetanos, *Haemophilus* ve pnömokok spesifik antikor düzeyleri] ve eğer hücresel immünite belirteçleri düşükse (T ve B hücreleri ve oranları) aşılamaya yanıt, HIV, ACE ve ANCA'dır [1151].

4.3.10. Subjektif semptom değerlendirmesinin geçerliliğinin doğrulanması

4.3.10.1. Burun tıkanıklığı

Burun tıkanıklığının subjektif değerlendirmesinin geçerliliğinin doğrulanması, fonksiyonel nazal obstrüksiyonun subjektif ve objektif değerlendirme yöntemleri arasındaki ilişkinin çalışılması yoluyla yapılmıştır. Ancak, hastaların nazal blokajı yorumlamalarının hava akımının gerçek mekanik obstrüksiyonundan, orta yüzde dolgunluk hissine kadar değişken olduğu gösterilmiştir [1152]. Genel olarak subjektif nazal obstrüksiyon hissi ve rinomanometrik veya nazal tepe akım ölçümünün normal kontroller, yapısal anomalili hastalar, hiperreaktivite veya enfekte rinitlerin dikkate alındığı bir dizi çalışmada iyi bireysel korelasyon gösterdiği bulunmuştur [1153-1158]. Bunun yanında, bu korelasyonun görülmediği [1159] veya korelasyonun zayıf olduğu [1160-1162] bazı çalışmalar da vardır. Subjektif skorlamada hastalar arası varyasyon, her burunun "bireysel kalibrasyonu" olduğunu düşündürür ki, bu, hastalar arası karşılaştırmayı daha az güvenilir ama hâlen anlamlı yapar [1153, 1155].

Subjektif burun tıkanıklığı, nazal hava akım direncinin objektif fonksiyonel değerlendirmeleri (rinomanometri, tepe akım) ile, akustik rinometri gibi nazal kavite genişliği ölçümlerine göre daha iyi korelasyon gösterir [1158, 1163]. Rinomanometrinin, dekonjestanlı ve dekonjestansız subjektif semptom skorlaması ile korele olduğu gösterilmiştir [1164]. Sağlıklı bireylerde, akustik rinometri ve subjektif nazal obstrüksiyon skorları arasında zayıf bir korelasyon vardır, konjeste olan kişilerdeyse korelasyon daha iyidir [1165].
Burun tıkanıklığı ayrıca inspiratuar veya ekspiratuar, hastanın evine veya iş yerine götürebileceği ve istediği herhangi bir zaman aralığında ölçüm yapabileceği kişisel nazal tepe akım cihazlarını kullanan testlerle de objektif olarak değerlendirilebilir.
Burun tıkanıklığının subjektif değerlendirilmesi geçerliliği iyi kanıtlanmış bir kriterdir.

4.3.10.2. Burun akıntısı

Objektif burun akıntısı değerlendirmesi için kullanılan teknikler, burun tıkanıklığı için olanlar kadar iyi değildir; hastaya ait bir günlük kartta günlük burun sümkürmenin sayısı veya her sümkürme için kullanılan özel mendillerin sayısı ve bazen kullanılan mendillerin plastik bir torbada ağırlığının ölçüm sonuçları kaydedilir, bunlar akut enfektif rinitte [1166] ve "otonomik (önceden vazomotor olarak adlandırılan) rinitte [1167] kullanılmaktadır.
"Objektif" akıntı ölçütleri (burun akıntısı miktarının veya ağırlığının damla, aspirasyon veya higroskopik kağıt şeritlerle vb. toplanması ve ölçülmesi) ve subjektif burun akıntısı veya postnazal akıntı skorlaması arasında doğrulayıcı korelasyon çalışmaları yapılmamıştır.

4.3.10.3. Koku anormallikleri

Koku duyusundaki düzensizlikler KRS ile ilişkilidir. Bu, olfaktör yarığın mukozal obstrüksiyonuna (iletim kaybı) ve/veya hastalığa veya tekrarlayan nazal cerrahi gibi, hastalığın tedavisine sekonder olfaktör mukozadaki dejeneratif değişikliklere bağlı olabilir.
Koku almanın subjektif skorlaması yaygın olarak kullanılan değerlendirme yöntemidir. Klinikte çalışmaların geçerliliğinin kanıtlanmasında, subjektif skorların normal popülasyonda, nazal polipli veya polipsiz rinosinüzitlerde ve diğer hastalık durumlarında objektif koku eşik ve kalitatif testleriyle anlamlı olarak korele olduğu bulunmuştur [243-245, 1168-1172].

4.3.10.4. Fasiyal ağrı ve basınç

Özellikle tek taraflı fasiyal ya da dental ağrının, enfeksiyon şüphesi olan hastalarda, maksiller antral aspirasyon [236] veya paranazal sinüs radyografileriyle [1173] doğrulandığında akut sıvı retansiyonu olan maksiller sinüzit için prediktör olduğu bulunmuştur. Semptomların yaygın ve düzensiz olduğu ve fasiyal ağrı ile basınç skorlamasının objektif değerlendirmelerle klinik korelasyonunun güvenilir olmadığı KRS'de de fasiyal ağrının başlıca belirti olarak önemi ayrıca sorgulanmıştır (bölüm 4.4`e bakınız) [1174]. Semptomların BT Lund-Mackay skorlarıyla korele edildiği bir çalışmada, ana semptomu fasiyal ağrı olarak başvuran hastalar, BT üzerinde daha çok 0 veya 1 (yani normal) skor almışlardır [1175, 1176]. Varsayılan hem akut hem de kronik enfeksiyonu olan hastalarda fasiyal ağrının lokalizasyonu ile BT'de etkilenen sinüs arasında zayıf bir ilişki rapor edilmiştir [1177]. Ancak, rinosinüzit hastalık spesifik yaşam kalitesi çalışmaları, geçerliliği kanıtlanmış ağrı-ilişkili parametreleri de içermektedir [1178].

4.3.10. Hasta-raporlu semptomlar ile objektif ölçütler arası korelasyon

Çeşitli yayınlar, KRS'de radyolojik Lund-Mackay skorlama sistemi gibi objektif ölçütler ile hasta ölçümlü semptom şiddet ölçütleri arasında korelasyon olmadığını göstermiştir [1179-1182]. Benzer şekilde, yeni bir sistematik derleme, nazal obstrüksiyon hissi ve rinometri kullanılarak yapılan kesitsel hava akım ölçümleri arasında korelasyon olmadığını göstermiştir [1183].

Hastalığın biyolojik yükü ile semptomları arasındaki ilişki karmaşıktır. Bazı asemptomatik hastalarda fizyolojik parametreler belirgin anormal bulunabilirken, diğerleri hastalığın biyolojik belirteçlerinde değişim göstermedikleri halde şiddetli semptomlar rapor edebilirler, örneğin; bir hasta KRS'nin şiddetli semptomlarına sahip olmakla birlikte, kesitsel görüntülemede minimal hastalık saptanırken, bir diğeri BT'de pansinüzit görülmesine rağmen tamamen asemptomatik olabilir. Diğer tıbbi uzmanlık alanlarındaki birçok çalışmanın gösterdiği üzere, hasta-raporlu semptom ölçütlerinin klinik ölçütlerle korelasyonu zayıftır. Benign prostat hipertrofisi çalışmalarında ürodinamik obstrüksiyon endeksleri ile obstrüktif semptomlar arasında sadece sınırlı bir ilişki vardır [1184]. KOAH ve astım çalışmalarında subjektif dispne ve FEV1 arasında ilişki çok azdır veya hiç yoktur [1185].

Biyolojik ve fizyolojik parametrelerin sadece final tanının birer parçası olduğu, hastaların semptomlarının ve yaşam kalitelerinin pek çok faktör arasındaki ilişkinin bir sonucu olduğu öne sürülmüştür [1186]. Hastalık şiddeti, birçok farklı hastalık faktörü arasındaki ilişki tarafından düzenlenir. Örneğin; çalışmalar, sinonazal hastalıklarda cinsiyetin semptom şiddetini değiştirdiğini göstermektedir, kadınlarda kesitsel görüntülemede aynı hastalık şiddetinde erkeklere göre daha yüksek SNOT-20 skorları rapor edilmiştir [1187]. AASH, depresyon [1188] ve etnik özelliğin de [1189] KRS'de bazal yaşam kalitesini kötüleştirdiği gösterilmiştir. Kültürel beklentiler, yaş, sosyo-ekonomik durum ve ek komorbideteler hastalığın etkisini modifiye eden diğer etkenler arasındadır.
Klinisyenler muhtemelen, ölçülebilir biyolojik değişkenlerin semptomlar ve işlevsellik üzerindeki etkisini abartmaktadır. Belki de bu nedenle hasta-tabanlı semptom şiddeti ve skorlama sistemleri arasında düşük korelasyon olması gerektiği gibi şaşırtıcı değildir. Korelasyon olmaması hasta tarafından değerlendirilen ya da objektif skorların geçersiz olduğunu akla getirmez, ama bunlar hastalık sürecinin farklı yönlerini ölçerler ve bu nedenle sonuç değerlendirmesinde yararlı eklerdir.

Tedavideki temel amacın semptomların yaşam kalitesi üzerindeki etkisinin azaltılması olduğu rinolojik yakınmaların büyük çoğunluğu için, hasta-derecelendirmeli ölçütler tedavinin yönlendirilmesi ve sonuçtaki kazancın ölçülmesinde genellikle daha faydalıdır. Ancak klinisyen derecelendirmeli ölçütler, cerraha teknik yönden daha faydalı geri bildirimler sağlar. Tedavinin muhtemel başarısının olup olmayacağı ve klinik amaca ulaşılmasının kesinleştirilmesi gibi klinisyen derecelendirmeli ölçütlerin önemli ölçüde yönlendirici olduğu durumlar da mevcuttur.

4.4. Yüz ağrısı

4.4.1. Özet

Yüz ve baş ağrısı olan hastaların büyük bir kısmı kendilerinde "sinüs problemi" olduğuna inanmaktadır. Baş ve yüz ağrısının hastaların büyük kısmında nörolojik kaynaklı olduğuna dair farkındalık gittikçe artmaktadır. Simetrik frontal ya da temporal, bazen oksipital komponent ile prezente olan hastaların büyük çoğunluğunda gerilim tipi baş ağrısı bulunmaktadır. Tek taraflı, epizodik baş ağrıları sıklıkla vasküler kaynaklıdır. Rinosinüzitler sinüste drenaj problemiyle birlikte genellikle tek taraflı ve ağır akut bakteriyel sinüzit olması (bunlarda ağrı genellikle unilateral ve şiddetlidir) hariç, genellikle baş ağrısına neden olmadıkları gibi, nadiren fasiyal ağrıya yol açarlar. Bu hastaların genellikle bu hadiseden hemen önce olan viral üst solunum yolu enfeksiyonu hikâyeleri ve yüksek ateşle birlikte tek taraflı nazal obstrüksyonları vardır. Akut rinosinüzitli hastaların büyük çoğunluğu antibiyotiklere yanıt verir. Yılda ikiden fazla gerçek bakteriyel rinosinüzit atağı, zayıf immünite açısından araştırılmalıdır. Kronik bakteriyel rinosinüzitli hastalarda sinüs ostiumları tıkanmadan nadiren herhangi bir ağrı olur ve semptomları akut rinosinüzite benzerdir.

Pek çok hastada baş ve yüz ağrı semptomlarının sinüs cerrahisinden sonra da devam etmesi ile birlikte nazal endoskopi ve BT'nin gelişmesi, şikâyetlerin çoğunun sinüslere bağlı olmadığı netleştirmiştir. Ayrıca nazal endoskopi sırasında pürülan sekresyonu olan hastaların %80'inden fazlasında baş veya yüz ağrısı olmaması da bununla uyumludur. Tekrarlayan yüz veya baş ağrısı şikâyeti olan ve bu şikâyetlerinin enfeksiyona bağlı olduğuna inanan hastaların semptomatik olduklarında kliniğe başvurmaları istendiğinde bile, çoğunda herhangi bir enfeksiyon kanıtı bulunmamış ve nörolojik bir neden sorumlu tutulmuştur. Doktor tanılı ve kendi kendine tanılı sinüzit baş ağrılarının %90'ından fazlası Uluslararası Baş Ağrısı Derneği [International Headache Society (IHS)] migren kriterlerine uyar, ancak bunların %60'ı antibiyotik reçetesi alır. Migren hastalarının %40'ından fazlası en az bir kere tek taraflı konjesyon veya rinore olabilecek bir nazal semptom veya atak sırasında gözde lakrimasyon, kızarıklık ve şişlik gibi tanıyı karıştırabilecek, ancak 72 saatten uzun sürmeyen ataklar geçirmiştir. Gerçek rinosinüzite sekonder yüz veya baş ağrısı durumlarında, genellikle hastalığın endoskopik bulguları mevcuttur ve bu hastalarda hemen her zaman nazal obstrüksiyon, hipozmi ve/veya pürülan nazal drenaj gibi eşlik eden semptomlar vardır. Disiplinler arası bir uzlaşma grubu, yakın zamanda "sinüs baş ağrılarının büyük kısmının aslında migren olarak sınıflandırılabileceği" ve "gereksiz tanısal çalışmaların, cerrahi girişimlerin ve medikal tedavilerin sıklıkla uygunsuz sinüs baş ağrısı tanılarının sonucunda oluştuğu" şeklinde görüş birliğine varmışlardır.

Diğer tek taraflı, vasküler kaynaklı, epizodik baş ağrıları da hemikrania continua, küme baş ağrısı veya paroksismal hemikraniadır; bunlardan son ikisi baş ağrısından çok periorbital ağrı oluşturur. Nispeten yakın zamanda tanımlanan bir hastalık, yüzde ağrı şikâyeti ile kulak burun boğaz (KBB) kliniklerinde görülen hastaların üçte birini etkileyen, orta yüz segment ağrısıdır. Bu orta yüzü etkileyen bir çeşit gerilim tipi baş ağrısıdır ve özellikleri nasion, burun köprüsü altı, burun her iki yanı, peri- veya retro-orbital bölgeler veya yanak çevresini kapsayabilen simetrik basınç ya da gerginlik hissini içerir. Gerilim tipi baş ağrısı semptomları genellikle eşlik eder. Etkilenen alanın üzerindeki cilt ya da yumuşak dokuda hiperestezi olabilir. İstikrarlı ağırlaştırıcı ya da hafifletici faktörler yoktur. Nazal semptomlar yoktur (popülasyonların çoğunda yaklaşık %20'sini etkileyen aralıklı ya da persistan AR olduğuna ve semptomların bu hastalıkla rastlantısal olarak ortaya çıkabileceğine dikkat edilmelidir). Bu hastalığı olan olguların çoğu düşük doz amitriptilin tedavisine yanıt verir, ancak genellikle işe yaraması için 6 haftadan fazla, gecede 10 mg (bazen 20 mg) alınması gereklidir. Amitriptiline kesintisiz 6 ay devam edilmelidir ve kesildikten sonra semptomların %20'si geri dönen hastalarda özellikle ağrı yeniden başlarsa, ilaca tekrar başlanmalıdır.

Hiçbir objektif sinüs hastalık kanıtı olmayan (endoskopi negatif) fasiyal ağrılı hastalara nazal medikal ya da cerrahi tedavinin yardım etme olasılığı çok azdır. Bu hastalarda, diğer tanılar göz önünde bulundurulmalı ve uygun medikal tedavi denenmelidir.

Sinüzit için verilen medikal nazal tedavi başarısız olduğunda, sinüzit tanısını teyit etmek veya çürütmek için nazoendoskopiyi de içeren kapsamlı bir muayene son derece uygundur.

4.4.2.Giriş

KBB uzmanları yüz ağrısı olan pek çok hasta görürler. Bu yüz ağrısının kimde paranazal hastalık kaynaklı olduğu ya da daha önemlisi, kimde böyle olmadığının tanısında yardımcı olacak araçlara sahiptirler. Buna rağmen bazı hastalar ve doktorların bir kısmı, gerçek bu olmadığı halde önyargıyla ağrıyı rinosinüzite bağlı olarak yorumlarlar ki, bu önemli bir durumdur. Yüz ağrıları sebebiyle varsayımsal rinosinüzit tanısı ile KBB cerrahına refere edilen bir grup olguda, 8 hastanın sadece 1'inde ağrının sinüs hastalıklarıyla ilişkili olduğu bulunmuştur [1076]. "Birçok vakadaki uzun dönem yüksek başarısızlık oranları ve ağrının diğer nedenlerin nihayi teşhisi sebebiyle, bu hastalarda cerrahi düşünülürken ileri derecede dikkat gerekmektedir"[1190]. Bu, rinosinüzit fasiyal ağrıya neden olmaz demek değildir, tanıyla bağlantı kurulurken dikkat edilmesi gerektiği anlamına gelir.

Başka nazal semptomlarla bir arada olmayan fasiyal ağrının rinosinüzite bağlı olma ihtimali azdır

4.4.3. Sinojenik yüz ağrısı

Sinüzite bağlı yüz ağrısının özelliklerini tanımlamadan önce, nazal endoskopide görülebilir pürülan sekresyonu olan hastaların %80'inden fazlasında yüz ağrısının olmadığı ve ağrının akut alevlenmeler sırasında olduğuna [1191] ve nazal polipozisi olan hastaların büyük çoğunluğunda ağrı olmadığına dikkat çekmek gerekir [1192]. KRS'li çocuklarda, belirgin pürülan sekresyon varlığında dahi yüz ağrısı yakınması çok nadirdir. Ayrıca çeşitli serilerde, önemli oranda hastanın endoskopik sinüs cerrahisinden sonra ısrarcı yüz ağrısı olması da dikkat çekicidir [1174, 1193]. Diğer bir deyişle, KRS'nin genellikle yüz ağrısına neden olmamasının yanı sıra, fasiyal ağrı da rinosinüzit ile eş anlamlı değildir. İlginç bir şekilde, IHS sınıflandırmasında, "KRS, akut evreye relapsları haricinde baş ağrısı veya yüz ağrısı sebebi olarak onaylanmamıştır" şeklinde belirtilmiştir[1194].

4.4.3.1. Bakteriyel rinosinüzit

Akut bakteriyel rinosinüzit, genellikle akut bir viral üst solunum yolu enfeksiyonunu takip eder ve eğer ağrı varsa genellikle unilateral, şiddetli ve hastaların yaklaşık %50'sinde ateşle ilişkilidir ve burun tıkanıklığı vardır. Maksiller rinosinüzitte tek taraflı yüz ağrısı ve diş ağrısı gerçek enfeksiyon açısından iyi klinik öngörücülerdir ve bu maksiller sinüs aspirasyonu kullanan çalışmalarla doğrulanmıştır [236] (Kanıt düzeyi III). Bu durum, yüz ağrısının lokalizasyonu ile sinüs patolojisi kanıtı arasında zayıf korelasyonun olduğu KRS'den farklıdır [1177, 1195] (Kanıt düzeyi III). Öne eğilme ile ağrıda artış olması geleneksel olarak sinüzitin tanısı için düşünülmüştür, ancak bu durum spesifik değildir ve diğer birçok fasiyal ağrı çeşidinde de görülebilir.

Eşlik eden burun tıkanıklığı ve/veya berrak rinore, vasküler fasiyal ağrının değişik tiplerinde görülebilir, ancak bunlar genellikle kısa sürelidir ve nadiren 48 saatten uzun sürer

Sinüs ilişkili ağrının öyküsünde anahtar noktalar üst solunum yolu enfeksiyonlarında ağrının şiddetlenmesi, rinolojik semptomlarla ilişkisi, uçarken-kayak yaparken kötüleşmesi ve antibiyotikle medikal tedaviye yanıt vermesidir. Şu konuya dikkat çekmek gerekir ki, fasiyal ağrının birçok tipi vasküler kaynaklıdır ve 72 saatten kısa sürer; bu tip ağrısı olan hastalar, ağrı her hâlükârda geçecek olmasına rağmen ağrılarının antibiyotiğe cevap olarak geçtiğini düşünebilirler. Doğru teşhise ulaşmada hikâye hayati önem taşır. Özellikle nörolojik nedenli fasiyal ağrıların teşhisinde, hastanın muayenesi ve tedaviye yanıtı ışığında semptomların incelenmesinden başka teşhise götürecek bir inceleme yoktur. "Hastalar baş ağrısıyla geliyorsa ve bunun allerji ve sinüs problemleriyle ilişkili

olduğunu düşünüyorlarsa, klinik görüşme genellikle o görüşlerin doğrultusunda ve o tahminleri destekler nitelikte geçer" [1196].

Normal nazal endoskopi bir insanın fasiyal ağrısının rinosinüzite bağlı olmasını ileri derecede olasılık dışı kılar

4.4.3.2. Muayene

Akut frontal sinüzitte hastanın sıklıkla ateşi ve frontal sinüsün en ince olduğu supraorbital kabartının altındaki orbital duvarının medial tarafında hassasiyeti vardır. Endoskopik muayenede nazal mukozanın belirgin hiperemisi vardır ve sıklıkla pürülan sekresyon da görülür. Akut sfenoidit seyrek görülür ve vertekste ağrı yaptığı söylenir, ancak ağrı temporal bölgeye veya tüm kafaya yansıyabilir. Fasiyal şişliğin periorbital selülit, kavernöz sinüs trombozu ve subgaleal enfeksiyonların dışındaki nedenleri, çoğunlukla dental sepsis kaynaklıdır [440, 455, 1197] (Kanıt düzeyi III). Orta meada muko-pü veya inflamatuar değişikliklerin izlenmediği normal bir nazal kavite, özellikle hastanın o anda ağrısı varsa veya önceki birkaç gün içerisinde ağrısı olmuşsa, sinojenik ağrı tanısını ileri derecede olanaksız kılar. Eğer hasta veya cerrah hasta asemptomatik olduğu ve klinikteki endoskopi sonuçları normal olduğu için şüphede kalmışsa, bunları tekrar gözden geçirmek ve ağrı olduğunda nazoendoskopiyi tekrar etmek teşhisi netleştirmek açısından yararlı olacaktır.

Eğer hastanın sürekli simetrik fasiyal ağrı şikâyeti varsa, orta yüz segment ağrısı ekarte edilmelidir

Hastalar ağrıyla geri döndüklerinde endoskopide inflamasyon veya enfeksiyona dair kanıtlar görülmesi aşırı derecede nadirdir. İnflamatuar değişiklikler veya enfeksiyonun varlığı bile ağrının kesinlikle sinojenik kaynaklı olduğunu göstermez, çünkü bazen rastlantısal olabilir [1076] (Kanıt düzeyi III). Eğer rastlantısalsa, sinüzit tedavi edildikten sonra da ağrının devam etmesi bunu açığa çıkarır.

Rinosinüzit teşhisinde nazal endoskopinin spesifisitesi BT'ye göre daha iyidir

4.4.3.3. Tetkikler

Düz sinüs grafileri, kronik sinüzit teşhisinde spesifik değildir ve duyarsızdır. BT'de sinüslerdeki değişikliklerin yorumlanmasında da dikkatli olunmalıdır. Asemptomatik hastaların yaklaşık olarak %30'unda BT taramasında bir veya daha fazla sinüste mukozal kalınlaşma görülecektir. Bu bulgunun varlığı ağrının sinojenik kaynaklı olduğunu kesinlikle göstermez [277, 570, 1177, 1195, 1198,1199] (Kanıt düzeyi III). Bununla birlikte, temiz bir BT rinosinüzit varlığını büyük oranda ihtimal dışı bırakır. Amerikan Akademi Çalışma Grubu klinik kriterlerini KRS açısından karşılayan ve 154'ünde fasiyal ağrı olan 305 hastalı bir çalışmada, hastaların %60'ının normal sinüsleri olduğunu tespit etmiş ve bu nedenle teşhis ve seçim kriterlerini sorgulamışlardır. Daha yeni rehberler tanıyı doğrulamak için endoskopik bulgular +/- BT değişikliklerini eklemişlerdir [5, 1175] (Kanıt düzeyi III). Çok nadir olduğu ve 12 ay içerisinde 2 veya daha fazla bakteriyel sinüs enfeksiyonu geçiren hastaların immün yetmezlik açısından araştırılması gerektiği için, rekürren akut sinüzit teşhisi koyarken dikkatli olmak gerekir [560, 1200, 1201].

Bir hastanın tekrarlayan akut rinosinüziti varsa ancak size geldiğinde bu durum mevcut değilse, semptomatik olduğunda size tekrar gelmesini söyleyin. Rekürren bakteriyel rinosinüzit nadirdir. Tekrarlayan fasiyal ağrısı olan bu hastaların çoğunda, ağrının etiyolojisi vaskülerdir

4.4.3.4. Medikal tedavi

Bakteriyel sinüzitli hastaların çoğu antibiyotikle tedaviye yanıt verir. Sık görülen patojenler *Streptococcus pneumoniae* ve *Haemophilus influenzae*, daha az sıklıkla *S. aureus* ve *Moraxella catarrhalis* [296, 1202-1204] (Kanıt düzeyi III), çeşitli streptokoklar, küçük bir kısmı Bacteroides gibi anaeroblar ve anaerob streptokoklardır. Kronik bakteriyel rinosinüzitte, ki bu 12 haftadan uzun süren olarak tanımlanır [1205], anaeroblar [1206] ve stafilokoklar [639] (Kanıt düzeyi III) daha belirgindir.

4.4.3.5. Cerrahi

Cerrahi, medikal tedaviye yanıt vermeyen gerçek rinosinüzitli hastaların birçok semptomuna yardımcı olmada normal olarak etkilidir, ancak fasiyal ağrı söz konusu olduğunda özel bir dikkat gereklidir. Endoskopik sinüs cerrahisi yapılan 10 seriyi inceleyen 1713 hastalık bir analiz, bir semptom yelpazesini göz önüne alarak %91'lik bir iyileşme oranı göstermiştir [1207] ancak bu seri özellikle fasiyal ağrı konusunu dikkate almamıştır. Pek çok çalışma yaşam kalitesini incelemiş veya nazal semptomları ve patolojileri kapsamıştır, ancak yüz ağrısında ameliyatın etkisini analiz etmek için semptomları yeterince birbirinden ayırmamıştır [1208-1217]. Fasiyal ağrı semptomları ve sinüzitte basınç ile ilgili çalışmalar, fasiyal ağrısı olan hastaların %56-77 kadarının ameliyattan sonra daha iyi olduklarını göstermiştir [1217, 1218] (Kanıt düzeyi IIb). Ancak bu çalışmalar, fasiyal ağrının tamamen geçmesinde çok güzel sonuçlar elde ettiklerini iddia etmemektedirler. Geçerliliği kanıtlanmış sonuç skorları olan bir çalışma, sinüzite bağlı fasiyal ağrısı olan hastalarda endoskopik sinüs cerrahisi sonrası fasiyal ağrı ve baş ağrısında iyileşme olduğunu göstermiştir [1219] (Kanıt düzeyi

III). Cerrahiye girişmeden önce rinosinüzit tanısının doğru olduğundan emin olmak önemlidir.

4.4.3.6. Yüz ağrısı ve nazal polipli KRS (NP'li KRS)

Kesin bir bakteriyel enfeksiyon kanıtı olan ya da olmayan KRS'ler sıklıkla ağrısızdır, ancak bir üst solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle bir akut alevlenme sırasında ya da barotravma tarafından indüklenme bunun dışındadır. NP'li KRS hastalarında, BT'de sinüslerde opasite olsa dahi, sinüs ostium obstrüksiyon ile birlikte bir akut alevlenme olmadan, nadiren yüz ağrısı olur [1192] (Kanıt düzeyi III).

4.4.3.7. Burun ve paranazal sinüslerin yüz ağrısına yol açan diğer hastalıkları

Her ne kadar tümörler nadiren yüz ağrısı ile kendini gösterse de sürekli, bilhassa diğer şüpheli semptomlar ve nörolojik bulgularla ilişkili progresif ağrı, klinisyeni uyarmalıdır. Tümör olasılığını dışlamak için eksiksiz bir muayene ve uygun görüntüleme şarttır.
Kraniyal sinirlerin proksimal parçalarını ve herhangi bir venöz sinüsün 1 cm uzağındaki durayı besleyen arteriyel ağacın gerilmesi baş ağrısını uyarır, ancak yüz ağrısına da sebep olabilir. Supratentoriyel damarlar ve dura, ağrıyı trigeminal sinirin oftalmik dalına sevkeder. İnfratentorial yapılar ağrıyı üst üç servikal sinir dermatomları ile birlikte glossofaringeal sinir ve vagusun dağılım alanlarına sevkeder. Menenjiyomlar, anjiyomlar ve intraserebral metastazlar gibi yer kaplayan lezyonlar trigeminal sinirin intraserebral yolu boyunca irritasyonu ile fasiyal ağrıyı uyarabilirler. Siringobulbi, sifiliz ve multipl skleroz fasiyal ağrıya sebep olabilecek daha nadir santral lezyonlardır. Artmış kafa içi basıncı, öksürme ve ıkınma ile kötüleşen, istemsiz kusma ile ilişkili, patlayıcı tarzda bir baş ağrısı oluşturur. Hastaların yaklaşık üçte birinde fundus papillödemi görülebilir. Posterior kraniyal fossa lezyonları oksipital ve üst boyun ağrısı yaparken, intrakraniyal basınç artışı ile birlikte olan supratentoriyal lezyonlar verteks veya frontal ve temporal bölge üstünde ağrı oluştururlar. Serebrovasküler olaylar benzer ağrıya sebep olabilir, ancak bu semptomlar sadece inmenin diğer kötü işaret ve semptomlarının çözüldüğü safhada ortaya çıkabilir. Bunlar bilhassa talamusun bir parçası infarkte olduğu zaman şiddetlidir.

Maksillanın karsinomu nadirdir. Hastalar ne yazık ki genellikle hastalığın sinüslerin sınırları dışına yayıldığı geç dönemde başvurur. Tek taraflı serosanjinöz nazal akıntı ve nazal obstrüksiyon, en sık görülen semptomdur. Daha nadir semptomlar infraorbital parestezi, gevşek dişler veya kötü oturan protezler, proptozis, yanak deformitesi, epifora, nazal obstrüksiyon veya epistaksistir. Ağrı genellikle geç bir özelliktir. Bazen adeno kistik karsinom trigeminal gangliyon veya dallarının dağılım alanında ağrı ile prezente olabilir.

4.4.4 Non-sinojenik fasiyal ağrı

4.4.4.1. Non-sinojenik fasiyal ağrı ana kategorileri üzerine genel yorumlar

Rinoloji kliniğine ağrı ile başvuran sadece 8 hastanın 1'inde ağrı rinosinüzit ile ilişkilidir [1076, 1289,1204] (Kanıt düzeyi III). Geriye kalan non-sinojenik ağrılı hastalarda migren veya bunun varyantları, gerilim tipi baş ağrısı/orta yüz segment ağrısı, trigeminal-otonomik sefaljiler, nöropatik ağrı veya diğer spesifik nörolojik rahatsızlıklar vardır. Klinik muayene ve tanısal testler nadiren tanı koymada yardımcıdır [nadir istisnalar multipl skleroz veya beyin sapı tümörleri için MRG ve küme baş ağrısında hipotalamik anormallikleri göstermesi açısından pozitron emisyon tomografi (PET)'dir]. Fasiyal ağrıda, tanı öncelikle hikâyeye ve daha önceki tedaviye yanıta dayalı olarak yapılmaktadır. Aşağıdaki kaba özellikler fasiyal ağrının ana çeşitlerinin sınıflandırılması için kullanılır:

4.4.4.2. Migren, trigeminal-otonomik sefaljiler, küme baş ağrısı, paroksismal hemikrania, SUNCT sendromu (kısa süren unilateral nöraljiform baş ağrısı ile konjonktival kızarıklık ve yaşarma)

Çeşitli tiplerdeki vasküler ağrılar nazal konjesyon ve rinore gibi otonomik rinolojik semptomlarla ilişkili olabilir ve hastaların pek çoğu bu semptomları rinosinüzit ile eş değer tuttuğundan, bu durum doğru bir tanıya ulaşmada kafa karışıklığına neden olur. Trigeminal otonomik

Tablo 4.4.4. Aurasız migrenin özellikleri [1194].

Aurasız migren	
A	B-D'yi karşılayan en az 5 atak
B	4-72 saat süren baş ağrısı (tedavi olmaksızın veya başarısız şekilde tedavi edilmiş)
C	Baş ağrısı aşağıdaki özelliklerin en az iki tanesini taşır: 1. Tek taraflı lokalizasyon 2. Pulsatil özellik 3. Orta derece veya ağır şiddet 4. Rutin fiziksel aktiviteyle (merdiven çıkma gibi) artmakta veya kaçınmaya yol açmakta.
D	Baş ağrısı sırasında aşağıdakilerden en az biri 1. Bulantı veya kusma 2. Fotofobi veya fonofobi
E	Diğer bozukluklarla ilişkili olmama
Auralı migren	
A	B'yi karşılayan en az iki atak
B	Bir alt form için B ve C kriterlerini karşılayan migren aurası (1.2.1-1.2.6 veya aurasız migren, genelde migren için haberci çocukluk periyodik sendromları, retinal migren, migren komplikasyonları, muhtemel migren).

semptomların prevalansı yaklaşık %27'dir (Kanıt düzeyi III). Fasiyal ağrının diğer sebepleri migrenin atipik formları [1221-1224], küme baş ağrısı, paroksismal hemikraniya ve atipik fasiyal ağrıdır.

IHS, [1194] migreni belirli ayırıcı özellikleri olan, 4-72 saat süren epizodik baş ağrısı olarak tanımlamıştır. Migrenin tanısal kriterleri Tablo 4.4.4'te gösterilmiştir. Bunlar sıklıkla, görsel fenomenler içeren bir auranın ardından gelen ve çoğunlukla prodromal dönemi olan zonklayıcı baş ağrısını içermektedir. Migren bazen yüzde izole olurken, bazı hastalarda periorbital bölgede ağrı hissedilir, yanak ve burun tek başına nadiren etkilenir [1225]. Ağrı tipik olarak tek taraflıdır, fakat bilateral de olabilir. Bulantı, kusma, fotofobi ve fonofobi sıklıkla ağrıya eşlik eder. Yüz bölgesini içeren migren prevalansı tüm migren popülasyonunun yaklaşık %9'udur ve nadiren yüzde izole olabilir [1226, 1227]. Yüz bölgesini içeren migreni olan hastalar diğer migren hastalarına oranla daha fazla trigemineotonomik semptomlar gösterirler [1226]. Hastalık 2 formda incelenir. Birinci tip, aurasız migren (önceleri yaygın migren olarak adlandırılan), migren hastalarının neredeyse %75'ini etkiler. Auralı migren sıklıkla bulantı, fotofobi ve fonofobinin eşlik ettiği, tipik olarak tek taraflı, şiddetli, pulsatil baş ağrısıyla karakterizedir. Semptomlar 4-72 saat sürer. Öncü belirtiler yoktur. İkinci tip, auralı migren (önceleri klasik migren olarak adlandırılan), migren hastalarının %25'ini etkiler. Ataklar görsel bozukluklar ve uyuşma gibi nörolojik semptomları takip eder. Kadınlarda 3 kat daha fazla görülür ve sıklıkla aile öyküsü mevcuttur. Stresin çözülmesi, diyet, premenstrüel dönem ve barometrik basınç, atakları indükleyebilir. Bu sınıflama sistemi konservatiftir ve migreni olan hastaların birçoğunun bu kriterlerin dışında kaldığı fark edilmiştir [1228]. Bu nedenle, tanısal kriterlerin spesifisitesi yüksek fakat sensitivitesi düşüktür. Küme tipi baş ağrısı ve paroksismal hemikrania gibi diğer durumlar migren benzeri özellikler içerir. Bununla birlikte, bunlar ayrı ayrı kategorize edilmelerine olanak sağlayan birbirine bağlı semptom grupları içerirler. Fakat fasiyal ağrısı olan birçok hasta hiçbir tanısal kritere tam olarak uymaz. Bazıları bulantı, aura ya da yüzde "flushing" gibi migren benzeri özelliklere sahiptir. Migrenin sebebi hakkında öne sürülen teoriler primer olarak vasküler ya da nöral mekanizmalar arasında gidip gelmektedir. Griggs ve Nutt, migrenin, voltaj bağımlı kanalların bozukluğunu içeren ve kanalopatiler olarak bilinen hastalık spektrumunun bir parçası olabileceğini ileri sürmüşlerdir [1228]. Migrenin genetik komponenti, Ca2+ kanallarını etkileyen ailesel hemiplejik migren genlerinin belirlenmesiyle açıklanabilir [1229].
Son yıllarda, migren ve küme tipi baş ağrısı gibi primer baş ağrısı sendromlarının nöro-görüntülenmesi, bunların nöroanatomik ve fizyolojik temelleri hakkında bilgi vermektedir. PET ve manyetik rezonans anjiyografi (MRA) ile fonksiyonel görüntüleme, küme tipi baş ağrılarında [1231,1232], orta beyin, pons [1230] ve hipotalamik gri cevherde aktivasyon göstermiştir. Goadsby ve ark., kalsiyum gen ilişkili peptid gibi vazoaktif peptidler nedeni ile kraniyal dolaşımın trigeminal inervasyonunda aktivasyon olduğunu ileri sürmüşlerdir [1233-1235].

Orta beyin endojen antinosiseptif sistemindeki (periakuaduktal gri ve dorsal rafe nükleus ve serebral kan akımının nöral kontrolü) primer bir disfonksiyon sorumlu gibi görünmektedir [1236]. Nörogörüntüleme ile migrenin sadece vasküler olduğuna dair önceki teorilerden uzaklaşılmıştır ve artık migrenin nörovasküler bir baş ağrısı olduğu ve trigeminal aktivasyona sekonder oluştuğu ileri sürülmektedir.

Migrende vasküler faktörler baskınken, gerilim tipi ağrılarda miyofasiyal nosisepsiyon baskın gibi görünmektedir fakat büyük bir örtüşme de mevcuttur. Olesen ve ark.nın yaptığı öncü bir çalışma, nörovasküler mekanizmaları öne sürmekte [1237] ve bu gerilim tipi baş ağrısı olan hastaların yaklaşık %50'sinde aynı zamanda migren görülmesiyle de desteklenmektedir. Yazarlar perikraniyal miyofasiyal aferentlerin, sefalik arterlerden gelen periferik nosiseptörlerin aktivasyonunun ve santral sinir sisteminde kalitatif değişikliklerle birlikte trigeminal sinirin kaudal çekirdeğindeki birleşmenin etkilerini bir araya getiren vasküler- supraspinal- miyojenik bir model öne sürmüşlerdir. Son zamanlarda yapılan bir çalışma, fonksiyonel MRG'de allodini (ağrısız bir uyaranın ağrılı hissedilmesi, hiperestezi) ile birlikteki migren ataklarında, talamustaki kan oksijen seviyelerinde bir artış göstermiştir [1238].

Migrenin tedavisi hastaya bilgi verilmesi, ağrıyı şiddetlendirici faktörlerin belirlenip bunlardan kaçınılmasıyla başlar. Her ne kadar bu iddiayı destekleyecek herhangi bir objektif veri olmasa da; düzenli

Tablo 4.4.3. Akut migren atakları için tedavi seçenekleri.

Akut migren atakları için tedavi seçenekleri
Triptanlar (ör. sumatriptan, naratriptan, rizatriptan, zolmatriptan)
Ergotamin ya da dihidroergotamin
Aspirin, parasetamol, kodein fosfat, ibuprofen, naproksen, metaklopramid ile birlikte veya değil
Önleyici tedavi için tedavi seçenekleri
Pizotifen (kilo alımı sık görülen bir yan etkidir ve kabul edilebilirliğini azaltır)
Propranolol
Amitriptilin
Sodyum valproat

uyku, egzersiz ve ağrıyı şiddetlendiren faktörlerden uzak bir diyet birçok hastaya yardımcı olmaktadır. Ağrının sıklığına ilişkin bir günlük tutulmalı, ağrının şiddeti ve sebep olduğu rahatsızlığa dayalı bir şiddet değerlendirmesi yapılmalıdır. Farmakolojik tedavi, akut ataklara müdahale ve önleyici tedaviden oluşur. Güncel literatür, eğer semptomlar ayda üç kereden fazla olup 48 saatten uzun sürüyorsa ve uzun süreli aura mevcutsa ya da akut semptomları azaltmak mümkün olmuyorsa, önleyici tedavinin düşünülmesi gerektiğini desteklemektedir [1239-1241] (Kanıt düzeyi III). İlaç tedavisi ilgili seçenekler Tablo 4.4.3'te gösterilmiştir.

Akut anti-migren tedavisinin başarı şansı, eğer atağın başında erken başlanırsa daha yüksektir ve profilaktik anti-migren tedaviye, faydalı etkilerinin oluşması için 6 haftaya kadar devam edilmesi gerekebilir. Tedavi nonspesifik ve spesifik olarak ikiye ayrılabilir. İlk basamak parasetamol, kodein ve aspirin gibi analjezikler ya da non-streoid antiinflamatuar ilaçlardan oluşur. Eşlik eden bulantı ya da kusma mevcutsa antiemetik bir ilaç eklenebilir. Eğer baş ağrıları şiddetliyse spesifik antimigren ilaçları kullanılabilir. Bunlar triptanları kapsar. Ergotaminin aşırı kullanımı ciddi baş ağrılarına neden olabileceğinden, dikkatli reçete edilmelidir. 5HT1B/D agonistleri ya da triptanların erken verildikleri sürece, baş ağrısı başladıktan sonra etkili oldukları gösterilmiştir [1242] (Kanıt düzeyi Ib). Bunlar kan damarlarını daraltıp nörojenik inflamasyonu ve nöropeptit salınımını nörojenik bir etki mekanizmasıyla bloke ederler. Triptanlar, iskemik kalp hastalığı, miyokardiyal infarktüs öyküsü, kontrolsüz hipertansiyon ya da serebrovasküler hastalığı olan olgularda dikkatli reçete edilmelidir. Pizotifen, migren profilaksisinde oldukça etkili olan bir 5-hidroksitriptamin antagonistidir fakat kilo alımı ve uyku hali gibi yan etkileri vardır [1243] (Kanıt düzeyi Ib). Bir beta reseptör antagonisti olan propranololün aynı zamanda 5-HT2 etkileri mevcuttur [1243] (Kanıt düzeyi Ib). Astımı olan hastalara beta-bloker verilmemelidir. Topiramat migren tedavisinde ikinci basamak ilaç olarak sodyum valproata tercih edilmektedir [1244] (Kanıt düzeyi Ib).

4.4.4.3. Küme tipi baş ağrısı

Küme tipi baş ağrıları şiddetli olup, nadir görülen primer nörovasküler baş ağrıları olarak tanımlanmaktadır. Tipik olarak, hastayı uykudan uyandıran, retroorbital ya da orbitanın medialinde yerleşimi olan, 1 saate kadar sürebilen, tam olarak tek taraflı, şiddetli rekürren baş ağrısı ataklarıyla karakterizedir. Ayrıca ağrıya; rinore, lakrimasyon, terleme bozukluğu gibi ipsilaretal parasempatik bulgular ve miyozis, ptozis gibi sempatik bulguları içeren ipsilateral otonomik disfonksiyonlar eşlik eder [1245]. En çok göze çarpan özellik periyodisitedir; bu sirkadiyen veya yıllık 6-10 hafta süren klinik aktif ya da inaktif evreler halindedir, bunlar birbirinden klinik remisyonlarla ayrılırlar ve hastalar ataklar arasında en az 2 hafta süreyle tamamen ağrısız olurlar. Hastaların yaklaşık %15-20'si belirgin remisyonların olmadığı kronik küme tipi baş ağrısından şikâyet etmektedirler. Tedavi; verapamil, gabapentin, pizotifen gibi profilaktik ilaçlar ve sumatriptan enjeksiyonları ve oksijen tedavisini içerir [1246] (Kanıt düzeyi IIb).

4.4.4.4. Paroksismal hemikrania

Paroksismal hemikrania (PH), genellikle oküler ve frontotemporal bölgede olan kısa süreli (2-45 dakika) sık ataklarla gelen (günde 5'ten fazla) tek taraflı dayanılmaz şiddette ağrı olarak tanımlanır. Tanım gereği, nazal konjesyon (%42), rinore (%36), lakrimasyon (%62), konjonktival kızarıklık (%36) veya nadiren pitozis, göz kapağı ödemi, kalp hızı değişiklikleri (bradikardi, taşikardi ve ekstrasistoller), artmış bölgesel terleme, salivasyon ve yüzde "flushing" gibi otonomik semptomlardan en az birinin olması gerekmektedir [1247, 1248]. Ataklar genellikle semptomatik tarafta daha baskın olmasına rağmen bilateral de olabilir. Bu belirtiler her seferinde 5-45 dakika arasında sürer ve gün içerisinde 7-22 kere tekrarlayabilir. Remisyon 3 ay ile 3 yıl arasında değişir. Bu ağrılar nadiren kronik forma dönüşebilir. Kronik PH'nin epizodik PH'ye oranı 4:1 olarak belirtilmektedir [1249]. PH'nin ortalama başlangıç yaşı genellikle 30-40 arasındadır, fakat spektrum 6-81 yaş arasında değişir. Epizodik form daha erken yaşlarda başlama eğilimindedir [1250].

Hastalığın indometazine tam ya da hızlı yanıtının, PH'yi küme tipi baş ağrısından ayırdığı söylenmektedir [1251] (Kanıt düzeyi III). Bununla birlikte, son zamanlarda bu "kesin" yanıtın kriterlere dâhil edilmesi sorgulanmaktadır [1252-1254] (Kanıt düzeyi IV). PH hastalarının büyük kısmı indometazine 24 saat içinde yanıt verirler. Eğer bu süre içinde yanıt oluşmazsa, 3 gün sonra günlük dozun 75 mg'a çıkarılması ve takip eden 3 gün de günlük 150 mg uygulanması gerekmektedir [1255]. Antonaci ve ark.nın yaptığı başka bir çalışmada, "Indotest" yapılması önerilmektedir: 50 mg indometazinin intramusküler enjeksiyonu sonrası yanıt, PH, hemikrania kontinua (HC) ve birbiriyle karışabilecek diğer baş ağrısı sendromlarını ayırt etmek için monitörize edilmektedir [1256]. Yazarlar, ayrıca bu testin, indometazin verilmesiyle klinik yanıt arasındaki sürenin saptanması ile tek taraflı baş ağrılarının klinik değerlendirmesinde faydalı olduğuna dikkat çekmişlerdir.
Sürekli yüksek dozlara ihtiyaç olması altta yatan kötü bir patolojiyi işaret edebilir [1257]. İndometazinin fayda sağlamadığı olgularda, kalsiyum kanal blokerleri [1253, 1258], naproksen, karbamezapin [1259] ve sumatriptan [1260] önerilebilir (Kanıt düzeyi IV). PH ve küme tipi baş ağrısının temel özellikleri Tablo 4.4.1'de listelenmiştir.

Tablo 4.4.1. Küme tipi baş ağrısını paroksismal hemikraniadan ayırmak için göze çarpan özellikler.

Parametreler	Küme tipi baş ağrısı	Paroksismal hemikrania
Kadınlarda başlangıç yaşı	25-50 /5:1	30-40/1:2
Erkeklerde başlangıç yaşı	25-50 /5:1	30-40/1:2
Lateralite	Unilateral	Unilateral
Taraf değişikliği	Bazen	Nadiren
Süre	15 dak - 2 saat	2-45 dak
Yerleşim	Oküler, frontotemporal ve fasiyal	Oküler, frontotemporal ve fasiyal
Olguyu uykudan uyandırır	+	+
Uyandırma zamanı	Gece (%50)	Gece (%30)
Atak sıklığı	Günde 1 kez, birkaç gün sonra	5/gün
Remisyon	Günler-haftalar boyunca	Nadir
Otonomik (lakrimasyon, nazal konjesyon, fasiyal "flushing", gözde kızarıklık)	+	+
Narkotik olmayan analjezikler	Faydası az	Faydası az
Profilaktik yanıt	Ara sıra indometazin Pizotifen yardım eder	İndometazin iyi Kalsiyum kanal blokerleri az yardım eder

4.4.4.5. Hemikrania kontinua

Kronik oparoksismal hemikrania ve hemikrania kontinua (HC), indometazine mutlak yanıtla karakterize, kesinlikle tek taraflı olan iki baş ağrısı sendromudur. İlk olarak Sjaastad ve Spiering tarafından tanımlanan HC, yön değiştirmeyen, fakat sürekli fluktuasyonları olan, indometazinle ağrının tamamen rahatladığı, etkilenen tarafta konjonktival kızarıklık, lakrimasyon ve fotofobi gibi otonomik özelliklerle ilişkili alevlenmeleri olabilen, orta derecede şiddetli tek taraflı baş ağrısıdır [1261-1262] (Kanıt düzeyi IV).

Konjonktival kızarıklık ve gözde yaşarma ile birlikte kısa süreli nöraljiform ağrı (SUNCT), en nadir idiyopatik baş ağrısı sendromlarından biridir. Konjonktival kızarıklık ve gözde yaşarmanın en belirgin özellikler olduğu, periorbital bölgede otonomik semptomlarla ilişkili, özellikle orbital ya da trigeminal ağrıyla kendini gösteren bir primer baş ağrısı formudur. Ataklar 15-60 saniye arasında sürer ve saatte 5-30 kere tekrarlar. Bu ataklar çiğneme hareketleriyle ve turunçgiller gibi bazı besinlerin alınmasıyla başlayabilir. Tedavisi zordur; lamotrigin, karbamezapin veya topiramat kullanılır [1263] (Kanıt düzeyi IV).

4.4.4.6. İndometazine yanıt veren baş ağrıları (epizodik ve kronik paroksismal hemikrania, remisyonu olan ve olmayan hemikrania kontinua, benign öksürük baş ağrısı, benign egzersiz baş ağrısı, keskin kısa süreli baş ağrısı sendromu)

İndometazine yanıt veren baş ağrıları; günde iki kere 25 mg ya da günde 3 kere 75 mg'a kadar olan dozlara yanıt veren, genellikle efektif dozun başlangıcından itibaren 72 saatten önce etkili olan ağrılar olarak tanımlanır. Bu nadir sendromlar epizodik ve kronik PH (KPH), remisyonu olan ve olmayan HC, benign öksürük baş ağrısı, benign egzersiz baş ağrısı ve keskin kısa süreli baş ağrısı sendromu içerir. Bu baş ağrılarının çoğu efor, öksürük, boynun fleksiyonu ya da ekstansiyonu gibi fiziksel uyarılarla tetiklenir [1263]. İndometazinin bu ağrılarda nasıl etkili olduğu net değildir. Son zamanlarda, indometazinin serebral kan akımını azalttığı [1264], böylece KPH ataklarındaki ağrının kaynağı olabilecek plebotik kavernöz sinüs yükünü düşürdüğü [1265] ve bunun serebral permeabilite [1265] ve serebrospinal basınçta [1266] azalmaya neden olduğu düşünülmektedir. İndometazinin bu damarlar üzerindeki antiinflamatuar etkisinin de KPH'deki ağrının durdurulmasında rolü olabilir [1259] (Kanıt düzeyi IV).

4.4.4.7. Persistan idiyopatik fasiyal ağrı

Bu durum, duyusal ya da fiziksel bulgularla ilişkisi olmayan persistan tek taraflı fasiyal ağrı olarak tanımlanır. Bir çalışma, voksele dayalı morfometri ile, yüzü temsil eden bölgelere projekte olan motor ve duyusal alanlar gibi sol anterior singulat gyrus ve sol temporoinsular bölge gri cevherinde azalma göstermiştir [1267] (Kanıt düzeyi IV).

4.4.4.8. Kronik oro-fasiyal ağrı

Hastaların az bir kısmı kronik ağrıyla yaşamaya devam eder ve prospektif bir çalışma; anksiyete, depresyon, somatik semptomlar gibi psikolojik faktörlerin kronik ağrının belirteçleri olduğu hipotezini desteklemektedir [1268]. Klinik bir psikolog tarafından desteklenen multidisipliner bir fasiyal ağrı kliniği, bu hastaları tedavi etmede çok faydalıdır çünkü bu hastaların çözüm aramak için dolaşmalarını durdurmakla kalmaz, aynı zamanda hiçbir tedavi stratejisinin göz ardı edilmediğini kontrol etmeye yardımcı olur ve daha sonra başa çıkma mekanizmaları yerli yerine konabilir. Konunun kanıta dayalı incelemelerinde, kapsamlı ağrı programlarının hem terapötik olarak etkili olduğu hem de maliyet-etkin olduğu gösterilmiştir [1269]. Akılcı davranışsal terapi yoluyla fonksiyonel restorasyon, sebebi ne olursa olsun kronik ağrı hastalarının rehabilitasyonunda merkezi role sahiptir. Psikolojik terapiler kronik ağrısı olan çocuklar ve ergenlerde aynı şekilde faydalıdır [1270] (Kanıt düzeyi Ib).

4.4.4.9. "Sinüs baş ağrısı"

Rinosinüzite bağlı baş ağrıları çok nadirdir ve akut frontal sinüziti ve sfenoditi olan hastaların küçük bir kısmına sınırlıdır. Bazen oksipital komponenti de olan simetrik frontal ya da temporal baş ağrısı olan insanların büyük bir kısmında gerilim tipi baş ağrısı görülür. Tek taraflı epizodik baş ağrıları sıklıkla vasküler kaynaklıdır. Rinosinüzitin migreni tetikleyebileceği fikri, tüm semptom kompleksi vasküler olduğu için yanlıştır ve nazal mukozanın vazodilatasyonu nedeniyle oluşan eş zamanlı nazal konjesyon bazen vasküler olayın bir parçası olabilir. Nazal endoskopi kullanımı ve paranazal sinüs görüntülemesi, bu hastaların vasküler olaylardan muzdarip olduğu konusundaki düşüncemizi desteklemektedir.

Hekim tarafından ya da hasta tarafından tanı konulan sinüs baş ağrılarının %90'ından fazlası IHS migren kriterlerini karşılamakta fakat %61'i antibiyotik reçetesi almaktadır [1271]. Sinüs baş ağrısı çektiğine inanan 100 hastada yapılan bir çalışmada, hastaların %52'sinde migren, %11'inde fazla ilaç kullanımıyla ilişkili kronik migren, %23'ünde muhtemel migren, %1'inde küme tipi baş ağrısı, %1'inde HC, %3'ünde rinosinüzite sekonder ağrı ve %9'unda da sınıflanamayan ağrılar bulunmuştur [1272]. Baş ağrısıyla birlikte, migren olgularının %76'sında trigeminal sinirin 2. dalının dağılımında (unilateral ya da bilateral) ağrı, %62'sinde bilateral alın ve maksiller bölgede ağrı raporlanmıştır ve en çok görülen ilişkili özellik %56'sında nazal konjesyon ve %25'inde rinoredir [1272]. Baş ağrısı olan 1000 hastada yapılan başka bir çalışmada, tanısal nedenler migren, trigeminal otonomik sefaljiler, kraniyal nöraljiler, travma ve ilaçlardır fakat sinüzit çok nadirdir [1273]. Başka bir çalışmada; üçüncü basamak bir merkeze başvuran migren hastalarının %46'sında atak sırasında trigeminal-otonomik refleks nedeniyle tek taraflı nazal konjesyon, rinore ya da oküler lakrimasyon, kızarıklık ya da ödem görülmüştür [1222]. Diğer bir çalışmada, hasta tarafından beyan edilmiş sinüs baş ağrısı olan olguların %82'sinde triptanlarla ampirik tedaviye belirgin yanıt izlenmiştir [1223] (Kanıt düzeyi IIb). Cady ve Schreiber'a göre "Baş ağrısının yaygın sebebi olarak sinüs hastalığının görülmesi Amerikan toplumunda aşılanmış bir düşüncedir, fakat bu konuyu destekleyecek çok az kanıt mevcuttur" [1274]. Yazarlar hasta tarafından beyan edilen ya da hekim tarafından tanı konulan sinüs baş ağrısı olan katılımcıların neredeyse %90'ının migren tipi baş ağrısı için IHS kriterlerini karşıladığını ve triptanlara yanıt verdiğini rapor etmişlerdir. Migrenöz epizod sırasında rinoreyle birlikte nazal mukozada konjesyon ve eritem olduğunu ve subkütan sumatriptan sonrası hem semptomlarda hem de endoskopik bulgularda iyileşme olduğunu göstermişlerdir. Diğerleri, migrenin sıklıkla yüz bölgesini etkilediğini ve özellikle semptomlar 72 saat kadar sürebileceğinden ve burundaki vasküler değişiklikler konkalarda vazodilatasyon yoluyla nazal obstrüksiyon yaratabileceğinden, bu olguların rinosinüzit olarak yanlış yorumlanabileceğini göstermişlerdir [1223, 1275]. Disiplinler arası bir konsensus grubu yakın zamanda, "Sinüs baş ağrılarının büyük kısmının aslında migren olarak sınıflanabileceğini" ve "gereksiz tanısal çalışmaların, cerrahi girişimlerin ve medikal tedavilerin sinüs baş ağrısının yanlış tanısından kaynaklandığını" kabul etmişlerdir [1276] (Tablo 4.4.2).

Tablo 4.4.2. "Sinüs baş ağrısı" olarak adlandırılan, rinosinüzite bağlanan baş ağrısı. Tanısal kriterler [1194]'te Bölüm 11.5.

A	Frontal baş ağrısı, yüz, kulaklar veya dişlerde bir ya da daha fazla bölgede ağrı ile birliktedir ve C ve D kriterlerini de karşılar.
B	Akut ya da kronik rinosinüzit üzerine binmiş akut rinosinüzitin klinik, nazal endoskopik, BT ve/veya MRG ve/veya laboratuvar kanıtları.
C	Baş ağrısında aşağıdaki özelliklerden en az ikisi var: Rinosinüzitin başlangıcıyla ya da akut alevlenmesiyle aynı anda gelişen baş ağrısı ve yüz ağrısı.
D	Baş ağrısı ve/veya yüz ağrısı akut ya da kronik rinosinüzit üzerine binmiş akut rinosinüzitin remisyonu ya da başarılı tedavisinden sonra 7 gün içinde çözülür.
Notlar:	
1	Klinik kanıtlar nazal kavitede pürülan sekresyon, nazal obstrüksiyon, hipozmi/anozmi ve/veya ateşi kapsayabilir.
2	Kronik sinüzit akut forma dönüşmedikçe baş ağrısı ya da fasiyal ağrının sebebi olarak kabul edilmez.

Baş ağrısı yaptığı düşünülen diğer durumların, yeterli derecede baş ağrısı sebebi olarak geçerliliği gösterilmemiştir. Bunlar; nazal septum deviasyonu, konka hipertrofisi, sinüs membran atrofisi ve mukozal kontağı kapsar

4.4.4.10. Gerilim tipi baş ağrısı

İnsanların %70-80'i her yıl, %50'si ayda en az bir kere, %15'i haftada bir kere ve %5'i her gün baş ağrısı yaşamaktadır [1277, 1278]. Ağrının temel özelliği nazionun hemen üzerine küçük bir alana sınırlı olabilen ya da tüm alına yayılan simetrik basınç hissidir. Sıklıkla oksipital bir komponent mevcuttur. Genellikle ağrıyı alevlendiren ya da rahatlatan faktörler olmamakla birlikte, hastanın öne eğilmesi bazen ağrının şiddetlenmesine neden olabilir, ki bu semptom genellikle hastanın rinosinüziti olduğu şeklinde yanlış yorumlanır. Ağrının olduğu bölgedeki yumuşak dokuda sıklıkla hiperestezi mevcuttur. Hastalar çok az fayda gördüklerini ifade etseler de ağrıları için analjezik alırlar. Analjeziğe bağımlı baş ağrısı tabloyu daha da karıştırır. Analjeziklerin birkaç hafta boyunca bırakılması bu grup hastalarda tek başına yeterli olabilir, fakat baş ağrısı için yeni bir tedavi başlamadan nadiren tolere edilir; yine de bir seçenektir. Baş ağrısı prevalansı ikinci dekadda keskin bir artış izleyip, 40-50 yaşlara kadar aynı düzeylerde devam etmekte, daha sonra

ise azalmaktadır. Kopenhag Grubu [1279, 1280], gerilim tipi baş ağrısı ile ilgili, supraspinal inhibisyonu azaltabilecek psikolojik ya da nörolojik faktörlerle birlikte, periferik bir yaralanma, cerrahi ya da inflamasyon nedeniyle uzamış nosiseptif etmenler nedeniyle trigeminal nükleusun santral sensitizasyonunun gerilim tipi baş ağrısının oluşumuna katılabileceğini kabul etmiştir. Bu kavram daha geniş bir perspektif sunar ve daha kapsamlı bir yorumlama yöntemidir. Etkisini değerlendirmeden önce amitriptilin 6 hafta süreyle verilmeli, eğer fayda sağlıyorsa 6 ay boyunca devam edilmelidir [1281, 1282] (Kanıt düzeyi Ib). Başlangıç dozu 10 mg'dır ve 6 haftadan sonra ağrı kontrol altına alınamazsa 20 mg'a çıkarılabilir (nadiren 50 mg'a ihtiyaç duyulur). Hastalar bu düşük dozda bile sedatif etkilere karşı uyarılmalı, fakat ilk beş günden sonra genellikle tolerans geliştiği söylenerek rahatlatılmalıdırlar. Kendi pratiğimizde hastalara, amitiriptilinin depresyon gibi diğer durumlarda da daha yüksek dozlarda kullanılabildiği fakat bu amaçla verilmediği, etkisinin analjezik özellikleriyle ilişkili olmadığı, bunun çok daha hızlı etki göstereceği ve normal olarak 75 mg gerektiği konusunda bilgi vermekteyiz. Depresyonda kullanılan dozun gerilim tipi baş ağrısında kullanılandan en az 7 kat daha fazla olduğu ve diğer antidepresanların bu hastalıkta fayda sağlamadığı bilgisi, hastalar için genellikle güven verici olmaktadır.

4.4.4.11. Orta yüz segment ağrısı

Son 10 yıldır fasiyal ağrı üzerine yapılan çalışmalar, fasiyal nevraljisi olan belirli bir hasta grubunun orta yüzü etkilemesi hariç, gerilim tipi baş ağrısının tüm karakteristik özelliklerini taşıdığını göstermektedir [1283] . Orta yüz segment ağrısını oluşturan kriterler şunlardır:

- Simetrik bir gerginlik ya da basınç hissi. Bazı hastaların nazal hava yolu obstrüksiyonları olmadığı halde burun tıkanıklığı hissettiklerini ifade ederler.
- Nazion bölgesini, burun köprüsünün altını, burnun yan taraflarını, periorbital, retroorbital bölgeyi ya da yanakları tutar. Sıklıkla gerilim tipi baş ağrısı semptomları da eşlik eder.
- Etkilenen bölgedeki yumuşak doku ya da ciltte hiperestezi olabilir. Nazal endoskopi normaldir.
- Paranazal sinüs BT normaldir (Asemptomatik hastaların üçte birinde tomografide rastlantısal mukozal değişiklikler olduğuna dikkat etmek gerekir).
- Ağrıyla ilişkili alevlendirici ya da hafifletici faktörler yoktur.
- Nazal semptomlar yoktur (birçok popülasyonun yaklaşık %20'sinde aralıklı ya da persistan allerjik rinit olduğuna ve rastlantısal olarak bu durumla birlikte görülebileceğine dikkat edilmelidir).

Bu tip ağrının etiyolojisi kesin olarak bilinmemektedir, fakat Olesen'in miyofasiyal aferentler, periferik nosiseptörlerin aktivasyonu ve bunların trigeminal sinirin kaudal nükleusunda birleşmesi ile birlikte santral sinir sisteminde kalitatif değişiklikleri içeren teorisi, en iyi modellerden birini sağlamaktadır [1237]. Psikolojik stres ve duygusal bozukluklar nedeniyle supraspinal uyarılardan kaynaklanan santral inhibisyonunun baskılanması da rol oynuyor olabilir. Bu hastaların büyük bir kısmı, diğer açılardan düşünüldüğünde sağlıklı bireyler olsalar da normal popülasyonda olduğundan daha fazla miyofasiyal ağrı, irritabl bağırsak sendromu ve yorgunluk yaşarlar.

Bu hastalığı olan olguların çoğu düşük doz amitriptiline yanıt verir fakat işe yaramadan önce genellikle 6 haftaya kadar geceleri 10 mg, bazen 20 mg'a ihtiyaç duyarlar [1076] (Kanıt düzeyi III). Amitriptiline kesintisiz 6 ay devam edilmelidir ve hastaların %20'sinde ilacı bıraktıktan sonra semptomlar geri döner ve ağrı tekrarlarsa, ilaca yeniden başlamak gerekir. Diğer antidepresanlar etkili değildir ve bu, yine gerilim tipi baş ağrısına benzerdir. Amitriptilin başarılı olmazsa, gabapentin ya da pregabalin fayda sağlayabilir.

4.4.4.12. Analjezik bağımlı baş ağrısı

Bu durum çok sıklıkla fark edilmez ve yanlış tedavi edilir. Daha önce de belirtildiği gibi, gerilim tipi ve orta yüz segment ağrısı olan hastalar çok az fayda görmelerine rağmen fazla miktarda analjezik alırlar. Benzer şekilde migren hastaları da aşırı miktarda analjezik kullanımı kısır döngüsüne girerler. İlaçla indüklenen baş ağrısı genellikle künt, difüz ve bant şeklinde tariflenir ve genellikle sabahları erken saatlerde başlar. Orijinal baş ağrısı (migren ya da gerilim tipi) sıklıkla uzun yıllardır mevcuttur ve düzenli ilaç alımı hastalar hekime başvurmadan birkaç yıl önce başlamıştır. Hastalar haftada ortalama 30 ya da daha fazla sayıda, birçok farklı maddeyi içeren tabletler alırlar. En sık kullanılan ilaçlar kafein, ergot alkoloidleri, parasetamol ve pirazolon türevleridir. Hastaların semptomlarının düzelmesi birkaç hafta aldığından, ilacın bırakılması problemlidir. Bununla birlikte; hastaların üçte ikisinde kronik baş ağrıları kaybolur ya da %50'den fazla oranda azalır. Başarılı tedavi için pozitif prediktörler primer baş ağrısı olarak migren, 10 yıldan daha az zamandır var olan kronik baş ağrısı ve düzenli ergotamin kullanımıdır. Tedaviye daha fazla tablet eklemeden önce, bunun hastanın problemi olabileceğini göz önünde bulundurmaya değer!

4.4.5. Cerrahi ağrıyı nasıl etkileyebilir

Yanlışlıkla sinüs kaynaklı olmayan ağrılar için cerrahi uygulanan hastaların bir kısmı semptomlarında geçici rahatlama yaşamalarına rağmen, ağrıların birkaç hafta ya da en geç 9 ay içinde kesin olarak geri dönmesi ilginçtir. Ağrılarda geçici ya da kısmi azalma olmasının sebebinin kognitif uyumsuzluk ya da kısa dönemde spontan aktivasyon için eşikte değişime neden olan trigeminal nükleusa giden aferent liflerdeki cerrahi travma olduğu varsayılmıştır. Hastaların yaklaşık üçte birinde cerrahi ağrıyı belirgin bir

şekilde etkilemezken, üçte birinde ise ağrı daha da kötüye gider [1284]. Cerrahi sonrası ağrıları kötüleşen hastalarda ağrıya yanma hissi gibi hoş olmayan nitelikler eklenebilir. KRS'nin tanısal kriterleri değişebilir, fakat birçok çalışma 3 aydan uzun süreli üçten fazla nazal semptomdan bahsetmektedir [490]. Diğer majör nazal semptom ve bulguların yokluğunda fasiyal ağrı ya da basıncın "kendi başına rinosinüzit öyküsü için anlamlı olmadığına" dikkat etmek önemlidir [1205]. Tıkalı bir sinüsteki vakumun sürekli ağrıya sebep olabileceği konusundaki deliller yetersizdir. Rinosinüzitin diğer semptom ve bulgularının olduğu hastalardaki geçici fasiyal ağrı uçma, dalma ya da kayak sırasındaki akut basınç değişiklikleriyle birlikte ortaya çıkabilir, fakat bu durum saatler içinde çevre dokulardaki damarların perfüzyonuyla sinüs içerisindeki basınç eşitlendiğinde düzelir. Herhangi bir basınç değişikliği sırasında bu intermitan ağrıları tekrar tekrar yaşayan hastalar, ostiumları açmak üzere yapılacak cerrahiden fayda görürler. Sinüs ostiumlarının kalıcı tıkanıklığı nadiren ağrıya neden olur, örneğin; bloke olmuş bir sinüsün sebep olduğu sessiz sinüs sendromu, içeriğinin rezorpsiyonu ve orbital tabanın maksiller sinüs içine prolapsusuyla ağrıya neden olmaz [1285]. Birkaç kişi tarafından, endoskopik sinüs cerrahisi (ESC), sinüs hastalığı veya anatomik varyasyonların endoskopik ya da BT ile gösterilmiş kanıtı olmadan fasiyal ağrı için önerilmiştir. Cook ve ark., sinüs patolojisinin BT ile gösterilmediği, rinosinüzit epizodlarından bağımsız fasiyal ağrısı olan hastalarda ESC'yi desteklemektedirler[1286]. Serilerinde, cerrahi uygulanan 18 hastanın 12'si ağrılarının şiddetinde belirgin bir azalma yaşamışlar yine de "hastaların hiçbirinde semptomlarda tamamen eliminasyon başarılamamıştır". Bunlarda ostiomeatal obstrüksiyona dair kanıtlar yoktur. Eğer ağrıların sebebi ostiumların obstrüksiyonu olsaydı, cerrahinin ağrı semptomlarını tedavi etmesi beklenirdi. Çoğu hastada devam eden ağrı görüldüğüne göre, durum böyle değildir. Benzer şekilde, Parsons ve ark.nın retrospektif bir çalışmalarında, baş ağrısı olan 34 hastanın kontakt noktaları ortadan kaldırılmış ve %91'inde ağrının şiddetinde, %84'ünde ağrının sıklığında azalma olmuş, fakat %65'inde semptomlar devam etmiştir [1287]. Ağrılarında geçici ya da kısmi azalma için muhtemel bir açıklama ya kognitif uyumsuzluğun etkisi ya da trigeminal nükleusa giden afarent liflerdeki cerrahi travmanın etkisi olabilir; bu cerrahi travma, orta yüz segmet ağrısı olan hastalara cerrahi uygulandığında da olduğu gibi, nükleusun spontan akivite için eşiğini haftalarca değiştirebilir [1174].

4.4.5.1. Cerrahi sonrası ağrı/nöropatik ağrı

Nöropatik ağrı, somatoduyusal sistemi etkileyen bir lezyon ya da hastalığın direkt etkisi olarak ortaya çıkar [1288]. Nöropatik ağrı sıklıkla spontandır ya da ağrısız bir uyarana anormal yanıt olarak ortaya çıkabilir. Ağrı çoğunlukla derin, yanıcı kemirici tarzda, nadiren saplanıcı ya da elektrik şoku gibidir. Göreceli olarak minör bir yaralanma ya da cerrahi işlem sonrası başlayabilir. Etkilenen bölgede değişik bir duyu algısı olabilir. Acquadro ve ark., operasyon öncesi ağrısı olup ESC uygulanan hastaların %7'sinde yeni ağrı geliştiğini ve %2'sinde fasiyal ağrının daha da kötüleştiğini, fakat operasyon öncesi ağrıları olmayanların hiçbirinde yeni ağrı gelişmediğini göstermişlerdir [1289]. Gerçekten de bugüne kadar, ameliyat öncesi ağrısız olan hastalarda ESC sonrası ağrı gelişimi sadece birkaç vakada gösterilmiştir, ancak bu gereğinden az rapor edilmiş olabilir [1174, 1284]. Bu gerçek, özellikle uzun zamandır Caldwell-Luc operasyonunun yeni fasiyal ağrıya neden olduğu bilindiği için, şaşırtıcıdır. Bir çalışma, bu komplikasyonun infraorbital sinire direkt travma sonucu olabilse de, operasyon öncesi fasiyal ağrısı olmayan hastalar da dâhil Caldwell-Luc operasyonu uygulanan tüm hastaların %46'sında görüldüğüne dikkat çekmiştir [1290].

Travma, miyelinli A delta ve miyelinsiz C lifleri yoluyla ağrıya sebep olur. Bu liflerin uzun süreli uyarımı N-metil-D-aspartatı (NMDA) aktive edebilir ve santral duyarlanmaya neden olabilir. Santral işleyişteki bir değişiklik, ağrı eşiklerinde değişiklik yapıp hiperaljeziye, hatta nöronlarda spontan ateşlemeye neden olabilir ve daha sonra yansıtıcı döngüler oluşturabilir. C liflerindeki antidromik akımın substans P salınımına neden olması ya da eferent sempatik akımın nöroadrenelin salgılatması da mümkündür; bu mekanizmaların her ikisi de periferik reseptörlerde duyarlanma yaratma potansiyeline sahiptir [1291]. Travma, trigeminal nükleustaki lifleri ya da nüklesun somatoduyusal etmenlerini değiştirerek, bu şekilde de trigeminal sinirin kaudal nüklesuna gelen ya da içinde bulunan nosiseptif lifleri farklılaştırarak, başlatıcı faktör olabilir. Bu mekanizmalar trigeminal nükleusa giden ya da içinde bulunan sinirlerin nöroplastisitesini değiştirerek, nöropatik ağrıya sebep olurlar.

Amitriptilinin 75 mg'lık dozlarda [1292] ya da alternatif olarak gabapentin ya da pregabalinin [1284] posttravmatik nevraljide rahatlama sağladığı gösterilmiştir (Kanıt düzeyi III). Duloksetin, özellikle eşlik eden anksiyete mevcutsa yardımcı olabilir. Bunların faydalı olup olmadıklarını değerlendirmeden önce, 6-8 hafta süreyle verilmelidirler. Lokalize ağrıyı bloke etmekte bazen lokal anestezik sinir bloğu başarılı olabilir ve daha uzun süreli fayda sağlayabilir. Etkilenen bölgeye uygulanan lignokain yamaları gibi, transkütan elektrik sinir stimülasyonu da faydalı olabilir. Medikal tedaviye yanıtsız hastaların tedavisi, ağrı tedavi ekibi, psikolog ve kognitif davranışsal terapiyi de içeren ağrıyla başa çıkma stratejilerini içerir. Depresyon ve anksiyetenin tedavisinin yanı sıra fiziksel aktivite, bir işle meşgul olmak ve diğer aktiviteler önemli rol oynayabilir. Opiatlar faydalı olabilir, fakat bunları reçete ederken toleransa ve bağımlılığa neden olabileceklerinden ve bu da ileride tedaviye engel olacağından, dikkatli olunmalıdır.

4.4.5.2. Kontakt noktaları

Burundaki kontakt noktalarının baş ağrısı ya da fasiyal ağrıya neden olduğunu iddia eden teoriler, beş kişide nazal kavite ve paranazal sinüslerde çeşitli noktaların dokunma ya da faraday akımı ile uyarılmasının yüze yansıyan ağrıya neden olduğunu tanımlayan McAuliffe'e dayanmaktadır [1293]. Yazar, bu raporu birçok yazıda tekrar basılan şemalarla açıklamıştır. Bu bulgular, McAuliffe'nin çalışmaları kontakt noktaların baş ağrısı ve fasiyal ağrıyı indüklediğini göstermemesine rağmen, nazal kavitedeki mukozal kontakt noktalarının yansıyan ağrıya neden olabileceği fikrini desteklemek için kullanılmıştır [1294]. McAuliffe'nin çalışması yakın zamanda kontrollü bir çalışmada da tekrarlanmış, fakat onun tariflediği yansıyan ağrı elde edilmemiştir [1295]. Kontakt noktaların bulunma prevalansı asemptomatik ve semptomatik bir toplulukta sadece eşit bulunmakla kalmamış, tek taraflı ağrısı olan semptomatik bir hastada bir kontakt noktası mevcutsa, bu nokta %50 hastada ağrının karşı tarafında da bulunmuştur [1296]. Stammberger ve Wolf, nazal kavitedeki anatomik varyasyonların mukus stazı, enfeksiyon ve sonuçta fasiyal ağrıya neden olabileceğini öne sürmüştür [1297]. Ayrıca mukozal kontakt noktalarının nosiseptif liflerde bulunan nörotransmitter olan substans P'nin salınımında artışa neden olabileceğini belirtmişlerdir, fakat bunu kanıtlayacak herhangi bir in vivo ya da in vitro çalışma yoktur. Kontakt noktalarının fasiyal ağrı ya da baş ağrısının sebebi olarak inandırıcı olabilmesi için, toplumun hepsinde fasiyal ağrının belirteci olmaları gerekmektedir [1298]. Diğer bir gözleme göre de, tüm vücutta, başka hiçbir yerde mukoza-mukoza teması ağrıya neden olmamaktadır. Diğer yazarlar, bu kavramları konka bulloza [1299-1302] ya da septuma temas eden pnömatize üst konka [1303] gibi anatomik varyasyonların ağrıyı nasıl indükleyebildiğini açıklamak için almışlardır. Konka bulloza, paradoksik orta konka, septuma temas eden üst konka ya da geniş etmoid bulla gibi anatomik anormalliklerin varlığının tanımlanması yanlış adlandırmadır, çünkü bunlar asemptomatik popülasyonda da görülen varyasyonlardır. Rinosinüziti olan hastalardaki anatomik varyasyonların prevalansını inceleyen vaka kontrol çalışmaları, anlamlı fark göstermemiştir [277, 570, 571, 576, 578-580, 1177, 1199, 1303-1310]. Literatürde, cerrahiye yanıt veren fasiyal ağrısı olan hastalarda anatomik varyasyonlar için cerrahiye yanıtı tanımlayan vaka serilerinin çoğunun - ki bunların çoğu tam olmaktan çok kısmidir ve göreceli olarak kısa sürelidir - kognitif uyumsuzluktan [1311] ya da beyin sapı duyusal nükleer komplekslerinde nöroplastisiteyi değiştiren cerrahiden kaynaklandığı düşünülmektedir [1237, 1279, 1280, 1312].

IHS sınıflaması, [1194] mukozal kontakt baş ağrısını yeni bir kavram olarak sınıflamaya dâhil etmiştir, fakat bu konudaki kanıtların sınırlı olduğunu belirtmektedir. "Bunu doğrulamak için seçim kriterleri kullanılan kontrollü çalışmalar önerilmektedir":

A. C ve D kriterlerini karşılayan periorbital veya medial kantal veya temporozigomatik bölgelere lokalize intermitan ağrı.

B. Akut sinüzit olmaksızın mukozal kontakt noktalarının klinik, endoskopik ve/veya BT görüntüleme ile kanıtlarının olması.

C. Ağrının mukozal kontakt noktalarından kaynaklanabileceğine dair kanıtların aşağıdakilerden en az birine dayandırılması:

   1. Hasta dik ve yatay pozisyonlar arasında hareket ettikçe, ağrı mukozal konjesyondaki yer çekimi ile ilgili varyasyonlara uyar.

   2. Plasebo ya da diğer kontroller kullanılarak lokal anestezinin orta konkaya tanısal olarak uygulanmasından sonra, ağrının 5 dakika içinde rahatlaması.

D. Cerrahi müdahaleyle mukozal kontakt noktalarının ortadan kaldırılmasından sonra ağrı 7 gün içinde geçer ve tekrarlamaz (ağrının ortadan kalkması görsel analog skalada '0' skoruyla gösterilir)

Günümüzde kontakt noktalarının ortadan kaldırılmasını destekleyen raporlar; retrospektif oluşlarıyla, kontrollü çalışmaların eksikliğiyle, popülasyondaki birçok asemptomatik kişide bu bulguların prevalansını açıklayabilme yetenekleriyle ve IHS sınıflamasındaki kriterleri karşılayamamalarıyla dikkate değerdir.

4.4.6. Spesifik nörolojik hastalıklar

4.4.6.1. Trigeminal nevralji

Spesifik bir tetik noktasıyla indüklenen batıcı ağrı atakları olan trigeminal nevraljinin karakteristik prezentasyonu iyi bilinmektedir. Hastaların beşte birinde maksiller dala sınırlıyken, üçte birinden fazlasında hem maksiller hem de mandibuler dallarda olur. Az sayıda hastada yalnızca oftalmik dal etkilenir (%3). Tipik tetik noktaları dudaklar ve nazolabial kıvrımlardır fakat ağrı jinjivaya dokunmayla da tetiklenebilir. Yüzde kızarma görülebilir fakat primer trigeminal nevraljide duyusal bozukluklar yoktur. Remisyonlar sık görülür fakat hastalığın şiddetinde artış da olabilir. Daha genç hastalarda, trigeminal nevraljili hastaların %2-4'ünde bulunan dissemine skleroz gibi diğer patolojilerin ekarte edilmesi için MRG yapılmalıdır. Posterior fossa meningiomları ya da nöromalar gibi tümörler trigeminal nevraljiyle başvuran hastaların %2'sinde görülmektedir; bu da bu tür patolojileri ekarte etmek için görüntülemenin gerekliliğini göstermektedir. Karbamazepin medikal tedavide birinci seçenek olmaya devam etmektedir ve gabapentin, lamotrigin [1314] (Kanıt düzeyi IIb) ve topiramat [1315] (Kanıt düzeyi IIb) sıklıkla medikal tedaviye dirençli olgularda kullanılır. Bu hastaların mikrovasküler dekompresyon veya stereotaktik radyoterapi gibi diğer tedavi modalitelerinin düşünülmesi için özelleşmiş merkezlere sevk edilmesi uygun olabilir.

4.4.6.2.Post-herpetik nevralji

Postherpetik nevralji, herpes zoster enfeksiyonu sonrası oluşan ağrıdır ve döküntünün başlangıcından sonra zona bölgesinde devam eden ya da tekrarlayan ağrı olarak tanımlanır. Zonası olan yaşlı hastaların neredeyse %50'sinde , birçoğu ilk yıl içerisinde iyileşse de, post-herpetik nevralji gelişebilir. Antiviral ajanlar akut zona ağrısını kesmede yardımcı olabilir ve sonra ortaya çıkan post-herpetik nevraljiyi azalttıklarına dair kanıtlar vardır. Birçok medikal tedavi, özellikle karbamazepin ve gabapentin trisiklik antidepresanlarla birlikte ya da tek başına faydalı olabilir [1316] (Kanıt düzeyi IV).

4.4.6.3. Atipik fasiyal ağrı

Atipik fasiyal ağrı bir dışlama tanısıdır ve hasta daha önce görüş almış ve herhangi bir patoloji saptanmamış olsa da bu tanıya karar vermede dikkatli olunmalıdır. Öykü çoğunlukla belirsiz ve yüzden baş ve boynun diğer bölgelerine yayılan geniş ağrı ile uyumsuzdur. Farklı konsültantlara göre ağrı sıklıkla sinüs içinde tariflenen "mukus hareketi" gibi yüzün bir kısmından diğerine yer değiştirebilir. Birçok olgunun hastalıklarıyla ilgili sabit fikirleri vardır ve bunun tersi hakkında ne kadar kanıt sunulursa sunulsun ikna olmayacaklardır. Ağrı diğer hoş olmayan yaşam olaylarının abartılması ile birlikte dramatik bir şekilde tariflenir. Bu hastaların çoğunda diğer ağrı sendromlarının hikâyesi de mevcuttur ve kayıtlarda çeşitli ilaç tedavilerine rağmen minimal iyileşme gözlenir. Hastalar sıklıkla öncesinde sinüs cerrahisi ve dental cerrahi geçirmiş olup, tedaviye küskün olabilirler. Bu tarz hastaların nazal travma öyküsü vermeleri nadir bir durum değildir. Atipik fasiyal ağrılı birçok hasta belirgin psikolojik bozukluk ya da depresyon öyküsü sergiler ve ağrıları nedeniyle normal fonksiyon göremezler. Bazı hastalar sanki hayatlarında merkezi rol oynayan ağrıdan kurtulmak istemiyormuş izlenimi vererek tedaviye karamsar bakarlar. Nazal endoskopiyi de içeren kapsamlı bir inceleme gereklidir ve hastaya atipik ağrı tanısı konmadan önce diğer patolojileri ekarte etmek için MRG gibi görüntüleme yöntemleri önerilmelidir. Bu tarz hastaların tedavisi zordur ve çatışma hemen her zaman ters teper. İyi bir başlangıç noktası, hastanın ağrısının gerçek olduğunu fark ettiğiniz konusunda hastaya güven vermektir ve yeterli açıklamayla empatik bir yaklaşım sergilenmelidir. İlaç tedavisi aşamalı olarak artırılan, amitriptilinin daha yüksek analjezik ve antidepresan dozları (geceleri 75-100 mg) etrafında döner [1317] (Kanıt düzeyi II). İkinci basamak tedavi gabapentin ve karbamazepinden oluşur. Hastalar sempatik bir şekilde, psikolojik faktörlerin durumlarında rol oynayabileceği ve bir klinik psikolog ya da psikiyatra sevkin faydalı olabileceği konusunda bilgilendirilmelidirler [1318] (Kanıt düzeyi IV). Ağrı kliniğine sevk genellikle uygundur.

4.4.6.4. Miyofasiyal ağrı

Miyofasiyal ağrı; boyun, çene ya da kulakta tam olarak tanımlanamayan yaygın ağrıya neden olur. Kadınlarda beş kat daha fazla sıklıkla görülmekle birlikte, hastanın yorgun ya da stresli olduğu dönemlerde ağrının şiddeti daha kötüdür. Sternokleidomastoid ya da trapezius kaslarında hassas noktalar bulunabilir ve başlatıcı faktörler maloklüzyon ya da zayıf deltopektoral postürü içerir. Bu sendrom temporomandibuler eklem disfonksiyonuyla büyük oranda örtüşür. Güven verme, lokal ısı tedavisi, ultrason ve masaj yardımcıdır.

4.4.6.5. Oftalmolojik

Düzeltilmemiş optik kırma kusurları baş ağrılarına neden olabilir fakat önemi abartılmaktadır. Görsel keskinlik ideal olarak Snellen kartıyla test edilir ve eğer bir kırma kusuru varsa bu problem toplu iğne deliği yoluyla görme test edilerek çözülebilir. Optik siniri tutan hastalıklar görme keskinliğinde ve renkli görmede azalmayla sonuçlanır. Göz hareketleriyle oluşan ağrı optik nörit ya da skleriti düşündürür. Şiddetli orbital ağrı ve baş ağrısına sebep olabilen akut glokomu fark etmek hayati öneme sahiptir. Hasta ışıkların etrafında halolar görebilir ve özellikle kusma gibi sistemik hastalıkların yanı sıra kornea çevresinde kızarıklık olabilir. Görme hızla kaybolduğu için bu hastalık acil müdahale gerektirir. Ağrı periorbital selülitin de bir özelliğidir, eğer preseptal ise göz kapaklarında eritem ve ödemle, eğer septumun arkasından kaynaklanırsa da kemozis, proptozis ve azalmış mobiliteyle kendini gösterir. Orbital ağrı ayrıca üveit, keratit, kuru göz sendromu ve konverjans yetersizliği nedeniyle de olabilir. Orbital kanama; ani ağrı, proptozis, bulantı ve kusma ile birlikte ekimoz, azalmış mobilite ve optik diskte ödeme neden olabilir. Orbital varis, kan diskrazileri, hipertansiyon ya da travmaya sekonder olabilir.
"İnflamatuar Orbital Psödotümör" terimi etiyolojisi bilinen hastalıklar (poliarteritis nodosa ve vaskülitler) için kullanılmamalıdır. Bu hastalığın muhtemelen immünolojik bir temeli vardır sıklıkla lenfomanın bir öncüsü olabilir ve ağrı, proptozis, azalmış mobilite, kapakta şişme ve gözde kızarıklığa neden olabilir. Bazı hastalarda rekürren krizler ve ağrısız dönemler olurken, bazılarında bu durum üst solunum yolu enfeksiyonları (ÜSYE) ile birlikte görülür ve yanlış olarak ağrıdan sadece ÜSYE sorumlu tutulabilir. Hipertiroidizm, orbita tümörleri ya da çevre doku tümörleri gibi proptozisin diğer sebeplerinden birçoğu ağrısızdır.

4.4.7. Sonuç

Fasiyal ağrıyla ilgili bu kanıta dayalı derlemenin anahtar mesajı; birçok hastanın ve pratisyenin önyargılarına zıt olarak, fasiyal ağrısı ya da baş ağrısı olan hastaların birçoğunda rinosinüzit olmadığıdır. Cerrahın, herhangi bir

cerrahi tedaviye kalkışmadan önce fasiyal ağrısı olan hastalarla ilgili tanısının doğru olduğundan emin olması önemlidir. Fasiyal ağrısı olan hastaların büyük çoğunluğunun nörolojik bir nedeni olmasının yanı sıra, sadece küçük bir azınlığının paranazal sinüs hastalığı vardır ve bunların çoğu medikal tedaviye yanıt verir. Fasiyal ağrı ve baş ağrısının farklı nedenlerinin prevalansı ve karakteristik özelliklerini, akut ve kronik rinosinüzitteki belirti ve bulguları, bu grubu diğer tanılardan ayırt etmek için tanımladık.

4.5. Nazal polipli ve polipsiz kronik rinosinüzitin genetiği

4.5.1. Özet

KRS, patofizyolojisi muhtemelen birden fazla genetik ve çevresel faktörden etkilenen kompleks bir hastalıktır. Çeşitli kromozomal ilişkileri ve tek nükleotid polimorfizmlerini KRS ile ilişkilendiren bazı çalışmalar mevcuttur. Genetik çalışmalar bütün sorulara muhtemelen cevap bulamayacaksa da, temel bilim çalışmalarını hastalıkla ilişkili patofizyolojik yollara yeniden yönlendirmek için yeni bilgiler sağlamalıdır. Gelecekte KRS'li hastalarda genetiğe dayalı hastalık alt sınıflamalarını kullanarak yeni tanısal araçlar ve tedaviler geliştirebileceğimizi ümit ediyoruz. Buna ek olarak; hastanın genomuyla etkileşebilecek çevresel faktörlerin belirlenmesi de risk faktörlerinden uzak durulmasına yardımcı olabilir ve potansiyel olarak hastalık ekspresyonunu engelleyebilir.

Kronik rinosinüzit (KRS), patofizyolojisi muhtemelen birden fazla genetik ve çevresel faktörden etkilenen kompleks bir hastalıktır

4.5.2. Giriş

Bazı hastalıklardan sorumlu olabilecek genleri belirlemek için yapılan genetik çalışmalarda farklı teknikler kullanılabilir. Bunlar aday gen çalışmaları, bağlantı çalışmaları ya da genom genişliğinde ilişki çalışmaları (GWAS)'nı içerir. Bununla birlikte, genetik çalışmalarda GWA yaklaşımı hızla geleneksel aday gen çalışmalarının ve mikrosatellit temelli bağlantı haritalama çalışmalarının yerini almaktadır. GWA yaklaşımı; kapsamlı ve tarafsız stratejisi nedeniyle, KRS gibi kompleks hastalıklarla ilgili genleri belirlemek için faydalı olabilir. Bu ilerleme; son 10 yılda insan genomiğindeki anahtar gelişmelerle ve insan genom DNA sekans analizlerinin (HapMap) tamamlanmasıyla mümkün kılındı [(1319)]. GWA çalışması veri setlerinin daha güçlü analizini sağlamak için, son zamanlarda moleküler yol tabanlı bir yaklaşım geliştirilmiştir. GWAS'ta temel prensip vakalar ve kontroller arasındaki genetik varyant sıklığının karşılaştırılmasıdır. Birçok genetik varyant (SNP) test edilir (genellikle 300 000-1 milyon) ve bu yüzden çoklu testler için düzeltme gerekmektedir. Örneğin; GWA çalışmalarının NIH kataloğu için p değerinin 5x10-8 ya da daha az olması gerekmektedir (www.genome.gov/GWAS) [(615)]. Herhangi bir gen varyantının belirli bir hastalıktan anlamlı derecede sorumlu olduğunu düşünmek için, birbirinden bağımsız en az iki farklı hasta grubunda replikasyon olması gerekir.

Genotipler arasındaki farklılıkların direkt etkisine ek olarak, gen transkript düzeylerindeki kişiler arası ve dokular arası varyasyonları da göz önünde bulundurmamız gerekir. Bu farklılıklar hastalık yatkınlığına aracılık etmede önemli olabilir ve genetik ya da epigenetik varyasyonlar nedeniyle ortaya çıkabilir. Transkripsiyonu etkileyen genetik varyantlar duplikasyonlar ve delesyonlar gibi genomdaki geniş ölçekli yapısal değişiklikleri içerir; aynı ölçüde bir gendeki düzenleyici elemanların polimorfizminden de kaynaklanabilirler.

4.5.3.Nazal polipli veya polipsiz kronik rinosinüzit (NP'li KRS veya NP'siz KRS)

4.5.3.1. Aile ve ikiz çalışmaları

NP'li KRS'nin sıklıkla ailelerde kendini göstermesi ilginç bir gözlemdir ve bu durum herediter ya da ortak çevresel faktörlerin varlığını düşündürmektedir. Alexiou ve ark. [(1320)] NP'li 100 hasta ve genel popülasyondan 102 kontrolden oluşan bir çalışma yapmışlar ve hastaların %13,3'ünde ve kontrollerin hiçbirinde ailede polip öyküsü olmadığını göstermişlerdir. Rugina ve ark.nın [(508)] yaptığı bir çalışmada; NP'li KRS'si olan 224 hastanın yarısından fazlasında (%52) ailede NP öyküsü pozitiftir. NP'li KRS'nin varlığı, KBB uzmanı tarafından NP tanısı konduğunda ya da hastalar NP'li KRS nedeniyle sinüs cerrahisi geçirdiğinde göz önünde bulundurulur. Daha önceleri Greisner ve ark. [(1321)] tarafından 50 kişilik daha küçük erişkin bir NP'li KRS hasta grubunda daha az ailesel yatkınlık (%14) rapor edilmiştir. Bu yüzden, bu sonuçlar NP'li KRS'nin patofizyolojisinde herediter bir faktörün varlığını şiddetle desteklemektedir. Bununla birlikte, tek yumurta ikizlerinde yapılan çalışmalar, iki kardeşte de her zaman polip geliştiğini göstermemiştir, bu da çevresel faktörlerin nazal polip oluşumunda etkili olduğuna işaret etmektedir. [(1322, 1323)]. Tek yumurta ikizlerinde NP'li KRS tanımlanmıştır, ancak poliplerin prevalansı göz önüne alındığında, bu bunun nadir raporların ötesine geçmesi beklenir [(1324)].

Tek yumurta ikizlerinde yapılan çalışmalar, her iki kardeşin de her zaman polip geliştirmediğini göstermektedir, bu da muhtemelen çevresel faktörlerin nazal polip oluşumunda etkili olduğuna işaret etmektedir

4.5.3.2. Bağlantı analizi ve ilişki çalışmaları

Bugüne kadar KRS ile ilgili genetik çalışmaların çoğu, aday gen ya da aday yolak yaklaşım çalışmalarıdır. Bu

çalışmalardaki odak nokta, KRS patofizyolojisinde doğuştan gelen immünitenin rolüdür. KRS ile ilgili geniş ölçekli GWAS hâlâ yetersizdir. GWAS'ın yeterli istatistiksel güce sahip olabilmesi için, bugüne kadar kullanılanlardan daha geniş hasta grupları gerekmektedir. KRS'de DNA havuzuna dayalı GWA'yı kullanan bir çalışma mevcuttur, bu GWAS maliyetini azaltmak amacıyla geliştirilen, kişisel DNA genotiplendirmesini havuzlanmış genomik DNA ile yer değiştiren bir tekniktir [1325]. Bu teknik hastalardan ve kontrollerden ayrı DNA havuzlarını kullanır ve her bir havuzdaki allel sıklığını belirlemek için bu havuzları yüksek dansiteli tek nükleotid polimorfizm (SNP) mikrodizilimlerinde hibridize eder [1326]. Bu çalışma, 210 KRS hastası ve 189 kontrol üzerinde yapılmıştır ve yazarlar muhtemel olarak KRS ile ilişkili 445 genden 600 SNP tespit etmişlerdir. Yazarlar, doğru pozitif sonuçları yanlış pozitiflerden ayırmak için daha büyük bir grupta doğrulama yapılması gerektiğini belirtmişlerdir.

Nazal polipli KRS (NP'li KRS) ve nazal polipsiz KRS (NP'siz KRS) hastaları için bazı etkilenmiş genler ve zenginleştirilmiş SNP'ler yayımlanmıştır. Bugüne kadar NP'li KRS ile ilişkili üç SNP replike edilmiştir ve bu genler IL1A, TNF ve AOAH'dir

Yakın gelecekte, GWAS teknolojisinin azalan maliyeti nedeniyle, KRS ile ilgili geniş ölçekli GWAS çalışmalarının da yapılacağı umulmaktadır.

NP'li KRS ve NP'siz KRS hastaları için bazı etkilenmiş genler ve zenginleştirilmiş SNP'ler yayımlanmıştır. Bugüne kadar NP'li KRS ile ilişkili üç SNP replike edilmiştir ve bu genler IL1α [1327, 1328], TNF [1329] ve AOAH'dir [1321, 1328]. IL1α, IL1β ve TEF'i NP'li KRS ile ilişkilendiren orijinal çalışma, 2007 yılında bir Türk popülasyonunda yayımlanmıştır [1330]. IL1A'nın şiddetli KRS gelişimiyle ilişkisi, 206 hastada yapılan bir replikasyon çalışmasında rapor edilmiştir [1328]. Hastalara en az bir kere ESC yapılmış ve semptomları sebat etmiştir. Bu çalışmada nazal poliplere, hastaların %74,8'inde ilk kez tanı konmuştur. TNFA ile nazal poliplerin ilişkisi 170 NP'li KRS hastasıyla polipsiz 153 kontrolü karşılaştıran bir çalışmada teyit edilmiştir [1329].
KRS ile ilişkili diğer bazı polimorfizmler yayımlanmış fakat teyit edilmemiştir; bunlar şiddetli NP'li KRS'de IL-22 polimorfizmi [1331], alfa-1-antitripsin (AAT) gen (SERAPINA1) heterozigot durumu [1332], ayrıca IL-1 reseptör ilişkili kinaz 4 (IRAK4) [1333] ve bir Kanada popülasyonunda MET genidir [1334]. Kore popülasyonunda Toll benzeri reseptör 2 (TLR2)'deki iki adet SNP [1335] artmış KRS riskiyle ilişkilendirilmiştir, bu da bu SNP'lerin KRS'ye neden olan bakteriyel enfeksiyonlara yatkınlığı etkileyebileceğini göstermektedir. Başka bir çalışmada, IgE ilişkili allerjik hastalığın potansiyel bir belirleyicisi olan IL-4 (IL-4/-590 C-T) polimorfizmi, Kore popülasyonlarında NP'lere karşı koruyucu bir mekanizmayla ilişkili bulunmuştur [1336]. Nazal polip gelişme patogenezinde IL-33 yolağının rolü Belçika'da 284 nazal polip hastasında çalışılmıştır. Bu çalışma, IL-33 ILIRL1 yolağındaki iki SNP'nin nazal polibe yatkınlığı arttırdığını bulmuştur [840].

KRS ile ilişkili bazı diğer polimorfizmler yayımlanmış, fakat tekrarlanmamıştır

İki yüz doksan bir Hutterite (ABD ve Kanada'da izole dini bir topluluk) arasında KRS için yapılan bir popülasyon tabanlı geniş bir genom taraması, kromozom 7q'daki bir lokusu hastalıkla ilişkilendirmiştir, bu da CFTR (kistik fibrozis transmembran iletim regülatorü) geninin hastalığa yatkınlığı etkilediğini göstermektedir [1337]. S100A7, S100A8 ve SPINK5 gibi birçok epitelyal genin ekspresyonun NP'li KRS ve NP'siz KRS'de azaldığı rapor edilmiştir. Bu bulgular, KRS'de epitelyal bariyer fonksiyonunda ve konak savunmasındaki değişiklikleri düşündürmektedir [782].
Birçok genetik ilişki çalışması, belirli HLA (insan lökosit antijeni) allelleri ve NP arasında anlamlı korelasyon bulmuştur. HLA, hücre yüzeyi antijen sunan proteinleri kodlayan 6. kromozomda insan majör histokompatibilite kompleks (MHC) bölgesindeki grup genin genel adıdır. Luxenberg ve ark.[1338] HLA-A74 ve NP'ler arasında ilişki raporlarken, Molnar-Gabor ve ark. [1339] HLA-DR7-DQA1*0201 ve HLA-DR7¬DQB1*0202 haplotipi taşıyan bireylerde nazal polip gelişme olasılık oranının 2-3 kat fazla olduğu raporlanmıştır. HLA-DQA1*0201-DQB1*0201 haplotipi taşıyan bireylerde NP gelişme riski 5,53 kat kadar daha fazla olabilmektedir [1340]. Bazı HLA allellerinin NP ile ilişkili olduğunun bulunmasına rağmen, böyle bir yatkınlık etnik yapıdan da etkilenebilir. Meksika Mestizo popülasyonunda, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında NP'li hastalarda HLA-DRB1*03 ve HLA-DRB1*04 allellerinin görülme sıklığında artış bulunmuştur [1341]. Fruth ve ark. [1342] hücre detoksifikasyonunda yer alan majör antioksidatif aktif enzim gruplarından biri olan glutatyon-s-transferaz (GST)'ları çalışmıştır. Yazarlar 170 nazal doku örneğini (NP'siz KRS=49, NP'li KRS=69, sağlıklı kontrol alt konka dokuları= 52) incelemiş ve herhangi bir GST polimorfizmi ile NP'li, NP'siz KRS, allerji, astım ya da aspirin intoleransı arasında korelasyon olmadığı sonucuna varmışlardır.

4.5.3.3. Nazal poliplerde çoklu gen ekspresyonları

Özgün bir şekilde KRS ile ilişkili tek bir gen gösterilmemiştir

NP'lerde mukozal inflamasyon gelişmesi ve devam etmesinin birçok genle ve olası SPN ile ilişkili olduğu raporlanmıştır. Bu genlerin ürünleri birçok hastalık sürecini belirler; bunlar immün modülasyon ya da

immünopatogenez, inflamatuar hücrelerin (örn. lenfositler, eozinofiller, nötrofiller) gelişimi, aktivasyonu, migrasyonu ve yaşam süresi, adezyon molekül ekspresyonu, sitokin sentezi, hücre yüzey reseptör sunusu, fibrozis ve epitelyal yeniden biçimlenmeyi kontrol eden süreçlerdir. Literatürde, nazal polipteki gen ekspresyon profilleri birçok çalışmada yapılmıştır, bunlar hastalık ilişkili yatkınlık genlerinin majör repertuarı ya da genotipik belirteçlerini içerir. Mikroassay tekniğin gelişimiyle, 10 000'nin üzerinde önceden bilinen ya da yeni genin ekspresyon profilleri saptanabilir. Güncel bir çalışma, NP dokularında sfenoid sinüs mukozasıyla karşılaştırıldığında, 192 genin en az iki kat aktive olduğunu ve NP dokularında 156 genin en az %50 oranında baskılandığını göstermiştir [1059]. Başka bir çalışmada [1065], immünite ilişkili 491 genin NP'deki ekspresyon profilini araştırmak için mikroarray analizi kullanılmıştır. Sonuçlar, NP'lerde immünite ilişkili gen profilindeki 87 genin farklı şekilde eksprese olduğunu, 15 genin ise hem NP'lerde hem de kontrol grubunda (konkalar) farklı şekilde eksprese olduğunu göstermiştir. Bu çelişkili gibi görünen sonuçlar, NP'lerde inflamatuar hücrelerin heterojenitesinden ve çalışma tasarımları ve analitik yaklaşımlardaki farklılıklardan kaynaklanmaktadır. Ek olarak, yayımlanan çalışmaların çoğunda aberan gen ekspresyonunun NP patogenezi açısından fonksiyonel önemi henüz belirlenmemiştir. Gen ürününün ekspresyonu; transkripsiyon, mRNA işlenmesi, translasyon, fosforilasyon ve degredasyon gibi birden fazla seviyede düzenlenmektedir. Bazı çalışmalar bazı NP ile ilişkili polimorfizm ve genotipleri gösterebilmiş olsalar da, mevcut veri hâlâ parça parçadır. Sık görülen birçok insan hastalığıyla benzer olarak, kalıtsal genetik varyasyon kritik öneme sahip gibi görünse de, büyük kısmı hâlâ anlaşılamamıştır. Gelecekteki çalışmaların, NP'lerin oluşumu ya da gelişiminde altta yatan anahtar genleri tespit etmesi ve hastalığın kompleks özelliklerini etkileyen genetik ve çevresel faktörlerin ilişkisini araştırması gerekmektedir. NP'lerin altında yatan genlerin ve varyantların tespit edilmesi, NP'lerin korunma , tanı ve tedavisine giden yolda önemlidir.

NP'li KRS hastalarının bir alt grubunda; aspirin duyarlılığı, NP'li KRS ve astımla karakterize Samter triadı (ASA) bulunmaktadır. Bu gruptaki 30 hastada beş genin ilişkili olduğu raporlanmıştır. ASA fenotipinin en karakteristik geni periostin (POSTN)'dir ve kontrollerle karşılaştırıldığında aktif olduğu izlenmiştir. Aynı zamanda, MET protoonkogeni ve fosfat 1 regülatuar subunit (PP1R9B) de aktif iken, "prolaktin induced protein (PIP)" ve çinko alfa 2 glikoprotein (Azgp1) baskılanmış durumdadır [1029]. Platt ve ark. [1343] tarafından NP'li KRS ile ilişkili aday moleküler belirteçleri ortaya çıkarmak amacıyla bir PubMed literatür taraması (Ocak 1950- Temmuz 2010) yapılmıştır. NP'li KRS'de moleküler belirteçlerin yolak analizi, daha önce yapılan bir genom genişliğinde ekspresyon çalışması grubunda 3 kattan fazla değişimi olan ve Yanlış Bulunma Oranı 0,1'den az olan 554 geni kapsamaktadır [1029]. Bu genlerden 365'i aktif, 189'u ise suskun haldedir. Bu genler için en çok etkilenen yolaklar şunlardır: inflamatuar yanıt, hücresel hareket, hematolojik sistem gelişimi ve fonksiyonu, immün hücre trafiği ve respiratuar hastalık yolakları. Bu verilerin literatüründen oluşturulan gen ağ yolak analizi, tümör nekroz faktör (TNF)'ün bu yolaklarla ilgili en önemli, en yüksek ağ skoru ($p = 1 \times 10^{-41}$) olan molekül olduğunu göstermiştir.

4.5.3.4. KRS ve kistik fibrozis

KRS'de genetik faktörlerin rolü, kistik fibrozis (KF) ve primer siliyer diskinezisi (Kartagener Sendromu) olan hastalarda vurgulanmıştır. KF, beyaz ırkta en sık görülen otozomal resesif hastalıklardan biridir ve 7. kromozomdaki CFTR geninin mutasyonları nedeniyle oluşur [564]. En sık mutasyon olan F508, Kuzey Avrupa'da tüm CFTR genlerinin %70-80'inde bulunmaktadır [1344, 1345]. KF hastalarında üst solunum yolu bulguları, 5 yaşın üzerindeki KF hastalarının %25-40'ında bulunan KRS ve NP'leri içermektedir [1346-1349]. İlginç olarak, Jorissen ve ark., [1350] KF'de F508 homozigositesinin paranazal sinüs hastalıkları için risk faktörü olduğunu raporlamışlardır ve Wang, KF'den sorumlu olan gendeki mutasyonlarının genel popülasyonda KRS gelişimiyle ilgili olabileceğini bildirmiştir [1351].

Sonuç

Özgün olarak KRS ile ilişkili tek bir gen gösterilmemiştir. Hastalık ve patofizyolojisinin karmaşıklığı nedeniyle, bunun gelecekte de değişmesi mümkün görünmemektedir. Yalnızca KRS benzer patofizyolojik özelliklerle alt gruplara fenotiplendirilebildiğinde, bu alt grupların arkasındaki genleri daha kesin olarak saptamayı umuyoruz.

5. KRS'de özel ögeler

5.1 Kronik rinosinüzitin komplikasyonları

Özet

NP'li KRS ve NP'siz KRS ile ilişkili komplikasyonlar ARS'de ortaya çıkabilenlerden daha nadir ve daha az dramatiktir, ancak tedavi edilmeleri zor olabilir

Nazal polipli (NP)'li kronik rinosinüzit (KRS) ve NP'siz KRS'nin komplikasyonları nadirdir ve genellikle sinüsleri saran kemik üzerindeki etkileriyle ilgilidir. Bunlar kemik erozyonu ve polip veya mukoseller nedeniyle ekspansiyon, metaplastik kemik formasyonu ve ara sıra optik nörittir.

Genel olarak bunlar literatürde akut enfeksiyon ve inflamasyon ile ilgili olanlardan daha az yayımlanmıştır. Bazı olgularda, bunlar basitçe hastalığın doğal gidişinin bir belirtisi olarak kabul edilirler.

Aşağıdakiler kapsama dâhil edilebilir:

1. Mukosel oluşumu
2. Osteit
3. Kemik erozyonu ve ekspansiyonu
4. Metaplastik kemik formasyonu
5. Optik nöropati

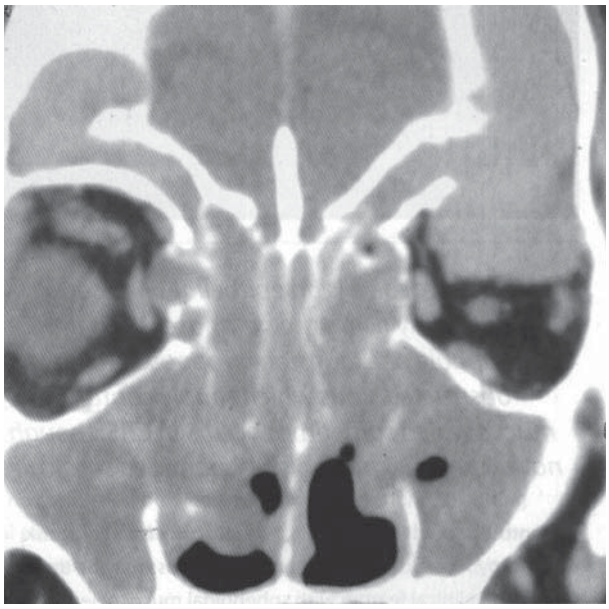
İster benign ister malign olsun, KRS'nin neoplastik değişikliklerle ilişkisine dair kanıt yoktur. Az sayıda olgu sunumu KRS'de, akut rinosinüzit (ARS)'te tipik olan orbital, intrakraniyal veya osseöz komplikasyonlardan bahsetmekteyse de, bunlar hemen her zaman üste binen akut enfektif bir epizoda ikincildir.

KRS komplikasyonları genellikle normal kemik rezorbsiyonu, rejenerasyonu ve yeniden şekillenmesi süreçlerinde bir dengesizlik sonucu ortaya çıkar

5.1.2. Mukosel oluşumu

Bir mukosel, paranazal sinüsü tam olarak dolduran epitelle kaplı bir kesedir ve basitçe mukus içeren tıkanmış bir sinüsün aksine, genişleme kapasitesine sahiptir [1369]. Mukoseller göreceli olarak nadirdir ve genellikle tek yerde yerleşimli (%92) ve unilateraldir (%90). Genellikle sinüs

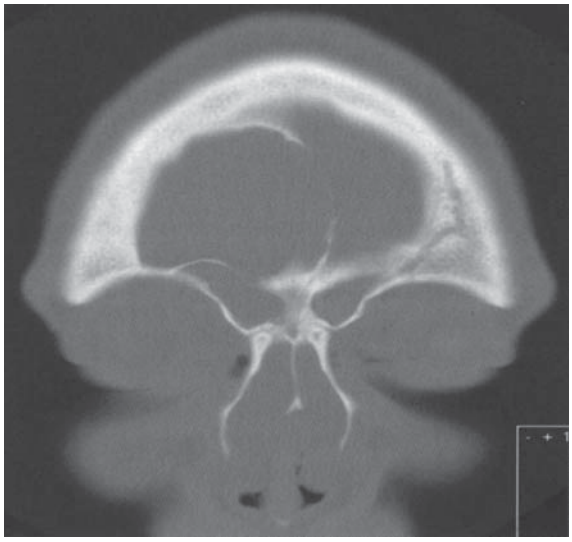
Şekil 5.1. Frontal sinüslerin lateral kompartmanlarında ekspansiyon yapan ve etmoidlerde ekspansiyon, lamina papiresada erozyon ve psödohipertelorizm yapan nazal polipozisle ilişkili mukosel ekspansiyonu.



akımının obstrüksiyonu ve bir çeşit kronik inflamasyon ve enfeksiyonla ilişkili olsalar da, kesin patogenez bilinmemektedir. İnflamatuar belirteçlerle ilgili çalışmalar, mukosel – kemik birleşim yerinde odontojenik kistlere benzer aktif bir süreci düşündürmektedir [1370]. Bununla beraber, olguların üçte birinde bu sürecin başlaması için belirgin bir sebep bulunamaz [1371]. İlişkili bir patoloji tespit edilebildiğinde, bu genellikle polipli veya polipsiz KRS, kistik fibrozis veya allerjik/eozinofilik fungal rinosinüzittir; bunlarda cerrahi girişim yapılmış veya yapılmamış olabilir. Başlatan muhtemel olay ile klinik prezentasyon arasındaki zaman 22 ay ile 23 yıl arasında değişmektedir [1371]. Büyüme akut bir bakteriyel enfeksiyon piyosel oluşturmadığı müddetçe yavaştır (Şekil 5.1-5.2).

Sinüslerde mukosellerin dağılımı ilginçtir; en sık frontoetmoid bölgede ortaya çıkarlar (%86). Bunu takiben hastalar en sık orbital belirti ve bulgularla başvurur (aksiyel proptozis, göz küresinin lateral ve inferiora doğru yer değiştirmesi, diplopi).

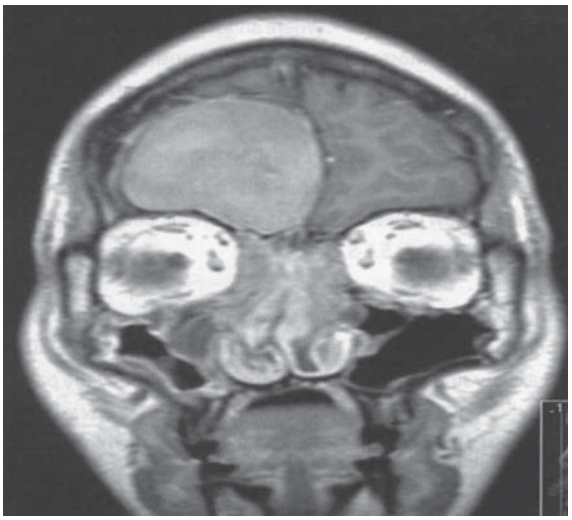
Şekil 5.2a.. Nazal poliposizli hastada koyulaşmış mukusun asemptomatik intrakraniyal ekstradural birikimini gösteren koronal BT.



Bir mukosel paranazal sinüsü tam olarak dolduran epitelle kaplı bir kesedir ve her zaman olmasa da, bezen KRS'de görülen mukus içeren basit tıkanmış bir sinüsün aksine, genişleme kapasitesine sahiptir ve cerrahi olarak tedavi edilir

Fronto-etmoid mukosellerde, piyosel gelişmedikçe görme keskinliği nadiren risk altında olur, ancak sfenoid mukosellerde klinik başvuru semptomu görme kaybı olabilir.

Şekil 5.2b. Aynı hastada koronal MRG (gadolinumlu T1).



Büyük mukoseller anterior kraniyal boşluğa uzanabilir ve burada kitle etkisi yapabilir. Başvuru yaşı 23 ay ile 79 yıl arasında değişmekle birlikte genellikle çocuklarda nadirdir ve erkekler ile kadınlar hemen hemen eşit şekilde etkilenir. Kimde mukosel gelişeceğini öngörmek mümkün değildir.

Tanı genellikle mukosel ve orbita veya anterior kraniyal fossa arasında incelmiş ve dehisan kemik alanları olan, ekspanse olmuş bir sinüsü doldurmuş düzgün kenarlı bir lezyonu gösteren bilgisayarlı tomografi (BT) ile doğrulanır [1372]. Tanı için şüphe varsa, örneğin; sfenoidi tutan karotis anevrizması ile ayırım için, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılabilir. Olağan sinyal özellikleri düşük T1 ve yüksek T2'dir, ancak su ve protein içeriğine bağlı olarak lalettayin bir değişiklik olabilir.

Mukoseli kaplayan dokunun histolojisi de değişken olabilmekle birlikte, genellikle skuamöz metaplazi, goblet hücresi hiperplazisi, ve kronik (ve akut) inflamasyonun derecesi ve tipine bağlı bir hücresel infiltrat, yani nötrofiller, eozinofiller, makrofajlar, monositler ve plazma hücrelerini içeren, yalancı çok katlı kolumnar epitelden oluşur [1373].

Tedavide, olguların çoğunda endoskopik olarak yapılabilen marsupializasyon uygulanır. Kaplayan mukozaya dokunulmadığı müddetçe dehisan kemiğin tamiri gerekmez ve ekspanse olan kemiğin zamanla yeniden şekillenmesi beklenebilir. Bir literatür derlemesi, özellikle sadece endoskopik cerrahi yapılanlarda toplam başarı oranını %90'dan fazla bulmuştur. Daha önce cerrahi geçirenlerde, NP'li KRS'si olanlarda, üst göz kapağına fistülü olanlarda ve eksternal ve endoskopik cerrahi kombinasyonu uygulanması gerektiren daha kompleks hastalığı olanlarda nüks daha fazladır (Tablo 5.1.1) [1374-1380].

5.1.3. Osteit

Bu süreç sıklıkla KRS ile ilişkili olarak rapor edilir ve bir komplikasyondan çok, patofizyolojik sürecin bir parçası olarak kabul edilir. 1990'ların sonunda Kennedy, Senior ve diğerleri tarafından tavşanlarda yapılan hayvan çalışmaları, osteit varlığının enfekte sinüslerde ve komşularında kemiğin osteoklastik rezorbsiyonu ile birlikte olan persistan mukozal inflamasyonu stimüle edecek şekilde davrandığını gösterdi [1023, 1382]. Kemikteki bu patolojik değişiklikler tavşan modellerinin enfekte olan taraflarının %92'sinde görülürken, kontralateral inoküle edilmeyen taraflarda bile %52 oranında görüldü ve genişlemiş Haversian kanal sistemleri ile bir yayılım yolu olduğunu düşündürdü [1383].

Osteit KRS ile ilişkili olabilir, fakat eğer varsa bile, KRS'nin patogenezindeki rolü hâlâ bilinmemektedir

KRS'li hastaların etmoid kemiklerinde histolojik olarak eşlik eden neo-osteogenez ile kemik yeniden şekillenmesi

Tablo 5.1.1. Mukosellerin endoskopik tedavisi.

		Yer				Yaş (yıl)		Erkek/ kadın	Önceki cerrahi	Takip		Nüks
	n	F	E	S	M	Aralık	Ortalama			Aralık	Ortalama	
Kennedy ve ark. 1989[1374]	16	9	5	2	-	10-76	44,7	8/10	5 (%31)	2-42 ay	17,6 ay	%0
Moriyama ve ark. 1992[1375]	49 (47 hasta)	-	41	8	-	20-69	46,2	14/33	37 (%78)	2-10 yıl	?	?
Beasley & Jones 1995[1381]	34 (25 hasta)	21	10	1	2	23-76	51	7/18	18 (%72)	6 ay-3 yıl	2 yıl	%6 (her ikisinde de daha önce ekster-nal cerrahi)
Benninger ve ark. 1995[1376]	15	-	7	8	-	?	?	10/5	5 (%33)	5-40 ay	20 ay	%13
Lund 1998[1377]	20 (ESC)	12	6	2	-	4-89	42,6	10/10	0	7-61 ay	34 ay	%0
	28 (Kombine ESC & eksternal)	28				25-83	59	11/17	9(%42)	10-76 ay	44 ay	%11
Conboy ve Jones 2003[1378]	(59 hasta; 44 ESC, 14 EFE 9 kombine)	42	16	4	6	14-90	56	?	21 (%31)	3 ay-10,2 yıl	6,2 yıl	%13 (%9 ESC'ten sonra, %26 eksternal operas-yonlar dan sonra)
Khong ve ark. 2004 [1379]	41 (28 hasta)	32	3	1	5	15-83	52	11/17	En az 18 (%64)	1-42 ay	18 ay	%0
Bockmuhl ve ark. 2006 [1380]	290 (225 hasta; 185 ESC)	148	41	29	72	10-80	52	85/170	168 (%66)	4-21 yıl	?	%2

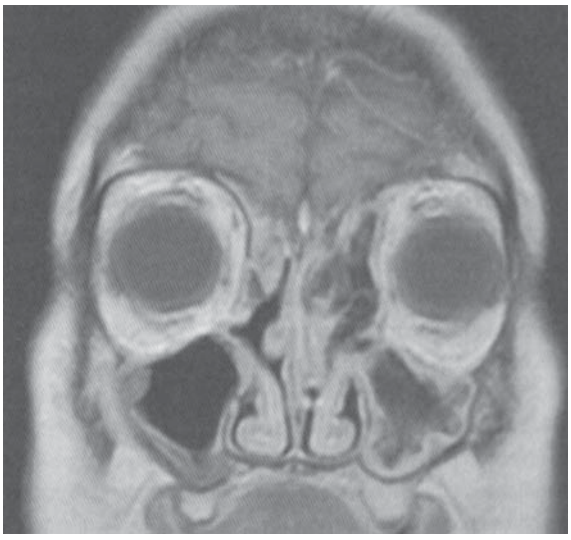
F: Frontal veya frontoetmoid. E: Etmoid. S: Sfenoid. M: Maksilla.

gösterilmiştir [1384]. Kemik yeniden şekillenmesi yaygınlığı Lund- Mackay BT skoru ile gösterildiği gibi hastalığın şiddeti ile koreledir. Normal kontrollerle karşılaştırıldığında osteit semptomları ve geçirilmiş cerrahi ile uyumlu artmış kemik döngüsünü göstermek için, radyonükleotid sintigrafi kullanılmıştır [1385]. İlginç bir şekilde bu durum, klinik olarak frontal ve sfenoidde daha problemli olmasına rağmen, maksilla ve etmoidde en fazla bulunmuştur. KRS nedeniyle endoskopik sinüs cerrahisi (ESC) uygulanmış 121 hasta üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada, osteitin radyolojik ve histolojik bulguları değerlendirildi [1022]. Hastaların %36'sında BT neo-osteogenez gösterirken, osteit %53'ünde histolojik olarak doğrulandı (Şekil 5.4).

Videler ve ark. [1030] tarafından yapılan detaylı bir literatür derlemesi, osteitle KRS arasındaki ilişkiyi doğruladı, fakat eğer varsa bile, KRS'nin patogenezindeki rolü hâlâ bilinmemektedir. Osteiti sınıflandırmak için birçok evreleme sistemi kullanılmakta ve bunlar genellikle BT görüntülerine dayanmaktadır (Tablo 5.1.2) [1022, 1386, 1387].

Georgalas ve ark. [1388] tarafından daha önce yapılan prospektif bir vaka-kontrol çalışmasında, KRS nedeniyle BT çekilen 102 hasta, yaş ve cinsiyet uyumlu KRS'si olmayan kontrollerle Global Osteit Skorlama Ölçeği de dâhil olmak üzere değişik parametreler açısından karşılaştırılmışlardır. Osteitin şiddeti, mukozal hastalığın yaygınlığı (Lund-Mackay skoru ile değerlendirilmiştir) ($p<0,001$), semptomların süresi ($p<0,01$) ve geçirilmiş cerrahi ($p<0,001$) ile korele bulunmuş, ancak osteit ve yüz ağrısı ve baş ağrısı da dâhil olmak üzere semptomlar arasında korelasyon bulunmamıştır. Tedavi hakkında henüz çalışma yapılmamıştır.

Şekil 5.3. Anteroetmoid bölgede non-invaziv eozinofilik fungal rinosinüzit için tipik olan heterojen değişikliği gösteren koronal BT.



Tablo 5.1.2. Osteitin şiddetine göre BT evreleme sistemi örnekleri.

Biedlingmaier ve ark.[1386]
Osteit şöyle tanımlanır: Yoğunluğun azalması veya demineralizasyon; trabeküllerin kaybı; kortikal destrüksiyon; fokal skleroz; beklenen yapılar veya nirengi noktalarının kaybı
1= Normal
2= Osteiti destekleyen bulgular, ama polipler osteiti belirsiz yapmış
3= Dental artefakt nedeniyle yorumlamak kısıtlı
4= Osteit
Lee ve ark.[1022]
Osteit kalınlığı ölçümü
Hafif: 3 mm
Orta: 4-5 mm
Ağır: >5 mm

5.1.4 Kemik erozyonu ve ekspansiyonu

Osteit ile ilişkili kemik sklerozunun ters süreci, nazal polipli KRS'nin NP'li KRS'nin daha agresif formlarında görülen kemik incelmesi ve erozyondur (Şekil 5.1). Bu gerçek mukosel oluşumundan farklıdır ve genellikle lamina papiraseayı etkileyerek normalden daha fazla incelmesine ve orbita içerisine yaylanmasına neden olur [1389]. Bu opasifiye etmoid hücrelerin ekspansiyonu ile birliktedir, genellikle bilateral bir süreçtir ve orbita içeriğinin yer değiştirmesine neden olur. En sonunda laminada en çok anteriorda, nazolakrimal sisteme komşu bölgede görülen dehisans olur ve epiforayla ilişkili olabilir.

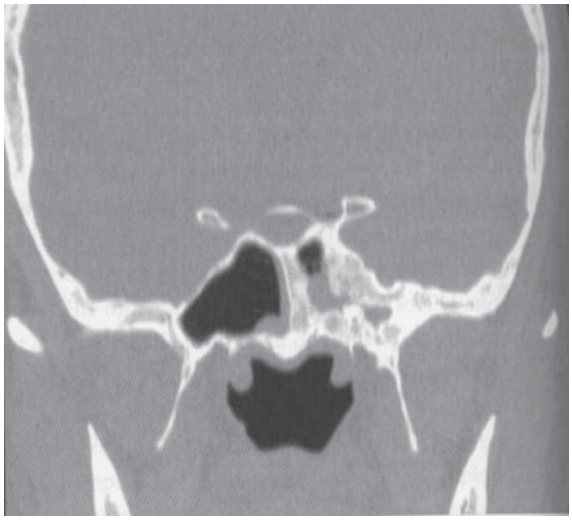
Kemik erozyonu ve ekspansiyon, osteit ile ilişkili kemik sklerozunun ters sürecidir ve NP'li KRS'nin daha agresif formlarında görülür

Ağır olgularda belirgin bir hipertelorizm ortaya çıkabilir. NP'li KRS'li hastaların düz grafilerini inceleyen daha önce yapılmış bir çalışma [1390], hastaların %20'sinde etmoidlerde genişleme olduğunu ve bunun semptomların süresinden çok, semptomların başlangıcındaki yaş ile korele olduğunu buldu. Kafa tabanı da neoplastik bir sürece benzer şekilde etkilenebilir [1391]. Aynı hastada paranazal sinüs duvarlarının hem kalınlaşması hem de incelmesi meydana gelebilir. Bu değişikler hakkında BT ile önceden bilgi edinilmesi, güvenli bir cerrahi için ön gereksinimdir. Bunlar, olguların %80'inde kemik erozyonu belirtisi görülen özellikle allerjik (eozinofilik) olgularda belirgindir [1392] (Şekil. 5.3).

5.1.5. Kemik metaplazisi

Nadiren üst solunum-sindirim sisteminde polipli veya polipsiz kronik inflamasyona veya geçirilmiş cerrahiye yanıt olarak kemik metaplazisi görülebilir. Yeni kemik oluşumu paranazal sinüslerin duvarlarından görülen osteitin aksine, iyi gelişmiş bir Haversian sistem ve kemik iliği ile, olması

Şekil. 5.4. Mukozal kalınlaşmayla ilişkili, sol sfenoid sinüsün duvarlarını etkileyen unilateral osteiti gösteren koronal BT.



beklenmeyen bir yerde, örneğin; paranazal sinüslerin lümeni veya nazal kavitede ortaya çıkar. Bu oluşum çarpıcı boyutlara ulaşarak burunu tıkayabilir, göz küresini etkileyebilir, BT'de kemik hiperdansiteleri ve yumuşak dokulardan oluşan ve sadece neoplastik bir süreci dışlamak için cerrahi olarak uzaklaştırılması gereken benign görünüşlü bir kitle oluşturabilir [1393-1395] (Şekil 5.5).

Şekil. 5.5. Etmoidler, maksiller sinüsü etkileyen bilateral kemik metaplazisi ile ilişkili mukozal şişme ve posterior etmoid hücrenin kemik erozyonu ile sağ orbital çatıya ekspansiyonu gösteren koronal BT.



5.6.1. Optik nöropati

Optik nöropati, başlıca sfenoid veya posterior etmoid bölgeyi etkileyen KRS ile ilişkili olarak rapor edilmiştir; mukoselde olduğu gibi ekspansiyon olmasa bile, genellikle sinüs ile orbital apeks arasındaki kemik erozyonu varlığıyla *birliktedir*. Bu, eozinofilik fungal rinosinüzitte ortaya çıkabilir [1396]. Görme kaybı kısmi ise acil dekompresyon yapıldığında görmede iyileşme görülebilir, ancak preoperatif körlüğü olan hastalarda iyileşme nadirdir [1397]. Bu olguların nadir olması ve heterojen başvuru şikâyetleri nedeniyle konu üzerinde çalışma yapılmamasına rağmen, sıklıkla endoskopik yaklaşımlar ve bunlarla kombine edilen sistemik steroidler önerilmektedir.

5.2. Alt hava yolları ile bağlantılı olarak polipli ve polipsiz KRS

5.2.1 Giriş

Hava yolunun girişindeki stratejik pozisyonu nedeniyle burun, hava yolu homeostazında önemli bir rol oynar. Burun, giren havanın ısıtılması, nemlendirilmesi ve filtre edilmesi ile alt hava yollarının korunması ve homeostazında vazgeçilmezdir [1398]. Burun ve bronşlar anatomik olarak ilişkilidir, her ikisi de yalancı çok katlı solunum epiteliyle kaplıdır ve doğuştan gelen ve kazanılmış bir immün savunma mekanizması cephaneliğiyle donatılmışlardır. Burun tıkanıklığına yol açan burun hastalıklarının, duyarlı bireylerde alt hava yolu patolojisini tetikleyeceklerini düşünmek zor değildir. NP'li kronik sinüs hastalığında burun solunumu tam olarak bloke olabilir ve alt hava yolu hastalığını önlemeyle ilişkili burun fonksiyonları pas geçilebilir. Ancak nazobronşiyal etkileşim, nazal iklimlendirme sisteminin bozulmasının bronşiyal etkileri ile sınırlı değildir. Burun ve bronşlar nöral refleksler ve sistemik yolaklar gibi mekanizmalarla haberleşiyor gibi görünmektedir. Burunun soğuk havaya maruz kalması sonucu ortaya çıkan bronkokonstrüksiyon, burun ve akciğeri birbirine bağlayan nöral refleksleri düşündürmektedir [1399]. Bununla birlikte, Koskela ve ark., [1400] nazal soğuk kuru havadan çok, yüzün soğutulmasının kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH)'nda bronkokonstrüksiyondan sorumlu olduğunu rapor etmişlerdir. Nazal inflamatuar bir uyarımı takiben bronşlarda inflamatuar mediyatörlerin salınımını ilişkilendiren nöral etkileşim, yakın zamanda selektif nazal allerjen provokasyonundan sonra bronşlardan nöral mediyatörlerin salınımı ile gösterilmiştir [1401]. Ancak, burun ve bronşları bağlayan kesin nöral yolaklar hâlâ tam olarak anlaşılamamıştır [1401]. Yakın zamanda, burun ve bronşlar arasındaki etkileşimin sistemik doğası daha fazla dikkat çekmiştir. Gerçekten de, üst hava yollarının inflamatuar hastalıklarının çoğu, kan akımı ve kemik iliğini de kapsayan sistemik immünolojik bir komponent içermektedir [1402]. Sistemik ve nöral etkileşime ek olarak, nazal ve/veya bronşiyal hastalıkların açığa çıkmasında genetik faktörler de rol oynayabilir [1403]. Nörolojik bozuklukları olan bireylerde nazal içeriğin aspirasyonu olabileceği gerçeğine rağmen, bronşiyal hastalığın gelişimi veya şiddetinde mikro-aspirasyonun rol oynayıp oynamadığı bilinmemektedir [1404].

5.2.2. Astım ve kronik rinosinüzit

NP'li veya NP'siz KRS ve astım/KOAH, sıklıkla birlikte ortaya çıkan hastalıklardır

Bronşiyal astım, KRS'nin komorbid bir hastalığı olarak kabul edilir. Yakın zamanda yapılan büyük ölçekli bir Avrupa araştırmasında, KRS ve astım arasındaki güçlü ilişki doğrulanmıştır [13]. Nazal allerji yokluğunda KRS, geç başlangıçlı astım ile ilişkiliydi [13]. Bazı merkezlerde, KRS'li hastaların yaklaşık %50'sinde klinik astım vardı [1405, 1406]. İlginç şekilde, astım olduğunu söylemeyen KRS'li hastaların çoğu, metakolin testi yapıldığında bronşiyal hiperreaktivite göstermişlerdir [1405]. Yukarıda bahsedilen çalışmalarda NP'li KRS ve NP'siz KRS arasındaki ayırım yapılmış veya bu ayrımın yapılması mümkün olmamıştır [13,1405, 1406].

Sinüslerin radyolojik incelemesi şiddetli astımı olan hastaların çoğunda sinonazal inflamatuar opaklaşma göstermiştir [1406, 1407]. Ancak bu epidemiyolojik ve radyolojik veriler, büyük bir yönlendirme yanlılığını yansıtabileceğinden, dikkatle yorumlanmalıdır.

KRS ve astımın histopatolojik özellikleri büyük ölçüde örtüşür. Heterojen eozinofilik inflamasyon ve epitel dökülmesi ve bazal membran kalınlaşması gibi hava yolu yeniden şekillenmesi bulguları KRS ve astım mukozasında görülür [1405]. KRS'nin sinüs dokusundaki sitokin paternleri yüksek oranda astımdaki bronşiyal dokununkine benzer [524] ve her iki hastalıkta da eozinofillerin varlığını açıklar. Buna göre, eozinofil degranülasyon proteinleri etraftaki yapılara zarar verebilir hava yolunda yerleştikleri yerde semptom ortaya çıkarabilir. Son olarak, KRS ve astımı olan hasta alt grubunda, KRS hastalarından yapılan lavajlar eozinofillerin hem nazal hem de bronkoalveolar lavaj (BAL)'larda dominant hücre tipi olduğunu göstermiştir [1086]. Patofizyolojideki benzerliklerin yanı sıra, sinüzit etiyolojik olarak bronşiyal astım ile ilişkilidir, bunun tersi de doğrudur. Allerjik hava yolu inflamasyonunda olduğu gibi, sinüzit ve astım interlökin (IL)-5 ve kemik iliğini içeren sistemik yolla birbirini etkileyebilir ve arttırabilir. KRS ve allerjik astımın her ikisinde de kanda benzer pro-inflamatuar belirteçler bulunmuştur. Yakın zamanda, bir fare modelinde *Staphylococcus aureus* enterotoksin B'nin nazal uygulamasının allerjenle ortaya çıkan bronşiyal eozinofiliyi arttırdığı gösterilmiştir [1408]. Ancak, Ragab ve ark.nın [1086] rinosinüzit ve astım şiddeti arasında ilişki bulamaması gibi, rinosinüzit ve astım arasındaki ilişki her zaman klinik olarak var olmayabilir. Bununla beraber, astımlı hastalar astımlı olmayanlardan daha fazla BT anormallikleri göstermişler [1409] ve astımlı hastalardaki BT anormallikleri balgam

eozinofilisi ve pulmoner fonksiyon ile korele bulunmuştur [1407].

Kronik üst ve alt hava yolu inflamasyonu arasındaki etkileşim primer olarak KRS'de değil, allerjide çalışılmıştır

KRS için ESC sinonazal semptomları azaltmayı amaçlar ama aynı zamanda bronşiyal semptomları iyileştirir ve bronşiyal astım için kullanılan ilaçları azaltır [1410-1413]. Ortalama 6,5 yıllık takipten sonra astımlı hastaların %90'ı astımlarının ESC'nin öncesinden daha iyi olduğunu, astım atak sayılarının ve astım için ilaç kullanımlarının azaldığını rapor ettiler [1414]. KRS ve astımı olan çocuklarda da sinüs cerrahisi, astım nedeniyle hastane yatışlarının azalması ve okula gidilmeyen gün sayısında azalma ile kendini gösterecek şekilde, astımın klinik gidişini iyileştirir [1415]. Bazı yazarlar KRS ve astımı olan hastalarda akciğer fonksiyonlarının ESC'den fayda sağladığını bildirirken [1413, 1416, 1417], diğerleri bunu onaylamamışlardır [1410, 1412, 1415]. Bütün çalışmaların ESC'nin astım üzerinde faydalı etkisi olduğunu göstermemesi dikkat çekicidir. Çalışmaların sonuçlarının uyumlu olmaması, bu çalışmalardaki hastaların heterojen olması ve sayılarının az olmasının yanı sıra, çalışılan sonuç parametrelerindeki farklılıklar nedeniyledir. İlginç şekilde, alt hava yolu hastalığı varlığı ESC sonrası sonuç üzerinde negatif etki yapabilir. Astımlılarda, astımlı olmayan grupla karşılaştırıldığında ESC'den sonraki sonuçlar anlamlı olarak daha kötüdür [1411, 1417]. ESC sonrası kötü sonuçlar aspirin-intoleran astımlı hastalarda da rapor edilmiştir [1215, 1419, 1420]. Diğer taraftan başka yazarlar, astımın primer [1219, 1421] veya revizyon ESC'den [1409] sonra kötü sonuçları öngören bir faktör olmadığını rapor etmişlerdir. ESC yapılan 120 olguluk bir seride, Kennedy [762], aynı şiddette sinüs hastalığı olanlar karşılaştırıldığında astımın ESC sonucunu etkilemediğini, ancak astımın en kötü hastalarda sonucu kötü olarak etkilediğini bildirmiştir.

İlginç şekilde Ragab ve ark., [1422] NP'li ve NP'siz KRS'si ve astımı olan 43 hastada medikal ve cerrahi tedaviyi karşılaştıran ilk randomize kontrollü çalışmayı yayımlamışlardır. Medikal tedavi, 12 hafta süreyle eritromisin, alkali nazal yıkama ve intranazal kortikosteroid preparatından oluşmuş ve hastaların klinik durumuna göre ayarlanan intranazal kortikosteroid preparatı ile devam etmiştir. Cerrahi tedavi grubuna ESC yapılmış ve 2 hafta süreyle eritromisin, alkali nazal yıkama ve intranazal kortikosteroid preparatı, 3 ay süreyle alkali nazal yıkama ve intranazal kortikosteroid preparatı verilmiş ve daha sonra hastaların klinik durumuna göre ayarlanan intranazal kortikosteroid preparatı ile devam edilmiştir. KRS için hem medikal hem de cerrahi tedavi rejimleri astım durumunda subjektif ve objektif iyileşmelerle ilişkili bulunmuştur. İlginç şekilde, üst hava yolu semptomlarındaki iyileşme astım semptomlarındaki iyileşme ve kontrol ile koreledir.

Astım varlığı NP'li/NP'siz KRS'de ESC'den sonraki tedavi sonucu için negatif bir öngördürücüdür

5.2.3. Astım ve NP'li kronik rinosinüzit

Astımı olmayan hastalardaki daha düşük yüzdeler ile karşılaştırıldığında, astım hastalarının %7'sinde NP vardır. Atopik astım ve geç başlangıçlı astımda NP daha sık tanı alır (%10-15). Diğer taraftan, NP'li hastalar hikâye, pulmoner fonksiyon ve histamin provokasyon testleri ile değerlendirildiğinde, %60'a varan oranlarda alt hava yolu tutulumları vardır [1423]. Aspirinle ortaya çıkan astım; aspirin duyarlılığı, astım ve NP üçlüsü ile karakterize ayrı bir klinik sendromdur ve tahmin edilen prevalansı genel popülasyonda %1 ve astımlılarda %10'dur [1424].

NP hastalarında artmış *S. aureus* kolonizasyonu ve *S. aureus* enterotoksinlerine karşı spesifik IgE varlığı saptanmıştır [661]. İlginç şekilde, NP ve komorbid astım veya aspirin duyarlılığı olan olgularda kolonizasyon oranları ve NP dokusunda IgE varlığı artmış olarak bulunmuştur. Süper antijenik aktiviteleriyle, enterotoksinler inflamatuar hücreleri antijene spesifik olmayan bir yolla uyarabilirler. Gerçekten de *S. aureus* enterotoksin B'nin nazal uygulanması deneysel allerjik astımı ortaya çıkarabilmektedir [1408].

Bugüne kadar NP'nin medikal tedavisinin astıma etkilerini konu alan iyi yapılmış çalışma yoktur. NP için ESC'den sonra, eşlik eden astımı olan hastaların akciğer fonksiyonunda anlamlı iyileşme ve sistemik steroid kullanımında azalma dikkati çekmişse de, bu durum aspirin intoleran astım hastaları için geçerli değildir [1420]. NP hastalarından oluşan küçük bir seride ESC, astım durumunu etkilememiştir [1425]. Ancak hastaların çoğunda burun solunumu ve yaşam kalitesi iyileşmiştir. NP için yapılan cerrahinin astım üzerindeki etkilerine ilişkin veriler daha çok cerrahinin astımın değişik parametrelerinde faydalı etkisi olduğuna işaret etmektedir. Ehnhage ve ark., [1426] NP'si olan 68 astımlı olguda günde iki kez 400 µg flutikazon propiyonat nazal damla ile takip edilen fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi (FESC)'nin nazal ve alt hava yolu parametreleri üzerindeki etkilerini araştırdılar. Çalışma 21 hafta sürdürüldü ve FESC'nin nazal ve alt hava yolu parametreleri üzerindeki etkileri araştırıldı. FESC; ortalama astım semptom skorları, günlük pik ekspiratuar akım hızı ve ölçülen tüm nazal parametreleri anlamlı şekilde iyileştirdi [1426]. Batra ve ark., [1420] NP ve oral kortikosteroid (OKS) bağımlı astımı olan 17 hastada FESC'den sonra akciğer fonksiyonunda (FEV1) anlamlı iyileşme ve OKS kullanımında azalma tespit etmişlerdir. NP ve astımı olan 13 hastalık bir seride, Uri ve ark., [1425] FESC'nin masif nazal polipozisli hastalarda astım durumunu

iyileştirmediğini rapor etmişlerdir. Buna rağmen, OKS ve bronkodilatatör inhaler kullanımında anlamlı bir azalma olmuştur. NP ve astımı olan 35 kişilik bir astım alt grubunda Ragab ve ark., [1427] FESC'nin astımın iyileşmesine yönelik subjektif ve objektif bir eğilimi olduğunu rapor etmiştir. Çalışma sonuçları her zaman uyumlu olmasa da, genel olarak FESC'nin nazal polipoziste astım üzerinde pozitif bir etkisi olduğu görülmektedir.

5.2.4. Kistik fibrozis ve rinosinüzit

Çocuklarda bilateral NP genellikle kistik fibrozis (KF)'nin bir klinik belirtisidir [1428]. KF hastalarının çoğunda sinonazal inflamasyon bulunur ve 1/3'ünde NP vardır. Rinosinüzit, normal veya sınırda ter testi sonucu olan ve kistik fibrozis transmembran regülatör (CFTR) (CFTR) geninde sadece bir hafif mutasyon taşıyan ve atipik KF hastası olarak adlandırılan hastalarda, sıklıkla başvuru semptomu olabilir [1428].

KF hastalarında BAL ve sinüs kültürleri arasında anlamlı bir ilişki mevcuttur [1429]. Sinüs cerrahisi yapılan KF'li çocuklar akciğer fonksiyonu parametrelerinde biraz iyileşme deneyimleyebilirler, ancak bu değişiklik genele yansımayabilir [1430]. FESC'nin KF'de alt hava yoluna etkisi hakkında büyük ölçekli çalışmalar yoktur.

5.2.5. KOAH ve rinosinüzit

Solunum hastalıkları akademik ünitesine başvuran KOAH hastalarının çoğunun sinonazal semptomları olmasına rağmen, KOAH hastalarının üst hava yolları, astıma nazaran daha az çalışılmıştır [1431, 1432]. KOAH hastalarının nazal lavajlarında bazı pro-inflamatuar mediyatörler bulunmuş [1432] ve nazal semptomlar yaşam kalitesindeki toplam bozulmayla uyumludur [1431]. Yakın zamanda, bronşiektazisi olan çok sayıda hastanın; rinosinüzit semptomları, BT'lerinde radyolojik anormallikler ile başvurdukları [1433] ve koku kapasitelerinin azaldığı gösterilmiştir [1434]. KOAH ve bronşiektazi hastalarında üst hava yolu tedavisinin etkisi uygun bir şekilde araştırılmalıdır.

5.3. Kistik fibrozis

5.3.1. Özet

KF hastalarında birden fazla genetik ve protein ekspresyon farklılığının, bu hastaların KRS geliştirme eğilimine katkıda bulanabildiğine dair kanıtlar artmaktadır. Gelecekteki çalışmalar, KF hastalarında KRS'yi önlemek veya şiddetini azaltmak için kullanılabilecek genom ve proteom seviyesinde genetik hedefler belirleyebilir. Topikal nazal dornase alfa, nazal olarak nihale edilen veya irrigasyon yapılan antibiyotikler ve serum fizyolojik irrigasyonlarının hepsinin, monoterapi olarak veya ESC ile kombine edildiğinde KRS'li KF hastalarında sonuçları iyileştirdiği gösterilmiştir. KRS'li KF hastalarında medikal ve cerrahi tedavinin rolünü daha iyi anlamak için yeni prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

5.3.2. Giriş

KF, beyaz ırktaki en yaygın ölümcül resesif hastalıktır. Yedinci kromozomdaki CFTR geninde, defektif bir klor kanalı üretimine neden olan bir mutasyon sonucu ortaya çıkar. Bu daha sonra KF hastalarında uygunsuz tuz dengesine ve koyu yapışkan sekresyonlara yol açar. Bulgarelli ve ark. [1435] ve diğerleri KF'nin pulmoner ve pankreatik belirtileri olan hastalarda sinüzit rapor ettiklerinden beri, KF'li hastaların erken ve tedaviye dirençli KRS'ye yatkın olduklarının farkına varılmıştır. Mukus stazı ve bozulmuş mukosiliyer transport önemli bir rol oynamasına rağmen, bu ilişkide rol oynayan bütün faktörler henüz açıklığa kavuşturulamamıştır. Kronik bakteriyel enfeksiyonlar ve konakçının inflamatuar yanıtı sinüslerde, akciğerde ve gastrointestinal sistemde staz ve hasara neden olur ve artmış mukus viskozitesi sinüs ostiumlarında tıkanmaya, siliyer klirenste disfonksiyona ve rekürren polipozis ve paranazal sinüs enfeksiyonlarına neden olur.

5.3.3. Kronik rinosinüziti olan kistik fibrozis hastalarında anatomik, histopatolojik ve fizyolojik faktörler

Histopatolojik çalışmalar, KF ve kontrol hastalarında eksprese edilen proteinlerde, özellikle bazı inflamatuar yolaklarda yer alan proteinlerde birtakım farklılıklar bulmuştur. Ek olarak, KF hastasının sinonazal mukozasının glandüler yapılarında değişiklikler saptanmıştır. Çalışmalar, KF hastalarında hipoplazi veya sinüs boşluklarında azalmış havalanma gibi anatomik değişiklikleri incelemiştir. KRS'li hastalarda heterozigot CFTR gen mutasyonlarının prevalansı da çalışılmıştır.

5.3.3.1. Bakteriyoloji/mikoloji

KF'li hastalarda bakteriyoloji ve BAL ve paranazal kavite kültürlerinden elde edilen patojen bakterilerin ilişkisi, yakın zamanda bir araştırma konusu olmuştur [1429]. FESC yapılan KF hastalarında, BAL'dan ve paranazal kalitelerden elde edilen kültür örneklerinden en sık olarak *Pseudomonas aeruginosa*, *S. aureus* ve *Streptococcus viridans* elde edilmiştir. İstatistiksel analiz, *P. aeruginosa* ve *S. aureus* için paranazal kavite kültürleri ve alt hava yolu BAL kültürlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Diğer bir çalışma, sinüs fungal izolatları nedeniyle ESC yapılan ardışık 30 KF hastasını derlemiştir [1436]. Fungal kültürlerin %33'ü pozitiftir ve iki hastaya yeni allerjik fungal sinüzit tanısı konmuştur. Fırsatçı patojen *P. aeruginosa*, KF'si olan hastaların hava yollarında sık olarak kolonize olmaktadır. Bir çalışmada, paranazal sinüslerin bakteri kolonizasyonu için bazı çocuklarda önemli bir yer olduğu gözlenmiştir. Paranazal sinüsler genellikle özel bakteri alt popülasyonlarını barındırırlar ve erken kolonizasyon evrelerinde sinüslerden alt hava yollarına bir migrasyon

var gibi görünmekte ve sinüslerde bağımsız bir adaptasyon ve gelişim olduğunu düşündürmektedirler. Önemli bir şekilde, kronik akciğer enfeksiyonunun başlangıcından önce, mutasyon ve antibiyotik dirençli klonları olan soylar, sinüs popülasyonun parçalarıdır. Buna göre, paranazal sinüsler adapte edilmiş *P. aeruginosa* klonlarının korunmuş muhtemel yerleşim bölgeleridir, bunlar aralıklı olarak akciğerlere ekim yaparlar ve takip eden kronik akciğer enfeksiyonlarına yol açarlar [1437]. *P. aeruginosa*'nın paranazal sinüslerin anoksik kısımlarındaki büyümeleri sırasında akciğerlerdeki ortama adapte olabilecekleri veya uyum sağlayabilecekleri öne sürülmüştür [1438].

5.3.3.2. Araşidonik asit metabolizması

KF'li hastaların pro-inflamatuar sitokin, lökotrien ve prostoglandin metabolizmalarının artmış olduğu bilinmektedir. KF'li ve KF'si olmayan KRS'li hastaların sinonazal epitel ve submukozal bezlerindeki siklooksijenaz 1 ve 2 (COX-1 ve -2) ve 12-lipoksigenaz (12-LO) boyanma paternleri, KF hastalarında kontrol KRS hastalarıyla karşılaştırıldığında kolumnar epitel ve submukozal bezlerde COX-2 ve 12-LO için anlamlı derecede artmış boyanma göstermiştir [1439]. COX-1, 5-LO veya 15-LO'nun boyanma özellikleri için boyanma yoğunluğunda anlamlı bir farklılık dikkati çekmemiştir. KF'li hastaların nazal poliplerindeki COX-1 ve COX-2'nin ekspresyonları incelenmiştir [1440]. KF'li

Tablo 5.3.1. KF Histolojik, immünhistokimyasal ve immünolojik belirteçler.

Çalışma	Belirteç	Doku	Metot	Sonuç
Owens ve ark. 2008 [1439]	COX-1, COX-2, 5-LO, 12-LO, ve 15-LO	Sinonazal epitel ve submüköz bezler	IHC	KF hastalarında kontrollerle karşılaştırıldığında epitelyal COX-2'de (sitoplazma) ve 12-LO'da (sitoplazma ve nükleus) ve submüköz bezlerde COX-2 (sitoplazma) ve 12-LO (sitoplazma) için anlamlı yükselme. COX-1, 5-LO, veya 15-LO'da fark yok
Roca-Ferrer ve ark. 2006 [1440]	COX-1, COX-2	Nazal polipler ve nazal mukoza	RT-PCR ve Western blot	KF NP'lerinde COX-1ve COX-2 mRNA'sı kontrol mukozaya göre anlamlı derecede yüksek, COX-1 ve COX-2 protein düzeyleri KF NP'lerinde nazal mukoza KF olmayan NP'lere göre anlamlı derecede yüksek
Schraven ve ark. 2011 [1441]	Müköz kanallar ve bezler	Sinüs mukozası	Histoloji ve IHC	KF dilate glandüler kanallar, müköz bez predominansı, artmış plazma hücreleri ve mast hücreleri gösteriyor ancak eozinofillerde artış yok
Wu ve ark. 2001 [1442]	Goblet hücreleri, submüköz bezler ve müsin gen eksprese eden hücreler	Sinonazal mukoza	Histoloji ve IHC	KRS/KF'de submüköz bezlerin alanında anlamlı artış, KF'siz KRS'ye göre KRS/KF'de glandüler MUC5B ekspresyonunda artış
Knipping ve ark. 2007 [1443]	Bezler, goblet hücreleri	Alt konkalar ve nazal polipler	Histoloji ve IHC	Yüksek oranda goblet hücreleri, kistik dilatasyon içeren anormal serömüsinöz bezler içeren KF dokusu. Supranükleer hücre bölümünde nonhomojen heterojen glandüler damlacıklar içeren glandüler hücreler
Sobol ve ark. 2002 [862]	CD3, CD25, CD68, CD20, MPO, CD138, eotaksin, IL-1beta, IL-2sRalfa, IL-5, IFN-gamma, IL-8, TGF-beta1 ve TNF-alfa	Sinonazal mukoza dokusu	IHC	NP ve KF-NP T hücrelerinde sayı/aktivasyon artışı gösterdi, NP hastaları plazma hücrelerinde artış gösterdi. NP'de eozinofil, eotaksin, ve eozinofilik katyonik protein düzeyleri KRS, kontroller ve KF-NP ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksekti. KRS, yüksek IFN-gama ve TGF-beta düzeyleri ile Th1 polarizasyonu, NP yülsek IL-5 ve IgE düzeyleri ile Th2 polarizasyonu gösterdi.
Ebbens ve ark. 2010 [18]	CD34, sialilaze Lewis X Antijeni	Nazal mukoza	IHC	NP'li KRS hastaları- azalmış CD34 damarlar, artmış eozinofiller ve [sLe(x)] eksprese eden damarlarda azalma. Doku eozinofilisi, ama NP/aspirin intoleransında endotelyal sLe(x) yüzdesi artmamış. KF NP, basit NP'ye benzer. Antrokoanal polipler- düşük doku eozinofilleri ve endotelyal sLe(x) + damarlar.
Woodworth ve ark. 2007 [1444]	Surfaktan gen ekspresyonu (SPA1, A2, ve D)	Sinonazal doku	RT-PCR	KF hastalarında kontrollere göre anlamlı derecede artmış SPA1, SPA2, ve SPD mRNA. KRS-NP, daha yüksek SPA1, SPA2, ve SPD gösterdi, ama düzeyler KF hastalarından daha düşük. AFS hastalarında kontrollere göre anlamlı olmayan SPA1, SPA2, SPD yüksekliği.

hastaların nazal mukozalarındaki COX-1 ve COX-2 mRNA protein ekspresyonunun derecesi RT-PZR ve Western blot analizi kullanılarak incelenmiştir. COX-1 ve COX-2 mRNA düzeyleri KF nazal poliplerinde kontrol nazal mukozadan yüksektir, ancak KF nazal polipleri ile KF olmayan nazal polipler arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. COX-1 ve COX-2 protein düzeyleri KF nazal poliplerinde KF olmayan nazal polipler ve kontrol nazal mukozasından daha yüksektir. COX-1 ve COX-2 ekspresyonundaki artışının KF hastalarında rapor edilen prostanoidlerin fazla üretimi ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

KRS'li KF hastaları COX, MUC/musin ve surfaktan gen ekspresyonlarında artış gösterdikleri gibi, L-selektin aracılı lenfosit lokalizasyon ve adezyonunda da yüksek düzeylere sahiptirler. KF hastalarında paranazal sinüs gelişimi genellikle azalmıştır

5.3.3.3. Mukus üretimi ve glandüler histoloji

Pediatrik KF hastaları ve KF'si olmayan ve sinüs cerrahisi yapılan polipli KRS hastalarında yapılan bir çalışmada, her bir grubun cerrahi olarak elde edilen sinüs spesimenlerini konvansiyonel histoloji ve immünhistokimya kullanarak incelendi [1441]. KF hastaları, KF olmayan hastalar ile karşılaştırıldıklarında, genişlemiş glandüler kanallar, anlamlı şekilde artmış plazma ve mast hücre sayısı ile müköz bez hakimiyeti varken, eozinofiller artmış izlenmedi. Bir başka çalışma, pediatrik KRS kontrollerin ve KRS'li pediatrik KF hastalarında paranazal sinüs mukozasının histolojik ve morfometrik özelliklerini incelemiştir [1442]. Goblet hücrelerinin sayısı (GB) ve musin eksprese eden hücreler ve submukozal bez (SMB) alanı ile MUC5AC ve MUC5B müsinlerinin hücresel lokalizasyon ve ekspresyonu belirlendi. Kontrollerle karşılaştırıldığında, KRS/KF'si olan hastalarda SMB'lerin anlamlı olarak daha fazla bir alanı (4,4 kat) olduğu izlendi. KRS/KF grubunda ne GB hiperplazisi, ne de MUC5AC ekspresyonunda artış izlendi, ama KRS/KF grubunda artmış glandüler MUC5B ekspresyonu için pozitif bir eğilim vardı. Bir çalışma pediatrik KF hastalarında mikroskobik ultrastrüktürel mukozal değişiklikleri incelemiş ve kronik inflamasyonu olmayan nazal mukozaları kontrol olarak alarak, KF'li hastaların duodenal mukozaları ile karşılaştırmıştır [1443]. KF hastalarının mukozaları, yüksek oranda goblet hücreleri içeren kalın bir solunum epiteli tabakası altında büyük müköz hücreler ve kistik dilatasyonlarla birlikte anormal morfolojik yapılar gösteren seromüsinöz bezler göstermektedir. Glandüler hücreler, supranükleer hücre kısmında homojen olmayan heterojen glandüler damlacıklar göstermiştir. Nukleuslar artmış aktivitenin göstergesi olarak dağınık kromatin içermektedir ve Golgi cisimciğinin yapıları açık bir şekilde saptanabilmektedir. KF'yi de içerecek şekilde inflamatuar KRS'nin değişik formlarında surfaktan gen ekspresyonundaki (SPA1, A2 ve D) değişiklikler incelenmiştir [1444]. KF'li hastalar, kontrollerle karşılaştırıldığında, anlamlı derecede artmış SPA1, SPA2 ve SPD mRNA'sı göstermişlerdir. NP'li KRS'si olan hastalar da artmış SPA1, SPA2 ve SPD düzeyleri gösterirken, bu düzeyler KF hastalarından daha düşük bulunmuştur. Allerjik fungal sinüzit (AFS)'li hastalarda artmış SPA1, SPA2 ve SPD izlenmiş, ancak artışlar sağlıklı kontrollere göre anlamlı bulunmamıştır.

5.3.3.4. İnflamatuar mediyatörler

KF hastalarında farklı inflamatuar yolaklardaki değişiklikler incelenmiştir. Bir çalışma, KF'li KRS hastalarının inflamatuar hücre ve sitokin profillerini, bu hastalığı olan erişkinlerle ve allerji veya sinüs hastalığı olmayan kontrol hastalarını karşılaştırmıştır [862]. İmmünhistokimyasal analizde, KF hastalarında, KF'si olmayanlar ve kontrollerle karşılaştırıldığında daha fazla sayıda nötrofil, makrofaj, ve interferon (IFN)-gama ve IL-8 için messenger RNA eksprese eden hücreler bulunmuştur. Eozinofiller ve IL-4, IL-5 ve IL-10 için messenger RNA eksprese eden hücrelerin sayıları KRS hastalarında, KF hastaları ve kontrollerden daha yüksek bulunmuştur. Diğer bir çalışmada KRS'nin alt grupları inflamatuar mediyatör profilleriyle belirlenmiştir [620]. NP hastaları, NP'li KF hastaları, NP'siz KRS hastaları ve kontrol hastalarının sinonazal mukoza dokuları CD3, CD25, CD68, CD20, miyeloperoksidaz (MPO), CD138, eotaksin, IL-1beta, IL-2sRalpha, IL-5, IFN-gama, IL-8, transforming growth faktör (TGF)-beta1, ve tümör nekrozis faktör (TNF) -alfa için boyanmıştır. NP ve KF-NP hastaları T hücresi sayısı ve aktivasyonunda artış gösterirken, sadece NP hastaları plazma hücrelerinde bir artış sergilemişlerdir. NP hastalarında, KRS, kontroller ve KF-KRS'ye göre anlamlı derecede artmış eozinofilik belirteç [eozinofiller, eotaksin, ve eozinofil katyonik protein (ECP)] düzeyleri saptanmıştır. KRS yüksek IFN-gama ve TGF-beta düzeyleri ile Th1 polarizasyonu gösterirken, NP yüksek IL-5 ve IgE konsantrasyonları ile Th2 polarizasyonu göstermiştir. NP ve KF-NP, KRS ve kontrollerden ödem ile ayırt edilmiş, KF-NP çok belirgin bir nötrofilik inflamasyon göstermiştir. Endotelyal L-selectin ligandının ekspresyonu KF hastalarını kapsayacak şekilde NP'li hastalarda incelenmiştir [18]. Selektinler lökosit rekrütmeni için vazgeçilmez olan bir glikoprotein ailesidir ve L-selektin dolaşımdaki lökositlerin çoğu tarafından eksprese edilir. Lökositlerdeki L-selektin ve endotelyal hücrelerdeki karşı-reseptörlerin (CD34 gibi) polipsiz KRS'de lökosit rekrütmanında rol oynadığı gösterilmiştir. CD34 T hücrelerinin lenf nodlarına girmesi için de gerekli olan bir hücre-hücre adezyon molekülüdür ve L-selektine bağlanır. CD34 lenf nodu endotelinde eksprese edilirken, bağlandığı L-selektin T hücresinin üzerindedir. Sialilaze Lewis X Antijeni (sLe(x)) rapor edilen diğer bir selektin ligandıdır. NP'li hastalarda CD34+ damarlarda bir azalma görülürken, eozinofil sayıları ve endotelyal sülfatlanmış sLe(x) tetrasakkarit epitopları ekspresse eden damarların yüzdesi basit NP'li bütün gruplarda artmıştır.

Endotelyal sülfatlanmış sLe(x) epitopları da aspirin intoleransı olan NP hastalarında artmıştır. KF-NP hastalarının sonuçları basit NP için gözlenenlerle benzerdir. Antrokoanal polipler düşük doku eozinofil sayıları ve endotelyal sülfatlanmış sLe(x) epitopları içeren göreceli sayıda daha az damar ile karakterizedir.

5.3.3.5. Anatomik varyasyonlar

KF hastalarında temporal kemik pnömatizasyonu (TKP) ve paranazal sinüs pnömatizasyonu (PSP)'ndaki varyasyonlar BT ile değerlendirilmiştir [1445]. KF'li hastalar için genotip verileri belirlenmiştir. TKP, KF, KRS ve kontroller arasında değişiklik göstermemiştir. PSP, KF grubunda KRS ve kontrol gruplarına göre daha az gelişmiştir. KRS ve kontrol grupları PSP açısından farklı değildi. DeltaF508, daha kötü PSP fakat daha büyük TKP ile koreleydi. KF'de PSP bozulmuştu ve DeltaF508 homozigotluğu kötü PSP ile ilişkiliydi. TKP, KF popülasyonunda iyi korunmuştu ve DeltaF508 homozigotluğu daha fazla TKP ile koreleydi.

5.3.4. Heterozigot ve homozigot CFTR mutasyonları ve KRS

Kanıtlar, CFTR -mutasyon heterozigotlarının, doğal tip CFTR popülasyonu ile karşılaştırıldığında daha fazla KRS deneyimleme ihtimali olduğunu öne sürmektedir

Bazı çalışmalar, KRS popülasyonunda CFTR geninin prevalansını ve heterozigot mutasyonların hastaları KRS'ye predispoze edip etmediğini çalışmıştır [1446]. Bir çalışma, KRS hastaları ve kontrollerin DNA'larını genel popülasyonun KF allellerindeki mutasyonların %85'inden sorumlu olan 16 mutasyon için araştırmıştır [1351]. Bir KF mutasyonu olan KRS hastaları, ter klor testi, nazal potansiyel farklılık ölçümü ve ek mutasyonlar için DNA analizi ile KF tanısı için araştırılmışlardır. KRS'si olan 147 hasta ve KRS'si olmayan 123 kontrol gönüllüden, 11 KRS hastasının KF mutasyonu (DeltaF508, n= 9; G542X, n = 1; ve N1303K, n= 1) olduğu bulunmuştur. Tanısal testler bu hastaların 10'unda KF'yi dışlamış ve bir hastada KF tanısına gitmeyi sağlamıştır. KF mutasyonu olan KRS hastalarının oranı (%7) kontrol grubundan (%2) anlamlı derecede yüksektir. On KF taşıyıcısının 9'u CFTR gen polimorfizmi M470V'ye sahipti ve M470V homozigotları geriye kalan 136 KRS hastasında anlamlı derecede daha fazlaydı. Bir diğer çalışma, 261 zorunlu CFTR heterozigotunu ve astım, bronşiektazi, pnömotoraks, allerjik bronkopulmoner aspergillozis, sinüzit, nazal polipler, safra taşları, karaciğer sirozu, diyabet, pankreatit, kemik kırıkları ve hipertansiyon gibi KF ile ilişkili muhtemel hastalıklar için standart mutasyon paneli negatif olan 201 kişilik kontrol grubunu araştırdı [1447]. Heterozigotlar ve kontroller arasında hipertansiyon (taşıyıcılar 28/261, kontroller 7/201, p = 0,004) açısından fark yoktu ve erkeklerde nazal polipler (taşıyıcılar 7/126, kontroller 0/102, p değeri = 0,0178) ve yine hipertansiyon (taşıyıcılar 17/126, kontroller 5/102, p değeri = 0,0407) dışında fark yoktu. Araştırılan KF ilişkili hastalıklar, heterozigotların tümünde daha yüksek hipertansiyon oranı ve erkek KF heterozigotlarındaki daha yüksek nazal polipozis oranı dışında, KF heterozigotlarında kontrol olgularından daha sık değildi. Yaş uyumlu taşıyıcılar ve kontroller karşılaştırıldığında, bu farklılıklar kayboldu ve nazal polipler ve hipertansiyon açısından anlamlı farklılıkları olan gruplardaki yaş farklılıklarının buna katkıda bulunabildiğini düşündürdü. Bir çalışma, kommün şeklinde bir yaşam tarzı olan ve ortak çevresel maruziyetler deneyimleyen izole bir popülasyonda, bağıntı analizi kullanarak KRS'ye yatkınlığın altında yatan genetik varyasyonları inceledi [1337]. Fizik muayene, tıbbi görüşmeler ve tıbbi kayıtların gözden geçirilmesini kullanarak, taranan 291 kişi arasında KRS'si olan sekiz kişi belirlendi. Bu sekiz kişi 60 üyeli, dokuz jenerasyondan oluşan bir aile ağacında birbiriyle ilişkiliydi. KRS'ye yatkınlığı etkileyen lokuslar için bütün genomu içeren tarama, bütün genomu içeren 1123 belirteçle yapıldı ve en geniş bağlantı piki CTRF lokusunu içeren kromozom 7q31.1-7q32.1, 7q31'de bulundu; yine CFTR mutasyonlarının KRS için bir belirteç olabileceğine işaret etti. CFTR genindeki 38 mutasyonu genotiplemek bu ilişki sinyali için açıklama getiren bir varyasyon açığa çıkarmadı. Pediatrik bir popülasyonda yapılan bir çalışma KRS'si olan 58 beyaz çocuğu inceledi, bunların hiçbiri KF'nin tanısal kriterlerini sağlamamaktaydı ve hepsine ter testi ve bu etnik grupta görülen mutasyonların %90'ını tespit eden bir analizle CFTR mutasyonları için genotipleme yapıldı [1448]. Test edilen hastalardan %12,1'inde CFTR mutasyonları vardı, hâlbuki bu etnik grupta tahmin edilen oran %3 ile %4 arasında değişmekteydi. Mutasyonlar DeltaF508, R117H ve I148T'yi içermekteydi. Sadece bir çocuğun sınırda ter testi vardı. Hastaların ikisi rekürren *P. aeruginosa* rinosinüziti deneyimlemişlerdi ve her ikisi de DeltaF508 heterozigotuydu. Belirlenebilen CFTR mutasyonu olmayan diğer üç çocuğun sınırda yükselmiş ter testi sonuçları vardı. İlişkili bir çalışma, bilinen KF taşıyıcılarında KRS prevalansını incelemiştir [1449]. Zorunlu KF taşıyıcıları, (hastaların ebeveynlerinde KF var) sinüs hastalıkları anketiyle incelenmiş ve katılımcıların bir alt grubu bir doktor tarafından KRS belirti ve bulguları açısından değerlendirilmiştir. Zorunlu 147 KF taşıyıcısı arasından %36'sında hasta tarafından beyan edilen KRS vardır. Yirmi üç KF taşıyıcısı (ankette kendi beyanına dayalı olarak 14'ünde KRS var, 9'unda yok) klinik olarak değerlendirildi ve bunların 7'sine KRS tanısı kondu (7 hastanın hepsinde kendi beyanına dayalı KRS vardı), diğer 6'sında allerjik rinit veya rekürren akut rinosinüzit (7 hastanın hepsinde kendi beyanına dayalı KRS vardı), 10'unda ise aktif sinüs hastalığına dair herhangi bir kanıt yoktu (sadece 1 hastada beyanına dayalı KRS vardı).

Başka bir çalışma 126 KF hastasını inceledi, bunların 90'ında tipik klinik özellikler varken, 36'sında atipik fenotipler vardı [1450]. CFTR geninin genotipini belirlemek için genetik testler uygulandı. Bütün hastalarda nazal mukozanın sitolojik incelemesi yapıldı. KF'li hastaların %71,5'inde kronik nonspesifik rinosinüzit bulundu. Akut enfeksiyöz, kronik allerjik ve eozinofilli ile birlikte allerjik olmayan gibi, diğer rinosinüzit tipleri hastaların %21,4'ünde mevcutken, hastaların %7,1'inde hiçbir klinik semptom bulunmadı. KF'li hastaların %18,3'ünde NP'ler bulundu: tipik formlu 21 hastada ve atipik formlu 2 hastada. NP'ler, iki "güçlü" mutasyon içeren genotipi olan grupta, bilinmeyen veya "hafif" mutasyonları olan gruptan daha sıktı.

Sonuç: KRS'si olan KF popülasyonunda, KF'si olmayan KRS hastaları ile karşılaştırıldığında önemli immünolojik farklılıklar olduğuna dair Düzey II ve III kanıtlar vardır. KRS'li KF hastalarında COX-1 ve COX-2 faal olup artmış prostaglandin düzeylerine neden olur. Düzey III veriler ayrıca, müköz bez proliferasyonunda bir artış düşündürmektedir ve MUC musin gen ekspresyonu da KRS'li KF hastalarında görülmektedir, ayrıca KRS'li KF hastalarında lenfosit lokalizasyonu ve adezyonunda görev alan L-selektin reseptörleri de artmıştır. CFTR mutasyon heterozigotlarının KRS deneyimleme olasılığının daha çok olduğuna dair çelişkili Düzey II ve III kanıtlar varsa da, Düzey II ve III kanıtların çoğu KF mutasyonlarının heterozigot taşıyıcısı olan hastaların, normal doğal tip CFTR popülasyonu ile karşılaştırıldığında KRS'ye daha fazla predispoze olduğunu düşündürmektedir. Düzey II ve III kanıtlar KF hastalarındaki bronşiyal kültürler bakteriyolojisinin genellikle sinonazal bakteriyoloji ile korele olduğunu düşündürmektedir.

KRS'li KF hastalarında nazal olarak inhale edilen dornase alfanın kullanımını destekleyen Düzey I kanıtlar ve KRS'li KF hastalarında topikal antibiyotiklerin nebül şeklinde veya irrigasyon şeklinde kullanımını destekleyen Düzey II ve III kanıtlar vardır

5.3.5. Kistik fibrozis ve kronik rinosinüzitte medikal tedavi

5.3.5.1. Dornase alfa

İki çalışma, KRS'li KF hastalarında dornase alfa (mukolitik ajan Pulmozyme) kullanımını incelemiştir. KF ve kronik sinüziti olan 24 hasta üzerinde çift-kör, plasebo-kontrollü çalışmada, bir postoperatif yardımcı olarak dornase alfanın etkinliği çalışılmıştır [1451]. Hastalar üç yıllık bir süre zarfında sinonazal cerrahiye gitmişler ve cerrahiden bir ay sonra başlamak üzere 12 ay süreyle ya günde tek doz dornase alfa (2,5 mg) ya da hipotonik NaCl solüsyonu (5 mL %0,876 w/v NaCl solüsyonu) almışlardır. Primer sonuçlar burunla ilişkili semptomlar ve burunun endoskopik görüntüsü iken, sekonder sonuçlar 1. saniyede zorlu ekspiratuar hacim, nazal BT bulguları ve sakarin klirens testi sonuçları olmuştur. Hastalar tedaviden önce ve sonra değerlendirilmişlerdir. Bütün postoperatif sonuçlar birinci ayda her iki tedavi için de anlamlı derecede düzelmiştir ($p<0,05$); primer sonuçlar dormase alfa alan grupta 24 ve 48. haftalarda iyileşmiş ($p<0,05$), plasebo alan grupta 12. haftada iyileşmiştir. Sekonder sonuçlar 12. ayda dornase alfa grubunda plasebo grubuna göre sakarin klirens test sonuçları dışında daha iyidir ($p<0,01$). Özellikle, dornase alfa ve plasebo grupları arasında 1. saniyede zorlu ekspiratuar hacmin median göreceli farkı, dornase alfa grubunda anlamlı derecede düzelmiştir ($p<0,01$). Nazal olarak inhale edilen dornase alfa, 1. saniyede zorlu ekspiratuar hacim, nazal BT bulguları ve sakarin klirens test sonuçlarını düzeltmede hipotonik NaCl'den üstün bulunmuştur. bir başka çift-kör, plasebo-kontrollü çapraz geçişli çalışma, KF hastalarında dornase alfanın sinonazal inhalasyonunu incelemiştir [1452]. Primer sonuç parametreleri Sino-Nazal Sonuç Testi (SNOT-20) ile değerlendirilmiş, havalanan hacim ise MRG ile ölçülmüştür. Beş KF hastası 28 gün boyunca dornase alfa veya %0,9'luk NaCl inhale etmek üzere randomize edilmiş ve 28 günlük bir arınma döneminden sonra, alternatif tedaviye çapraz geçiş yapılmıştır. Serum fizyolojik SNOT-20 skorlarında uygun değişikliklerle ilişkili bulunmazken, dornase alfa SNOT-20 ile ölçülen yaşam kalitesini anlamlı derecede iyileştirmiştir. MRG sonuçları kesin bir yönelim göstermemiştir.

5.3.5.2. KF hastalarında topikal antimikrobiyal tedavi

Sistematik bir derleme, KRS hastalarında topikal antimikrobiyal tedavi için kanıtları incelerken, özellikle KRS'si olan KF hastalarıyla ilgili bazı veriler de derlemiştir [1453]. MEDLINE, EMBASE ve CINAHL veri tabanları, Kontrollü Çalışmalar için Cochrane Merkez Kayıtları (2007'nin üçüncü çeyreği); ve Sistematik Derlemeler için Cochrane Veri tabanında (2007'nin üçüncü çeyreği) yapılan bir araştırma, beşi çift-kör ve randomize olan yedi kontrollü çalışma ortaya koymuştur. Randomize çalışmalardan sadece biri pozitif sonuçlar vermiştir. Sonuçta, topikal antibakteriyellerin kullanımı için düşük düzeyli onaylayıcı kanıt mevcuttur. Yazarlar, nazal spreyle verilmesinden çok, nazal irrigasyon veya nebulizasyon kullanılması için kanıtlar bulmuşlardır. Antibakteriyel çalışmalar için, en yüksek kanıt düzeyi, cerrahi sonrası hastalarda uygulanan ve kültür kullanılarak tedavi yapılan çalışmalardır. KRS'nin hem stabil hem de akut alevlenmeleri antimikrobiyellerden yarar görüyor gibi görünmektedir. KRS'li KF hasta alt grubuna ait kanıtlar, topikal antimikrobiyallerin ilk seçenek tedavi olmadıklarını, ancak topikal steroidler ve oral antibiyotiklere dirençli hastalarda yararlı olabileceklerini düşündürmektedir.

5.3.5.3. Gen tedavisi

Bir adeno-ilişkili CFTR viral/vektör gen yapısı olan tgAAVCF ile ilgili tek bir faz II randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü çalışma bulunmuştur [1454]. tgAAVCF, 100 000 replikasyon ünitesi olarak 23 hastanın bir maksiller sinüsüne verilirken, kontralateral maksiller sinüse kontrol olarak plasebo tedavi uygulanmıştır. Ne primer etkinlik sonuç noktası (rekürren sinüzitin relaps hızı) ne de sekonder sonuç noktaları [sinüs transepitelyal potansiyel farkı (TEPD), histopatoloji, sinüs sıvısında IL-8 ölçümleri], tedavi edilen sinüsler hastaların kontrol sinüsleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlam kazanamamıştır. Bir sekonder sonuç noktası olan sinüs sıvısında IL-10 ölçümü, vektörün verilmesinden 90 gün sonra tgAAVCF verilen sinüste plaseboya göre anlamlı derecede artmıştır. tgAAVCF uygulaması iyi tolere edilmiş, istenmeyen solunum olayları veya sinüs histopatolojisinde artmış inflamasyon olmamıştır; Faz II çalışma tgAAVCF'nin güvenilirliğini teyit etmesine rağmen, hastanın kendi içindeki (within patient) kontrollü çalışması etkinliğini çok az desteklemiştir.

Sonuç: KRS'li KF hastalarında nazal olarak inhale edilen dornase alfa kullanımını destekleyen Düzey IB kanıt mevcuttur ve dornase alfa, burun ile ilişkili semptomlar, nazal endoskopik görünüm, FEV1 ve BT bulgularında, inhale edilen hipotonik veya izotonik tuzlu suyla karşılaştırıldığında iyileşmeler göstermiştir. KRS'li KF hastalarında ikinci basamak tedavi olarak nebulize edilen veya irrigasyonla verilen topikal antibiyotiklerin kullanımını destekleyen Düzey II ve III kanıtlar vardır. Bir transmembran iletkenlik regülatör viral vektör / gen yapısı olan tgAAVCF'nin güvenilirliğini kanıtlayan Düzey I kanıtlar olmasına rağmen, sinüzitin sıklığını azaltma, IL-8 düzeylerini azaltma veya inflamasyonun histopatolojik bulgularını düzeltmede kontrol vektörüne göre tedavi edici yararı gösterilmemiştir. KRS'li KF'si olan hastalarda oral ve topikal steroidler hakkında daha ileri kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

5.3.6. Kistik fibrozis ve kronik rinosinüzitte cerrahi tedavi

KRS'li KF hastalarındaki cerrahi tedavi hakkındaki veriler primer olarak Düzey III olmasına rağmen, KF hastalarında endoskopik sinüs cerrahisinin güvenilirlik ve etkinliğini desteklemektedir

5.3.6.1. Erişkin KF popülasyonunda ESC

Birkaç retrospektif çalışma ve olgu serisi KF popülasyonunda endoskopik sinüs cerrahisinin etkinliğini incelemişse de, spesifik olarak KF ve KRS hakkında randomize kontrollü çalışmaya rastlanmamıştır. KF hastalarında ESC'yi inceleyen bir tane prospektif randomize olmayan çalışma bulunmuştur [1455]. Bir çalışma retrospektif tıbbi kayıtları inceleyerek, bir KF popülasyonunda ilk cerrahi girişimden önceki nazal polipozisin yaygınlığını ve KF popülasyonunda preoperatif polipozisin yaygınlığının revizyon ESC üzerindeki etkisini değerlendirmiştir [1456]. Preoperatif klinik KF ve sinüzit tanısı olan hastalar, ilk cerrahi girişimden önce preoperatif olarak poliplerinin yaygınlığına göre prospektif şekilde 3 evreye ayrıldılar [polip yok (Evre A), hafif polipozis (Evre B) ve yaygın polipozis (Evre C)]. Revizyon ESC'ye ihtiyacı olan hastaların sayısı ile revizyon ESC'ye kadar olan ortalama süre, 3 grup arasında karşılaştırıldı: 14 hastanın revizyon cerrahisine ihtiyacı oldu: 3'ü hafif polipli ve 11'i yaygın polipliydi. Revizyon cerrahisine kadar geçen ortalama süre Evre B olanlarda 39,7 ayken, Evre C olanlarda 23,8 aydı ve revizyon ESC oranı üç grup arasında anlamlı derecede farklıydı. Nested bir olgu kontrol çalışması, KF'li erişkin hastalarda sonuçları değerlendirdi ve KF'si olmayan eşleştirilmiş kontroller ile karşılaştırdı [1456]. Preoperatif BT, preoperatif /postoperatif endoskopik bulgular ve iki hastalık spesifik yaşam kalitesi (QoL) ölçütündeki değişimler, hem preoperatif hem de postoperatif olarak değerlendirildi. Preoperatif BT skorları ve endoskopi skorları KF hastalarında anlamlı derecede daha kötüydü. Postoperatif endoskopi skorları KRS'li KF hastalarında anlamlı derecede daha kötüydü, ancak her bir grup içinde endoskopik iyileşme farklı değildi ve her iki grup ESC'den sonra QoL'de benzer iyileşmeler gösterdi.

KF hastalarını da içerecek şekilde tedaviye dirençli KRS olgularında endoskopik mega antrostominin yararı, tedaviye dirençli maksiler sinüzit nedeniyle endoskopik maksiler mega antrostomi (EMMA) yapılan hastaların retrospektif incelenmesi ile değerlendirildi [1457]. Uygun komorbid faktörler, daha önce yapılan Caldwell-Luc veya maksillofasiyal cerrahi (16/42), KF (11/42), astım (11/42) ve IgG eksikliğiydi (3/42). Hastaların %74'ü semptomlarında tam iyileşme rapor ederken, %26'sı kısmi semptomatik iyileşme bildirdiler. EMMA, KF alt grubu da dâhil olmak üzere, tedaviye dirençli maksiler sinüzit hastalarının tedavisinde etkili ve güvenli gibi göründü.

Prospektif bir çalışma, seri antimikrobiyal lavajlarla endoskopik cerrahinin (ESSAL) KF hastalarında etkinliğini, ESSAL yapılan 32 hastayı seri antimikrobiyal lavaj yapılmayan 19 konvansiyonel sinüs hastasıyla karşılaştırarak değerlendirdi [1455]. Konvansiyonel olarak tedavi edilen hastalara nazal polipektomi, etmoidektomi, antrostomi veya Caldwell-Luc operasyonu yapılırken, ESSAL yaklaşımı preoperatif rinosinuskopi ve BT, endoskopik cerrahi, bir postoperatif antral antimikrobiyal lavaj kürü ve aylık olarak antral kateterizasyonla idame antimikrobiyal lavajdan oluşuyordu. Başlıca sonuç ölçütü, ilk başvurudan sonraki

sinüs cerrahisinin şiddeti ve sıklığıydı. İki grup, nazal poliplerin varlığı da dâhil olmak üzere klinik prezentasyon açısından benzerdi. ESSAL grubunda hasta başına operasyon sayısı ve Caldwell-Luc prosedürleri daha azdı, 1 ve 2 yıllık takiplerde tekrarlanan cerrahi daha düşüktü.

KF hastalarının, KF olmayanlara göre daha kötü preoperatif BT ve endoskopi skorları olma eğilimleri vardır, ancak ESC'den sonra endoskopi ve QoL'deki iyileşme dereceleri KF'li ve KF'siz hastalarda benzer olma eğilimindedir. Seri antimikrobiyal lavajla ESC'nin, KF hastalarında sadece cerrahiye daha üstün olduğu gösterilmiştir ve KF hastaları dirençli hastalık için mega antrostomiden yarar görebilirler

Diğer bazı retrospektif, Düzey III çalışmalar, KF hastalarında ESC'nin etkinlik ve güvenliğini araştırmıştır. Nazal polipli KF'de ESC'nin etkisi hakkındaki retrospektif bir çalışma, 18-24 aylık bir takip süresinde, hastaların semptomlarının preoperatif şiddete dönmesi veya ikinci bir endoskopik cerrahi olması olasılıklarının %50 olduğunu göstermiştir [1458]. Daha çok mukopürülan rinore ve ağrı gibi enfektif preoperatif semptomları olan hastalar, başlıca burun tıkanıklığı olan hastalardan anlamlı derecede daha iyi sonuç elde etmişlerdir. Enfektif semptom grubunda olan hastaların preoperatif duruma doğru kötüleşme veya ikinci bir endoskopik sinüs operasyonuna gitme şansları, burun tıkanıklığı semptom grubunun %37'sidir. KF hastalarında fonksiyonel endoskopik etmoidektomi (FEE) hakkındaki retrospektif bir çalışma, 9/12 hastada 1 ile 3 yıllık takipte ve 5/7 olguda 3 yıllık takipten sonra, iyi veya hafif bir anatomik sonuçla semptomların iyileştiğini veya kaybolduğunu kaydetmiştir. Takip sırasında, yeni bir cerrahi prosedür (8 hastada sınırlı, 3 hastada tam) genellikle gerekli olmuştur. KF'li hastalarda ESC komplikasyonlarının retrospektif analizi, komplikasyon oranını %11,5 olarak göstermiş ve literatürde %0-17 arasında rapor edilen KF dışı hastaların ESC komplikasyon oranıyla olumlu derecede karşılaştırılabilir bulunmuştur. Akciğer transplantı sonrası, KF hastalarında sinüs cerrahisinin etkinliği hakkındaki ilişkili bir çalışma, akciğer transplantasyonu sonrası 37 hastayı değerlendirmiş ve ESC'yi %54 hastada başarılı, %27 hastada da kısmi olarak başarılı bulmuştur [1459]. Negatif sinüs aspiratları ve negatif BAL ile pozitif sinüs aspiratları ve pozitif BAL arasında anlamlı bir korelasyon bulunmuştur. Başarılı sinüs tedavisi, anlamlı derecede daha düşük trakeobronşit ve pnömoni insidansına neden olmuştur.

5.3.6.2. Pediatrik KF popülasyonunda ESC

Rekürren sinüzit nedeniyle opere edilen pediatrik KF hastalarının retrospektif bir derlemesinde, Duplechain ve ark. [1460] ESC'nin rolünü incelemişlerdir. Otuz iki çocuğun dosyası retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bütün çocuklar, iki hekimden biri tarafından opere edilmişlerdir. KF'li popülasyonda polip varlığı anlamlıdır, KF grubundaki hastaların %86 (14'ün 12'si)'sında cerrahi sırasında polip vardır, KF'siz KRS grubunda ise hastaların sadece %16 (18'in 3'ü)'sında polip bulunmuştur. KF grubunda intraoperatif sinüs kültürlerinin %89 (9'un 8'i)'u *Pseudomonas* türleri için pozitifken, KF'si olmayan gruptan alınan örneklerin hiçbirinde *Pseudomonas* organizmaları gösterilmemiştir. Pediatrik KF'li ve KF'siz popülasyonlarda ESC, güvenli, iyi tolere edilen ve etkili bir prosedürdür. Diğer bir retrospektif çalışma KF ve ESC arasındaki ilişkiyi araştırmıştır [1461]. KF tanısı konulan 16 pediatrik ve 1 erişkin hasta, kronik sinüs hastalığı ve nazal polipozis göstermiş, uzun süreli maksimal medikal tedaviye yanıt vermemiş ve ESC'ye gitmişlerdir. Hastalar veya ebeveynleri, kronik sinüs hastalığı ile ilgili semptomların pre- ve postoperatif şiddet ve sıklığını skorlamışlardır. Hastaneye yatma sayısı ile ölçüldüğünde, hastaların göreceli sağlık durumlarında değişiklik yoktur, ancak yaşam kalitelerinde anlamlı bir iyileşme vardır. FESC sonrasında burun tıkanıklığı, burun akıntısı ve postnazal akıntı sıklığında belirgin bir düşme ve yüksek bir hasta memnuniyeti mevcuttur.

Sonuç

KRS'li KF hastalarının cerrahi tedavisi üzerindeki veriler primer olarak Düzey III'tür. Eldeki veriler, KF ile ilişkili KRS'de ESC kullanılmasını ve retrospektif çalışmalarda bunun güvenilirlik ve etkinliğini desteklemektedir. Düzey III kanıtlar, aynı zamanda komplikasyon oranının KF'si olmayan hastalarla benzer olduğunu, ESC'nin pediatrik popülasyonda güvenilir olduğunu ve daha ağır polipozisi olan hastaların tekrar cerrahi geçirmeye daha yatkın olduğunu göstermektedir. İki Düzey IIA çalışma belirlenmiştir. Bir prospektif olgu kontrol çalışması, KF hastalarının daha kötü preoperatif BT skorları ve endoskopi skorları ve daha kötü postoperatif endoskopi skorları olmasına rağmen, KF hastaları ve KF'si olmayanlarda endoskopideki ve QoL'deki iyileşmeler benzerdi. Bir başka Düzey IIA prospektif çalışma, (ESSAL) KF hastalarında tek başına cerrahiden daha üstün olduğunu gösterdi, ESSAL hastalarında hasta başına düşen operasyon ve Caldwell-Luc prosedürü sayısı daha azdı, 1 ve 2 yıllık takiplerde tekrar ameliyat sayısı azalmıştı. Randomize kontrollü çalışmalar yoktur.

5.4. Aspirinle alevlenen solunum hastalığı

5.4.1. Özet

Rinosinüzit/astımı olan bir hastada aspirin duyarlılığı varlığı, sendromun bütün bileşenlerinin ortak tedavisini gerektiren şiddetli ve müzmin eozinofilik hava yolu hastalığı ile birliktedir. Başlangıçta tanıya dayalı olan ASA aşırı duyarlılığı tanısı, aspirinle oral, nazal veya bronşiyal provokasyon testleri ile doğrulanmalı/dışlanmalıdır. Aspirin /non-steroid antiinflamatuar ilaç (NSAİİ)'lardan kaçınılması önerilmeli ve hava yolu hastalığının tedavisi, yeterli topikal steroid dozu vurgulanarak, genel kuralları izlemelidir. Eğer sinüs cerrahisi yapılırsa, yararlı etkileri bronşiyal astıma da uzanabilir. Aspirinle desensitizasyon ve idame tedavisi, bazı hastalar için değerli bir alternatif olabilir.

5.4.2. Giriş

KRS olan bir hastada aspirin/NSAİİ'lere aşırı duyarlılık varlığı, sinüs cerrahisinden sonra yüksek polip nüksü olan, ağır, hiperplastik sinüs hastalığının habercisidir

KRS ve nazal polipozisi olan bir hastada aspirin veya diğer NSAİİ'lere karşı aşırı duyarlılık varlığı, özellikle hastalığın persistan ve tedaviye dirençli formu ile ilişkilidir, genellikle ağır astımla birliktedir ve "aspirin triadı" olarak adlandırılır [1462]. Üst ve alt hava yolu inflamasyonunun kronikliği NSAİİ'leri almak veya bunlardan kaçınmak ile ilişkili olmadığı ve NSAİİ'ler sadece zaman zaman semptomları alevlendirebildikleri için, yakın zamanda bu sendromu tarif etmek için Aspirinle alevlenen solunum hastalığı (AASH) terimi önerilmiştir [1463,1464]. Aspirine duyarlı astımlılarda nazal polipozis prevalansı %60-70 kadar yüksek olabilir, bu oran aspirine toleransı olan astımlılarda %10'dan daha azdır [1465]. Bu hastalardaki üst solunum yolu hastalığının beklenmedik şekilde ağır olması, kendini nazal poliplerin sık nüksü ve endoskopik sinüs cerrahisine sık sık ihtiyaç duyulması şeklinde gösterir [1466, 1467]. Aspirine aşırı duyarlılığı olan hastalarda NP'li rinosinüzit, bütün sinüslerin ve hava pasajlarının tutulumu ile karakterizedir ve BT ile gösterildiği üzere, AASH hastalarında hipertrofik mukozanın kalınlığı anlamlı derecede daha fazladır [1468].

5.4.3. ASA ile ortaya çıkan akut reaksiyonların patomekanizması

ASA duyarlı hastalarda oral veya intranazal aspirin provokasyonu veya diğer çapraz reaksiyon gösteren NSAİİ'ler ile akut nazal semptomlar (hapşırma, burun akıntısı ve tıkanıklık) ortaya çıkarılabilir. Bu akut istenmeyen reaksiyonların ortaya çıkma mekanizması siklooksijenaz 1 enziminin NSAİİ'lerle inhibisyonuna, bunu takip eden inflamatuar hücre reaksiyonuna ve hem lipid hem de lipid olmayan mediyatörlerin salınımına bağlanmıştır [1469, 1470].

ASA ile ortaya çıkan nazal reaksiyon, nazal sekresyonlardaki hem glandüler (laktoferrin, lizozim) hem de plazma (albumin) proteinlerin artışıyla birliktedir, ayrıca hem glandüler hem de vasküler kaynakları içeren karışık bir yanıtı işaret eder [1471]. Nazal yıkamalara mast hücresi (triptaz, histamin) ve eozinofile (ECP) spesifik mediyatörlerin eş zamanlı salınımı, her iki hücre tipinin aktivasyonunu açık bir şekilde göstermektedir [1472-1474]. Lökotrienlerin hücresel kaynağı belirlenememiş olmasına rağmen, ASA provokasyonundan dakikalar sonra nazal sekresyonda sistinil lökotrien artışı gösterilmiştir [1475]. İnflamatuar mediyatör salınımına paralel olarak, nazal sekresyonlarda, eozinofilleri anlamlı derecede artıran bir lökosit akımı ortaya çıkmıştır [1474].

Aspirin/NSAİİ'lere aşırı duyarlılık mekanizmaları immünolojik değildir, ancak siklooksijenaz inhibisyonu ile ilişkilidir ve araşidonik asit metabolizmasındaki bazı anormallikleri içerir

5.4.4. AASH'li hastalarda kronik rinosinüzit ve nazal polipozisin patomekanizması

ASA duyarlı hastalarda hava yolu mukozasının kronik eozinofilik inflamasyonu ve nazal polipozisin patomekanizması aspirin veya diğer NSAİİ'lerin alınmasına bağlı gibi görünmese de, aspirine duyarlı hastalarda rinosinüzit ve nazal polipozisin altında yatan patomekanizmanın aspirine toleransı olan hastalardan farklı olduğu ileri sürülmektedir [1467, 1476].

Hücreler ve sitokin profili

ASA aşırı duyarlılığı olan hastalarda belirgin bir doku eozinofilisi, rinosinüzit ve nazal polipozisin başlıca özelliğidir ve buna bağlı olarak ASA duyarlı hastalarda stimüle edilen veya stimüle edilmeyen nazal poliplerden saçılan hücrelerden anlamlı derecede daha fazla ECP salgılanır [1477, 1478]. Dokudaki artmış eozinofil sayısı, eozinofiil aktivasyonu ve sağkalımı ile ilişkili bazı sitokinlerin fazla sentezlenmesi ile özel bir sitokin ekspresyon profiline bağlanmıştır (örneğin; IL-5, GMC-SF, RANTES, eotaksin) [902, 1479, 1480]. IL-5'in aşırı üretiminin, nazal poliplerde eozinofillerin artmış sağkalımından sorumlu majör bir faktör olabileceği ve özellikle aspirin duyarlı hastalarda eozinofilik inflamasyonun artmış yoğunluğundan sorumlu olabileceği öne sürülmüştür [1481]. Aslında aspirin duyarlı hastaların poliplerinde azalmış apoptoz ve eozinofillerle artmış infiltrasyonun CD45RO+ aktive/hafıza hücrelerinin belirgin ekspresyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir ve bu hücresel patern rinosinüzitin klinik bulguları ile ilişkilidir [1482]. Bachert ve ark. [542], nazal polip dokusunda stafilokokkal enterotoksin (SAE)'lere karşı IgE'lerin bulunduğunu ve konsantrasyonlarının ECP, eotaksin ve IL-5 düzeyleri ile korele olduğunu göstermiştir. Bu ilişkiler özellikle ASA duyarlı hastalarda belirgindir ve ASA duyarlı

hastaların polip dokularındaki artmış IL-5 ve ECP ekspresyonunun, eozinofil proliferasyonu ve sağkalımı üzerinde direkt etki gösterebilen SAE'lerin varlığı ile ilişkili olduğunu veya SAE'lerin süperantijen gibi davranarak T hücre aracılı inflamatuar reaksiyonu tetikleyebildiğini düşündürmektedir [1483-1485].

Sadece aktive olan eozinofiller değil, mast hücreleri de ASA duyarlı hastaların polip dokularında fazla sayıdadır [824, 1486]. Mast hücrelerinin yoğunluğu polipektomi sayısı ile ilişkilidir ve bu hücrelerin nazal poliplerin patogenezinde önemli bir rolü olduğunu düşündürür. C-kit ligandı olarak da adlandırılan kök hücre faktörü (SCF) nazal polip epitel hücreleri tarafından oluşturulan multi potent bir sitokindir ve insan mast hücrelerinin sağkalım, kemotaksis ve aktivasyonu için önemlidir; ancak eozinofil aktivasyonu ve degranülasyonunda da rol oynar. Kültürdeki nazal polip epitel hücrelerindeki SCF ekspresyonu, nazal polip dokusundaki mast hücresi yoğunluğu ile yakından ilişkilidir ve aspirin toleransı olan hastalara göre aspirin aşırı duyarlılığı olan astımlı hastalarda anlamlı derecede daha yüksektir [1483]. AASH hastalarından alınan nazal polip dokusunda, hem aspirin toleransı olan hem de nazal polibi olmayan hastalarla karşılaştırıldığında, metalloproteinaz TIMP-1 ekspresyonunun anlamlı derecede azaldığı ve MMP-9/TIMP-1 oranının anlamlı derecede arttığı izlenmiştir, bu da poliplerdeki metalloproteinaz ekspresyonunun yeniden düzenlenmesi ve inflamatuar değişikliklerdeki önemini işaret etmektedir [1487].

Yakın zamanda, aspirin duyarlı hastaların nazal poliplerinde gen ekspresyonunu incelemek için mikroarray teknolojisi kullanılmıştır. AASH hastalarından alınan poliplerin farklı transkripsiyon ve metilasyon işaretleri olduğu gösterilmiştir [1029, 1488, 1489]. Ayrıca, proteomiklere dayanan yaklaşımların kullanılmasıyla, ATA ve AASH hastalarında farklı ekspresyon gösteren bazı proteinler belirlenmiştir, ancak günümüzde bu bulguların patofizyolojik ve fonksiyonel önemleri hâlâ bilinmemektedir [1490, 1491].

5.4.5. Araşidonik asit metabolizmasındaki anormallikler

Szczeklik ve ark. [1492] ASA duyarlı hastaların nazal polip hücrelerinin aspirinin inhibituar etkisine artmış duyarlılığı olduğunu gösterdiğinden beri, bu hasta alt grubundaki nazal poliplerde araşidonik asit metabolizması anormalliklerinin ayırt edici bir özellik olduğu düşünülmüştür. Nazal polipler tarafından prostaglandin E2 (PGE2)'nin anlamlı derecede daha az üretilmesi ile birlikte, bu hastaların nazal poliplerinde COX-2 ekspresyonunun azaldığı da rapor edilmiştir [1055, 1493]. COX-2 mRNA'sının ekspresyonunun ASA duyarlı hastaların nazal poliplerinde azalması, daha sonra transkripsiyon düzeyinde NF-KB aktivitesinin azalması ve COX-2 ekspresyon mekanizmalarının anormal regülasyonu ile ilişkilendirilmiştir [1494, 1495]. PGE2'nin eozinofil kemotaksisi ve aktivasyonu üzerinde inhibe edici etkiyi de kapsayan belirgin antiinflamatuar aktivitesi olduğu için, lokal PGE2 üretiminde intrinsik bir defekt veya PGD2/PGE2 arasındaki anormal dengenin aspirin duyarlı hastalardaki şiddetli eozinofilik inflamasyonun gelişmesine katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür [1496]. ASA toleransı olan hastalarla karşılaştırıldığında, ASA duyarlı hastaların polip dokularında anlamlı bir PGE2 defekti gösterilmesine rağmen, COX-2 mRNA'sının ekspresyonunun azalması ASA duyarlılığı olmayan hastaların nazal polipozisinin de bir özelliği gibi görünmektedir ve nazal poliplerin büyümesinde daha genel bir mekanizmayı temsil etmektedir [595]. Diğer yandan, nötrofil, mast hücresi, eozinofil ve prostoglandin EP2 eksprese eden fakat EP1, EP3 veya EP4 reseptörü eksprese etmeyen T hücrelerinin yüzdeleri, aspirin duyarlı olan hastalarda olmayanlara göre anlamlı şekilde azalmıştır ve inflamatuar hücrelerin reseptör düzeyinde olası bir regülatuar anormalliğini göstermektedir [1497].

Sistinil lökotrienler ASA duyarlı hastalardaki kronik mukozal inflamasyonun patogenezinde düşünülmüş ve bazı çalışmalar in vitro olarak ASA duyarlı astımlıların nazal poliplerinde aspirine tolaransı olanlarla karşılaştırıldığında sistinil lökotrienlerin daha fazla üretildiklerini göstermiştir [1498, 1499], ancak bu gözlemler, in vivo olarak nazal yıkamalar analiz edildiğinde yinelenememiştir [1471, 1475]. Benzer şekilde, nazal poliplerden dökülen hücreler kültüre edildiğinde, LTC4'ün bazal ve stimülasyon sonrası salınımları, ASA duyarlı ve ASA toleransı olan hastaların nazal polip hücrelerinde benzer bulunmuştur [902]. Daha yakın zamanda, ASA duyarlı hastaların nazal poliplerinde lökotrienlerin (5-LOX ve LTC4 sentaz) üretiminde yer alan enzimlerin ekspresyonunda ve LTC4/D4/E4 üretiminde artış bulunmuştur [1500-1502]. Hem ASA duyarlı hem de ASA toleransı olan poliplerde sistinil lökotrien üretiminin doku ECP konsantrasyonu ile ilişkili olması, bu mediyatörlerin aspirin duyarlılığından çok, doku eozinofilisine bağlı olduğunu düşündürmektedir. Diğer taraftan, ASA duyarlı hastaların nazal mukozasında lökotrien LT1 reseptörlerinin ekspresyonunda artış bulunması, bu hasta alt grubunda lökotrienlere lokal aşırı yanıt olduğunu düşündürmektedir [1496, 1503]. Daha yakın zamanda, 15-LOX yolağında oluşturulan diğer araşidonik asit metabolitleri ASA duyarlı hastalarda nazal polipozisle ilişkilendirilmiştir. Aspirin, ASA toleransı olan hastaların değil de, ASA duyarlı hastaların nazal polip epitel hücrelerinde 15-HETE üretimini tetikler ve bu hastalarda 15-LO yolağında spesifik bir anormallik olduğunu düşündürür [1493]. ASA duyarlı hastaların nazal polip dokularında 15-lipooksijenazın yükselmesi ve antiinflamatuar 15-LO metaboliti lipoksin A4'ün üretiminin azaldığının bulunması, nazal poliplerde 15-LO metabolitlerinin farklı, fakat henüz anlaşılamamış bir rolü olduğuna işaret etmektedir.

Özetle, asprin veya diğer NSAİİ'lere karşı aşırı duyarlılık olması KRS /nazal polipozisin sadece daha şiddetli ve

müzmin klinik gidişini göstermez, aynı zamanda inflamasyonun farklı hücresel, biyokimyasal ve moleküler belirteçleri ile ilişkilidir.

5.4.6. Doğal seyir

Aspirine aşırı duyarlılık gelişmesinden önce, genellikle KRS ve/veya astım hikâyesi vardır. Bazı olgularda hastalığın başlangıcı grip benzeri bir enfeksiyonla ilişkilidir ve bunu nazal poliplerle birlikte kronik, inatçı bir rinosinüzit gelişimi ve astımın ortaya çıkması takip eder [515]. Bir kez gelişince, rinosinüzit ve astım, aspirin ve diğer NSAİİ'lerden kaçınmadan bağımsız olarak, inatçı bir seyir gösterir [1463]. Hastalar genellikle non -allerjik rinit için tipik nazal semptomlar rapor etseler de hastaların önemli bir kısmı tarafından semptomların hem mevsimsel hem de perenniyal inhalan allerjenlere maruziyetten sonra alevlendiği rapor edilir [1466]. AASH'si olan hastalardaki rinosinüzit mukoza hipertrofisi ve polip oluşumu ile komplikedir: Rinoskopi ile tanı konulursa, nazal polipozisin prevalansı %60 ile 90 arasında değişir. BT'de hastaların %100'üne varan oranda polipoid mukoza hipertrofisi vardır ve nazal polipozisi olan ASA duyarlı hastalarda, ASA toleransı olan hastalara göre daha yaygındır [1468]. Nazal polipozisin cerrahiden sonra nüks etme eğilimi fazladır; ASA duyarlı hastalardaki nüks oranı, ESC'den sonra bile birkaç kat daha fazladır [1504].

ASA duyarlı hastaların bir alt grubu sadece üst solunum yolunda bir reaksiyon gösterebilir; bunların astımı yoktur, ancak bu hastalardaki nazal hastalığın (hipertrofik rinosinüzit) klinik tablosu ASA triadı olan hastalarda gözlenen ile benzerdir [1505]. Bu hastaların bazıları zaman içerinde tam aspirin triadına ilerlese de, gelecekte astım geliştirme riskleri bilinmemektedir.

5.4.7. AASH'nin tanısı

Aspirinle oral provokasyon veya lizin aspirinle nazal/bronşiyal provokasyon, aspirin/NSAİİ'lere aşırı duyarlılığı doğrulayan/dışlayan güvenilir araçlardır

ASA aşırı duyarlılığının tanısı ASA veya diğer NSAİİ'lerle ortaya çıkan istenmeyen yan etkilerin hikâyesiyle konur. Hikâyesi negatif olan astımlı hastalarda ve/veya NSAİİ'lere hiç maruz kalmayan, ancak ek risk faktörleri olanlarda (rinosinüzit, nazal polipozis, ölümcüle yakın reaksiyon öyküsü olanlar) istenmeyen reaksiyon riski daha da artmıştır ve provokasyon testi gerekebilir [1506]. Aspirin ve diğer NSAİİ'lere aşırı duyarlılığın tanısında oral provokasyon referans standardıdır ve oral aspirin provokasyonu için bazı protokoller geliştirilmiş ve tanımlanmıştır [1507, 1508]. Lizin aspirinle inhalasyon provokasyonu (asetik salisilik asitin çözünebilir formu) 1977'de Bianco ve ark. [1509] tarafından ortaya konulmuştur ve Avrupa'da genellikle bronşiyal astımlı hastalarda aspirin duyarlılığını doğrulamak/dışlamak için kullanılır. İnhalasyon testi, oral provokasyon testine göre daha hızlı ve daha güvenlidir (reaksiyon genellikle beta 2 agonistlerin inhalasyonu ile kolayca geri döndürebilir) ve her iki test de benzer duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir [1510, 1511]. Lizin aspirinle nazal provokasyon testi, klinik semptomlar, sonuçların değerlendirilmesi için objektif ve standardize hava yolu ölçümü teknikleri ile kombine edilebildiğinde, aspirin aşırı duyarlılığının tanısında kullanılabilecek bir araçtır [1512]. Test hızlı ve güvenilirdir ve bronş provokasyonu için uygun olmayan pulmoner fonksiyonu düşük astımlı hastalarda, poliklinik ortamında uygulanabilir. Deneyimli ellerde, intranazal aspirin provokasyonunun duyarlılığı, bronşiyal provokasyonun performansına yaklaşmaktadır [1512,1513].

Yakınlarda, aspirin duyarlılığının tanısı için aspirine spesifik periferik kan lökositlerini ölçen in vitro testler önerilmektedir.

Yeni geliştirilen in vitro testler (FLOW CAST ve ASPITest) ümit veren bir performans gösteriyor gibidir, ancak aspirin aşırı duyarlılığı varlığını doğrulayan rutin araçlar haline gelmeden önce, daha ileri araştırmalar ve geçerlilik çalışmaları gereklidir [1477].

5.4.8. AASH'li hastaların tedavisi

Selektif COX-2 inhibitörleri (selekoksib) aspirin duyarlı astımlılar tarafından iyi tolere edilir ve aspirin tiradı olan hastalarda NSAİİ'lerin iyi alternatifleridir

Duyarlı hastalarda iyi bir eğitim, ASA ve diğer NSAİİ'lerden kaçınmak önemli görünmektedir, zira aspirin ağır astım atağının bir nedeni olabilir [1510]. Hastaların çoğunda düşük ve orta dozlarda (1000 mg'dan düşük) asetaminofen alternatif bir antipiretik veya analjezik ilaç olarak önerilebilir. Seçici COX-2 inhibitörleri (nimesülid, meloksikam) de aşırı duyarlı hastaların hepsi tarafından olmasa da, çoğu tarafından tolere edilir ve bireysel olarak, oral provokasyondan sonra tolerabilite kanıtlandıktan sonra önerilebilir. Selektif COX-2 inhibitörleri (selekoksib) aspirine duyarlı astımlılar tarafından iyi tolere edilir ve aspirin tiradı olan hastalar için NSAİİ'lere ideal bir alternatif olabilir [1514].

Aspirine toleransı olan hastalarla karşılaştırıldığında, antilökotrienler aspirine duyarlı hastalarda daha etkili değildir

Astım/rinosinüziti olan bir hastada aspirin duyarlılığı, solunum sisteminin eozinofilik inflamasyon ile karakterize ve sendromun bütün bileşenlerinin detaylı tedavisini

gerektiren, ağır ve müzmin hastalığının habercisidir. AASH hastasında astım ve rinosinüzitin tedavisi genel rehberleri takip etmelidir, ancak AASH için bazı özel önlemler düşünülmelidir. Rinosinüzit için standart tedavi yüksek doz topikal steroidler, antibiyotikler ve semptomları kontrol altına almak ve nazal polip nüksünü yavaşlatmak için ara sıra oral kortikosteroid vermeyi içerir. Antilökotrien ilaçlar AASH hastalarında etkili olabilmelerine karşın, ASA toleransı olan hastalardakinden daha etkili değildirler [1515,1516]. Hastalığın belirli bir evresinde, KRS'nin semptomlarını gidermek ve sinüslerden polipoid dokuyu uzaklaştırmak için genellikle cerrahi prosedürler (polipektomi, FESC veya etmoidektomi) gerekir [1517]. AASH'li hastalar cerrahi girişime daha az yanıt verir gibi görünmesine rağmen [1419, 1420, 1519-1521], sinüs cerrahisinin faydalı etkileri bronşiyal astıma da uzanabilir [1518].

Nazal/sinüs cerrahisi (polipektomi, FESC veya etmoidektomi), AASH'li hastalarda daha az etkili olabilir

Astım semptomları ve alt hava yolu inflamasyonunu kontrol etmek için, genellikle uzun etkili beta-2 agonistlerle beraber uygun dozlarda inhale kortikosteroidler önerilmektedir, ama hastaların yaklaşık %50'sinde, hastalığı kontrol etmek için oral prednizolon ile kronik tedavi gerekli olabilir. Başlangıçtaki istenmeyen yan etkiden sonra tekrarlayan dozlarda ASA verilerek bir desensitizasyonun başarılabileceğine ilişkin bulgular vardır [1522-1526] (Kanıt düzeyi D).

Aspirinle desensitizasyon ve idame tedavisi, bazı hastalarda üst hava yolu semptomlarını hafifletir ve polibin nüks hızını azaltır

AASH hastalarında nazal poliplerin nüks hızını azaltabilen bir alternatif ama iyi belgelenmemiş yaklaşım, intranazal desensitizasyon ve çözünebilir lizin aspirin ile uzun süreli tedavidir [1527-1530].

5.5. İmmün yetmezlikler ve kronik rinosinüzit

5.5.1. Primer immün yetmezlikler

Rinosinüzit ve primer immün yetmezlikler (PİY) iki şekilde incelenebilir:

1. Birinci basamak hekimlerine veya kulak burun boğaz uzmanlarına rekürren akut rinosinüzit (RARS) veya KRS ile başvuran ve semptomlarına katkıda bulunan altta yatan bir PİY olabilecek hastalar veya

2. İmmünologlara birçok enfeksiyon ile başvuran ve klinik tablolarının bir yönü olarak RARS/ KRS'leri olabilen hastalar.

İlk durumda, immün değerlendirme için refere edilen KRS hastalarının yarısı kadarında T lenfosit disfonksiyonu olabilirken (560), kabaca %20'sinde azalmış IgG, IgA veya IgM vardır [560, 1531]. Ayrıca, yaklaşık %10'unda yaygın değişken immün yetmezlik (YDİY) vardır [560,1532]. FESC ve immün çalışma yapılan KRS hastaları arasında, %72'sinin düşük bazal pnömokok titreleri varken, %11-67'sinde pnömokok aşısına yetersiz fonksiyonel yanıt vardır [1531,1533] ve bu hastaların serum IgA'ları daha düşüktür [1533]. Bu çalışmalar üçüncü basamak kurumlarda yapılmıştır ve önemli seçim önyargısı olması olasıdır.

İkinci durumda, PİY'li hastaları değerlendirirken, Kuzey Amerika ve Avrupa'da YDİY en sık görülen semptomatik primer immün yetmezliktir ve insidansı 1:25 000 ve 1:66 000 arasındadır [1534]. YDİY hastalarının %36-78'i KRS ile başvurur [1534,1535]. PİY'in birden fazla formunun geniş bir kohortunda [1536], en sık tanı IgA yetmezliğiydi ve IgG alt sınıf eksikliği (%26) ve hipogamaglobulinemi (%23) ile takip ediliyordu; YDİY %15 hastada mevcuttu. Daha az sık görülenler kombine B ve T hücre defektleri (%11), fagositik defektler (%8) ve kompleman defektleri (%3) idi. RARS bu kohortun %41'inde ve KRS %40'ında mevcuttu [1537]. Pnömokok aşısına azalmış yanıtı ve buna göre fonksiyonel antikor eksikliği olan hastaların %77'sinde rinosinüzit vardı [1538].

5.5.1.1. Tanı

PİY tanısı zor olabilir. Toplumun %20'ye kadar olan kısmında bir IgG alt sınıf eksikliği bulunabilir, fakat klinik olarak asemptomatik seyredebilir [1539]. IgA eksikliği olan hastaların %90'a kadar olan kısmı asemptomatiktir [1539]. Buna göre, klinik olarak anlamlı tanı hem antikor yanıt verme yeteneğinde bir defekt hem de rekürren enfeksiyonlar olmasını gerektirir. Semptomlarla başvuru ve kesin tanı arasındaki tanısal gecikme 4,7 ile 15 yıl arasında değişir [1534, 1536, 1540]. Agamaglobulinemi veya YDİY'si olan erişikin ve pediatrik hastaların %53 ile 90'ında BT'de KRS bulguları görülür [1541]. Bu üst hava yolu bulguları pulmoner görüntüleme ile korele değildir ve en sık mukozal kalınlaşmayı içerir. Kemik sklerozu ve polipozis daha az sıktır [1542].

5.5.1.2. Tedavi

IgG eksikliğinin tedavisi tipik olarak intravenöz immünglobulin (IVIG) ve /veya profilaktik antibiyotiklerdir. Bu tedaviler toplam yaşam süresini uzatabilir ve hayatı tehdit eden ciddi enfeksiyonların oranını azaltabilirse de, KRS'nin radyolojik gelişimini engeller gibi görünmemektedirler [1542] ve KRS'deki klinik yararları kanıtlanmamıştır [1534]. YDİY hastalarının klinik takibi sırasında, %54-63'ü IVIG'e rağmen KRS geliştirir [1535, 1540]. YDİY'li hastaların sinüs mukozasında persistan inflamasyon ve IVIG'e rağmen pozitif bakteriyel ve viral kültürleri vardır [1541]. Selektif IgA eksikliği olanların artmış IgG ve IgM'leri, bu kadar belirgin olmasa da artmış inflamatuar

mediyatörleri vardır [1543]. Birçok yazar klinik olarak asemptomatik IgG eksikliği olan hastalar için rutin IVIG önermez ve bu tipik olarak hastaların %10'undan azında kullanılır [1539]. PİY hastaları için cerrahi ayrıntılı olarak çalışılmamıştır. İmmün disfonksiyonu olan değişik hastaları inceleyen sınırlı seriler sadece seçilmiş immünoglobulin eksikliği olan hastaları içermektedir, bu nedenle yetersizdir [1544].

5.5.1.3. Sevk

KBB uzmanlarının ne zaman immünolojik inceleme yapmaları gerektiği veya KRS veya RARS'lı bir hastayı bir immünoloğa sevk edecekleri sorusu iyice anlaşılmamıştır. Böyle bir değerlendirmeyi rekürren solunum yolu enfeksiyonu olan çocuklarda PİY'leri olabilecek en erken dönemde tespit etmek ve toplam sağkalımı etkileyebilecek tedaviyi başlatmak, akıllıca görülebilir. Böyle bir araştırmayı, otitis media, bronşit veya pnömoni gibi birden fazla sistem enfeksiyonu olan ve KRS için standart medikal ve cerrahi tedavilerin başarısız olduğu erişkinlerde yapmak da akıllıca olabilir. Ancak, rutin tedavilere yanıt veren bütün erişkin KRS hastalarında geniş bir immünolojik tarama, büyük olasılıkla klinik önemi olmayan ve tedavi gerektirmeyen laboratuvar normalliklerini ortaya çıkaracaktır [1539].

5.5.2. Kazanılmış immün yetmezlikler

Tipik olarak viral veya bakteriyel rinosinüzit ile kendini gösteren PİY'lerin aksine, kazanılmış immün yetmezliği olan hastalar rinosinüzitin değişik formlarını geliştirebilirler ve fungal olmayan ARS, KRS veya fungal formlar ve hatta akut invaziv fungal rinosinüzit (AİFRS) daha yakınlarda tanımlanan fungus topları bunlar arasındadır. Hastalarda rinosinüzite yatkınlığa neden olabilen kazanılmış immün yetmezlikler, transplanta bağlı immünsüpresyon, diabetes mellitus (DM), ilaçlar veya maligniteler veya insan immünyetmezlik virüsü (HIV)'nü içerir.

Organ transplantları: Solid organ transplant hastalarında transplanttan önce genellikle hepatik veya renal yetmezlik vardır ve bu nedenle primer hastalık durumları nedeniyle immün sistemleri baskılanmıştır, fakat transplanttan sonra da immünsüpresif ilaçlar nedeniyle rinosinüzit geliştirme riski altında kalmaya devam ederler. Transplanttan önce, Moon [1545] karaciğer transplantı öncesi 996 hastanın 28 (%2,8)'inde KRS bulmuştur. Bu hastaların 22'si transplantasyondan önce KRS için tedavi edilmemiştir. Bu tedavi edilmemiş KRS, transplantasyondan sonra artan semptomlarla ilişkilidir, ancak enfeksiyona bağlı veya toplam mortalitede artış izlenmemiştir. Benzer şekilde, bir diğer çalışmada organ transplantasyonu bekleyen hastaların %64'ünün preoperatif BT'si radyolojik anormallikler göstermektedir, ancak bu hastaların %77'si asemptomatiktir ve endoskopileri normaldir, bu nedenle transplanttan önce rutin BT endikasyonu yoktur [1546].

Karaciğer transplantasyonu bekleyen 7 hastada ESC'nin retrospektif bir analizi, operasyondaki ortalama kan kaybının 495 mL olduğunu ve 2 ameliyatın aşırı kanama nedeniyle sonlandırıldığını rapor etmiştir. Daha fazla kan kaybı, daha ağır karaciğer hastalığı ile ilişkilidir. Yedi hastanın 4'üne daha sonra transplantasyon yapılmıştır [1547]. Buna göre, bu hastalarda ESC akılcıdır, ancak riski yok değildir ve yararları kanıtlanmamıştır.

Transplant sonrası AİFRS önemli bir sorun haline gelmektedir. Sun [1548], rinoorbital-serebral zigomikozisi olan 90 solid organ transplant hastasında toplam mortaliteyi %52 olarak rapor etmiştir. Santral sinir sistemi (SSS) tutulumu %56 hastada mevcutken, izole SSS tutulumu %2'dir. Sinüs hastalığı maksiller sinüste en sıktır (%80) ve bunu etmoid (%65), sfenoid (%45) ve frontal sinüs (%22) takip etmektedir. DM hastaları ile karşılaştırıldığında, transplant hastalarının orbital ve sinonazal tutulum ihtimali daha azdır, ancak SSS invazyonu olasılığı daha fazladır. Amfoterisin B'nin lipid formülasyonları, transplant hastalarında daha az mortalite ile koreledir.

5.5.2.1. Hematopoietik kök hücre transplantasyonu (HKHT)

Solid organ transplantına benzer şekilde, hematopoietik kök hücre transplantasyonu (HKHT) yapılan hastalar transplantasyondan önce altta yatan maligniteleri ve transplantasyondan sonra immünsüpresyonları nedeniyle rinosinüzit geliştirme riski altındadır. Birçok çalışma rinosinüzit için HKHT öncesi taramaya bakmışlar ve genellikle asemptomatik hastalarda yararlı olmadıkları sonucuna varmışlardır.

HKHT uygulanan 100 hastanın retrospektif bir analizi, HKHT'den önce yapılan tarama BT'sinde hastalık, transplant zamanında sinüs semptomları, sigara kullanımı, astım, allerji, düşük IgG veya daha önce KRS hikâyesi olan hastalarda HKHT'den sonra KRS gelişme riskinin daha fazla olmadığını bulmuştur. Greft versus host hastalığı (GVHD) olan olguların HKHT'den sonra KRS gelişme olasılığı 4,3 kez daha fazladır [1549].

Ortiz [1550], HKHT öncesi BT'lerin %77''si ve HKHT sonrası BT'lerin %61'inde hastalığa dair kanıt bulmamış ve HKHT'den sonraki KRS'yi öngörmek için HKHT öncesi BT evrelemesinin yararlı olmadığı sonucuna varmıştır. Bu, Moeller [1551] tarafından desteklenmiştir. HKHT öncesi, 71 hasta rinosinüzit için değerlendirilmiştir. Yüzde altmış beşi asemptomatiktir. Medikal veya cerrahi tedaviye gerek duyan bütün hastaların semptomları ve pozitif endoskopi ve/veya BT'si vardır. Won [1552], 252 HKHT hastasını değerlendirmiştir. Yüzde dokuzunda HKHT öncesinde sinüzit vardır ve HKHT'den sonra bu oran %16'ya yükselmiştir. HKHT'den önce rinosinüziti olan hastaların HKHT'den sonra yüksek bir rinosinüzit oluşumu vardır (%34'e karşı 14), fakat yine, tek başına BT'ler HKHT sonrası rinosinüzit için öngörücü değildir. Ancak, klinik olarak

asemptomatik olan ve BT'sinde KRS'ye dair bulgu olan HKHT öncesi hastalarda, HKHT'den önce KRS için medikal veya cerrahi girişim, HKHT sonrası KRS oranını azaltmıştır. Asemptomatik hastalarda rutin BT ve klinik değerlendirme yararlı değildir.

Klinik semptomları incelerken, Arulrajah [1553], immün yetmezliği olmayan çocuklarla karşılaştırdığında, HKHT sonrası çocukların BT'de rinore, burun tıkanıklığı veya öksürük semptomlarıyla ilişkili daha şiddetli hastalıkları olduğunu bulmuş, bunun yanı sıra immün yetmezliği olmayan çocukların da anlamlı semptomların varlığını tespit etmiştir.

5.5.2.2. Hematolojik maligniteler

Hematolojik maligniteleri olan hastalarda AİFRS, yaşamı tehdit eden, agresif medikal ve cerrahi girişim gerektiren bir enfeksiyon olabilir. AİFRS'si olan 46 hastanın retrospektif bir analizi, *Aspergillus*'un en sık patojen olduğunu ve AİFRS'nin en sık, akut miyeloid lösemi (AML) ve 10 günden daha fazla uzamış nötropenisi olan hastalarda geliştiğini bulmuştur. Hastaların %33'ünde kemik erozyonu ve ekstra sinüs infiltrasyonu bulunmuş hastaların %41'i 6 hafta içerisinde ölmüştür [1554]. Zappasodi [1555] , akut lösemi ve nötropenisi olan hastalarda yedi olguda AİFRS bildirmiştir. Bütün hastalarda yüz ağrısı ilk semptomdur, 7 hastanın 6'sında ateş ile ilişkilidir. BT unilateral tutulum göstermiş, endoskopi ve biyopsi tanıyı doğrulamıştır. Hastalığın iyileşmesi nötropeninin iyileşmesi ile cerrahi debridman ve antifungalleri gerektirmiştir. Bu hastalarda antifungal profilaksinin faydaları hakkında tartışma vardır [1556]. Bir çalışma, invaziv zigomikozis enfeksiyonu olan hastaların, invaziv aspergillus enfeksiyonları geliştiren hastalara göre daha çok sinüs tutulumu ve varikonazol profilaksisinde olma olasılığı olduğunu bulmuştur [1557].

5.5.2.3. HIV

HIV ile enfekte olan erişkinlerde KRS prevalansı %12 ile %14,5 arasında değişmektedir [1558,1559]. Sinüzit olması ölüm riskinin artması ile ilişkili değildir [1559]. AIDS'li erişkinlerde, ateş, geniz akıntısı ve daha ağır BT bulgularının insidansı daha fazladır [1558]. HIV ile enfekte olan 471 çocuğun retrospektif incelemesinde, %7,8'inde KRS ve %6,5'inde ARS saptanmıştır. KRS'li çocuklarda daha düşük CD4 lenfositleri görülürken, 6 yaşından daha büyük ve ARS'si olanlarda daha yüksek CD4 sayısı görülmüştür. Proteaz inhibitörleri alan 6 yaşından daha küçük çocuklar, daha yüksek ARS prevalansı ile başvurmuştur [1560].

5.5.2.4. Diabetes mellitus (DM)

Kontrolsüz DM, birçok seride AİFRS'nin başta gelen sebepleri arasındadır. DM'li hastalarda AİFRS en sık orbit ve sinüsleri tutar, transplant hastaları ile karşılaştırıldığında ise SSS'yi daha az etkilediği bilinmektedir [1548]. Mortalite, DM ile ilişkili AİFRS'de, hematolojik maligniteler ile ilişkili olandan daha yüksektir [1561].

5.5.2.5. Tanı

AİFRS'nin tanısı, bağışıklık sistemi baskılanmış hasta popülasyonunda klinik şüpheyi yüksek tutmaya dayalıdır. Bu enfeksiyonlar nazal kavitede başladığı için, semptomlar ve radyolojik bulgular genellikle açık olmayabilir [1562] ve tanıyı koymak için gecikmeden yapılan bir biyopsi gerekir. Tek taraflı nazal kavite kalınlaşması, AİFRS'de en sık görülen bulgu olarak bildirilmiştir [1563]. AİFRS'deki erken değişiklikleri belirlemek için en duyarlı görüntüleme çalışması, MRG'deki sinüs dışı invazyondur [1564].

5.5.2.6. Tedavi ve sonuçlar

AİFRS'li 45 hastanın retrospektif derlemesi, hematolojik maligniteler (28 hasta), DM (10 hasta), solid organ transplantı (3 hasta), kronik steroid kullanımı (3 hasta) ve HIV (1 hasta)'i kapsamaktadır. Toplam mortalite %18'dir. Hematolojik malignitesi olan hastaların %25'i ölmüştür ve nötrofil sayılarında düzelme izlenmemiştir. DM hastalarının %40'ı AİFRS nedeniyle ölmüştür. Mucor için mortalite oranı %29 ve *Aspergillus* için %11'dir [1561]. AİFRS cerrahi olarak endoskopik veya açık yaklaşımla, benzer sonuçlarla opere edilebilir. Retrospektif bir derlemede toplam sağkalım açık cerrahi grubunda %57 (7 hasta) ve endoskopik grupta %47 (19 hasta)'dir [260]. Ruping [1565], invaziv zigomikozu olan 41 hastayı rapor etmiş, bu rapor malignite (%63), DM (%17) ve solid organ transplant (%9,8) hastalarını içermiştir. Enfeksiyon yerleri akciğerler (%58), yumuşak dokular (%19), sinoorbital bölge (%19) ve SSS (%15)' yi içermektedir. Toplam sağkalım %51'dir. Antifungal profilaksi invaziv zigomikozis gelişmesini önlememiştir, ancak lipozomal amfoterisin B ile tedavi, daha iyi yanıt ve sağkalım ile ilişkili bulunmuştur. Erken tanı ile altta yatan hastalık süreci ve

Kanıta dayalı öneriler

İfade	Öneri derecesi
Bağışıklık sistemi değerlendirmesi yapılan üçüncü derece KRS hastalarında, değişik PİY'ler sıktır	C
PİY hastaları arasında, hastaların hemen hemen yarısında klinik KRS semptomları görülür	C
PİY hastalarının genellikle KRS ile uyumlu BT bulguları vardır	C
PİY hastalarında IVIG tedavileri sağkalımı artırır ve ciddi enfeksiyonları azaltır, ancak klinik fayda sağlamaz, KRS'nin radyolojik gelişimini engellemez veya sinüslerden bakteri kültür hızını azaltmaz	C
Asemptomatik hastalarda solid organ transplantı veya HSCT'den önce BT ile tarama gerekmez	C
AİFRS'nin başarılı tedavisi cerrahi, antifungal tedavi ve immün kompromize durumun geri dönmesini gerektirir	C

immünsüpresyonun geri döndürülmesi, cerrahi ve antifungal tedaviler kadar önemlidir [1566].

5.5.2.7. Mantar topu

AİFRS'ye ek olarak, immün sistemi baskılanmış hastalar, immün sistemi normal olan hastalardakinden daha farklı davranan mantar topları geliştirebilirler [1567]. Yirmi dört hastanın retrospektif taramasında, 24 hastadan 11'inin bir dereceye kadar immün sistem baskılanması olduğu bulunmuştur. İmmün baskılanması olan bu hastaların (organ transplantı veya DM) *Aspergillus* ve dilate olmayan sinüs ostiumları olma olasılığı daha fazladır.

5.6. Allerjik fungal rinosinüzit

5.6.1. Giriş

NP'li KRS'de mantarların rolü ve AFRS tanısal grubunun gerçekten özgün bir hastalığı temsil edip etmediği konusunda çok tartışma vardır. NP'li KRS'nin patofizyolojisi hakkındaki sınırlı bilgimize rağmen, AFRS için klasik Bent-Kuhn kriterleri ile tanımlanan ve diğer NP'li KRS hastaları ile karşılaştırıldığında fenotipik farklılıklar gösteren bir hasta alt kümesi vardır. Orijinal Bent-Kuhn kriterleri [721] aşağıdakilerden oluşmaktadır:

1) Nazal polipozis,

2) Boyamada mantarlar,

3) Sinüs dokusuna fungal invazyon olmaksızın eozinofilik musin,

4) Mantarlara tip I aşırı duyarlılık ve

5) BT'de yumuşak dokuda farklı dansiteler ile karakteristik radyolojik bulgular.

Ortaya konduklarından beri yaygın olarak kullanılmalarına rağmen, bu kriterlerin çoğu AFRS hastalarına özgün değildir. Tanım gereği, bütün NP'li KRS hastalarında nazal polipozis vardır, büyük bir kısmı fungal invazyon olmaksızın eozinofilik musin de gösterirler. Ayrıca, fungusları tespit etme yöntemleri geliştikçe, bunların duyarlılığı da artmaktadır ve bazı çalışmalar kontroller ve KRS hastalarını içerecek şekilde, hastaların hemen hemen %100'ünde mantar varlığını göstermektedir [592,1568]. Buna bağlı olarak, tip I aşırı duyarlılık ve karakteristik BT bulguları AFRS için Bent-Kuhn kriterlerindeki, bunun diğer sinüs hastalığı formlarından ayırt edilmesini sağlayan yegâne özgün faktörlerdir. Daha sonradan, birçok yazar AFRS'ye özel diğer faktörleri bulmuşlardır [728,1569,1570]. Bazıları AFRS'de NP'li KRS'ye göre, anti-Alternaria IgE ve IgG antikorlarının ortalama total serum düzeylerinde artış ile immünolojik farklılıklar rapor etmişse de [723], bu, diğerleri anlamlı farklılıklar rapor etmedikleri için kesin olarak gösterilememiştir [727-729, 1571]. Birçok soruya yanıt verilmemiştir: AFRS ve NP'li KRS'nin diğer formları arasında altta yatan anlamlı immünolojik farklılıklar var mıdır? Mantarlar veya fungus spesifik IgE'nin AFRS patofizyolojisiyle ilgisi nedir? Bu faktörler gerçekten immünolojik yanıtta rol oynar mı, yoksa basit bir şekilde hastalık durumunun tanımlayıcı belirteçleri midir?

5.6.2. Medikal tedavi

AFRS için tedavi seçenekleri hakkındaki raporların çoğu, NP'li KRS hastalarıyla ilgili daha büyük serilerle birleştirilmiş ve bu konu, bu eserde farklı bir yerde ele alınmıştır. Bu nedenle, tüm NP'li KRS popülasyonuna karşı AFRS popülasyonunda değişik etkiler olup olmadığını fark etmek zordur. Genelde, medikal tedaviler oral ve topikal steroidler, oral ve topikal antifungaller, lökotrien antagonistleri ve immünoterapiye bölünmüştür. AFRS'nin en hafif olguları hariç, hepsinde cerrahi girişim olmaksızın tek başına medikal tedavinin uzun dönemde etkili olmadığı hissedilmektedir ve bu nedenle medikal tedavileri inceleyen çalışmaların çoğu postoperatif dönemde yapılmıştır.

5.6.2.1. Oral steroidler

AFRS'ye spesifik olan oral steroid çalışmalarının çoğu postoperatif dönemde yapılmış ve yararlı olduğu gösterilmiştir. Prospektif, randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü (ÇKPK) bir çalışma, AFRS hastalarında postoperatif oral steroidlerin etkinliğini ve bu tedavilerin yan etkilerini incelemiş ve hastalar cerrahiden iki hafta sonra prednizolon (günde 50 mg, 6 hafta süreyle, daha sonra azaltıp kesmek için diğer 6 hafta) veya plasebo almışlardır [1572]. Bütün hastalar 12 hafta süreyle oral itrakonazol ve flutikazon nazal sprey almışlardır. On iki haftalık takipte, oral steroid grubunda semptomlar ve endoskopi iyileşmiştir. Oral steroid grubundaki 12 hastanın hepsi kilo almaktan şikâyet etmişler, 5'inde Cushinoid özellikler, 2'sinde akne gelişmiş ve 1'inde steroide bağlı DM ortaya çıkmıştır. On sekiz aylık takipte, topikal steroidler de dâhil bütün tedaviyi bitiren olgularda rekürren hastalık gelişmiştir. Postoperatif 12 hafta kullanılan oral steroidlerin 18 ayda etkisi olup olmadığı açık değildir.

Birçok diğer plasebo kontrolü olmayan olgu serileri çok değişken doz protokolleri ve süreleri rapor etmişler, fakat genellikle oral steroid kullanırken pozitif etki bildirmişlerdir [1573-1578].

5.6.2.2. Topikal steroidler

Topikal steroidlerin tek başına etkileri hakkındaki prospektif çalışmalar AFRS popülasyonunda yapılmış gibi görünmemektedir. AFRS hastalarında tek başına cerrahi ve postoperatif oral ve topikal steroid sprey kombinasyonu hakkındaki vaka kontrol çalışması, minimum 2 yıllık takipte kombine tedavinin faydalarını göstermiştir; zira steroid almayan grupta hastaların %50'si nüks ederken, kombine steroid grubunda hastaların sadece %15'i nüks etmiştir [1579].

5.6.2.3. Subkütan immünoterapi (SCIT)

Subkütan immünoterapi (SCIT) kısa dönemde (3-4 yıl) etkili olabilir, ancak uzun dönem etkinliği açık değildir. Neyse ki, hem yüksek hem de düşük doz immünoterapinin güvenilir olduğuna dair birçok rapor vardır [1580]. Geniş bir retrospektif seri, bütün fungal ve fungal olmayan antijenlerle immünoterapiye devam edilmesinin hastalığın nüksünü önlemede faydalı olduğunu bildirmiştir. Üç dört yıllık bir SCIT, kesildikten 12-26 ay sonra fayda göstermiş [1581] ve bu hastalarda uzun süreli sistemik steroidler kullanılmasına gerek kalmamıştır [1582]. Ancak, aynı grup tarafından 46-138 aylık daha uzun takibi olan daha küçük bir hasta grubunda yapılan bir çalışma, SCIT hastalarının %60'ında endoskopide normal mukoza veya sadece hafif ödem gösterirken, SCIT almayan hastaların %100'ünde endoskopide normal mukoza veya sadece hafif ödem göstermiş ve SCIT'ın herhangi bir yararını göstermeyi başaramamıştır [1583]. Bu çalışma randomize değildir ve tedavi kollarının seçiminde açık bir şekilde taraflılık vardır.

5.6.2.4. Antifungal tedavi

Bu tedavilerin AFRS hasta alt kümesinde farklı bir etkisi olup olmadığı açık değildir. Sınırlı, plasebo-kontrollü olmayan olgu serileri, sistemik antifungal tedavilerin AFRS hastalarında yararını göstermiştir [28,1584]. Bu, bütün KRS hastalarında herhangi bir yarar göstermeyi başaramayan topikal ve sistemik antifungal tedavilerin Cochrane derlemesi ile zıttır [1585].

5.6.2.5. Lökotrien antagonisti

Bir olgu sunumu, lökotrien antagonisti tedavisi ile düzelme rapor etmiştir [1586].

5.6.2.6. Manuka balı

Bir randomize, tek-kör, prospektif çalışma, cerrahi ve postoperatif maksimal medikal tedavi ile başarısız olan AFRS hastalarında, bir burun deliğine Manuka balı kullanmıştır. Toplamda, grup iyileşme göstermeyi başaramamıştır [1587].

5.6.2.7. Cerrahi tedavi

Birçok klinik seri, polipler ve allerjik eozinofilik musini uzaklaştırmak için yapılan cerrahi tedavi ve takiben yukarıda tartışılan agresif medikal tedavileri tanımlamaktadır. Literatürden genel olarak görüldüğü kadarıyla, cerrahinin tek başına veya diğer medikal tedavilerle kombine şekilde sonuçlarda iyileşmelere neden olduğu görülmektedir.

Retrospektif bir çalışma, bütün fungal ve eozinofilik musinin tam olmayan şekilde uzaklaştırılmasının hastalığın nüksüne ve revizyon cerrahi ihtiyacına katkıda bulunduğunu rapor etmiştir [1588].

Champagne ve ark. [1589] AFRS hastalarında, Afrikalı Amerikalıların daha yüksek BT skorları olduğunu, ancak benzer SNOT20 skorları bulunduğunu göstermişlerdir. Postoperatif 12. ayda SNOT20 ve endoskopi skorları bütün hasta gruplarında iyileşmiş, kadınlarda anlamlı derecede daha fazla iyileşme görülmüştür. Bu seride, bütün hastalar postoperatif dönemde serum fizyolojik irrigasyonları, topikal steroid nazal sprey, oral antibiyotikler ve ayda bir oral steroidin azaltılarak kesilmesi ile tedavi edilmişlerdir. İdame tedavileri topikal nazal steroid sprey, nazal serum fizyolojik, montelukast, budezonid irrigasyonları ve alevlenmeler için ay boyunca süren oral steroidlerden oluşmaktadır. Bu nedenle, cerrahinin tek başına etkisini izole etmek zordur.

Rupa çalışmasının [1572] plasebo kolu, postoperatif dönemde nazal steroid sprey ve oral itrakonazol ile tedavi edilmiştir. Altı haftada, 12 hastanın 5'inde, çalışmadan çıkarmayı gerektirecek derecede ciddi endoskopik nüks olmuştur. On iki haftada, geriye kalan 7 hastadan 4'ünde semptomlar tam veya kısmi olarak kontrol altına alınmış, bunlardan sadece birinin endoskopisi normal olmuş ve bunlara göre cerrahi artı nazal steroidler ve oral itrakonazolle 12 haftada nüks oranları 11/12 (%92) olarak bulunmuştur. Ikram çalışmasının oral veya topikal steroid kullanmayan plasebo kolundaki nüks oranı [1579] 2 yılda %50'dir ve daha düşüktür. Cerrahiden sonra toplam nüks oranı %10 ile %100 arasında bildirilmiştir [1590].

Kanıta dayalı öneriler

İfade	Öneri derecesi
AFRS NP'li KRS ile karşılaştırıldığında immünolojik farklar gösterir	D (çelişen raporlar)
AFRS NP'li KRS ile karşılaştırıldığında klinik farklar gösterir	C
Oral steroidler AFRS'de kısa dönem postoperatif semptom ve endoskopi iyileşmesine neden olur, fakat önemli yan etkileri vardır	A
SCIT AFRS'de kısa dönem sonuçları iyileştirir, ancak uzun dönem yararları açık değildir	C
Antifungal tedavi AFRS'de sonuçları iyileştirir	D
Postoperatif medikal tedaviyle birlikte cerrahi AFRS sonuçlarını iyileştirir	C

5.7. Pediatrik kronik rinosinüzit

5.7.1. Özet

Çocuklardaki KRS, aynı olayın erişkinlerde çalışıldığı kadar iyi çalışılmamıştır. Hastalığa bakteriyel ve inflamatuar faktörler de dâhil olmak üzere, birden fazla faktör yardımcı olur. Adenoidler, pediatrik yaş grubunda bu oluşuma önemli katkıda bulunur. Tedavinin temeli medikaldir, cerrahi medikal tedaviye yanıt vermeyen, az sayıdaki hasta için saklanır.

5.7.2. Sınıflandırma ve tanı

Çocuklardaki KRS erişkinlere benzer şekilde, burun ve paranazal sinüslerin, biri burun tıkanıklığı veya burun akıntısı (anterior/posterior nazal akıntı) olan, iki veya daha fazla semptomla karakterize inflamasyonudur:

± yüzde ağrı/basınç,

± öksürük

ve hastalığın endoskopik bulguları ve/veya sinüs BT'sinde ilişkili değişiklikler.

Çocuklarda klinik KRS tanısı, semptomların çocukluk çağında sık görülen viral üst solunum yolu enfeksiyonları, adenoid hipertrofisi / adenoidit ve allerjik rinit gibi diğer nazal hastalıklarla çakışması ve fizik muayenedeki zorluklar nedeniyle, zordur. EPOS2012 grubu küçük çocuklarda KRS'yi adenoid hipertrofisi /adenoiditten ayırt etmenin imkânsız olduğunu hissetmiştir. Ayrıca, çocuklarda KRS ile ilişkili olmayan klinik nedenlerle çektirilen BT'lerde paranazal sinüslerdeki anormalliklerin insidansını inceleyen çalışmalar, sinüs radyografik anormalliklerin %18 [1591] ile %45 [1592]) arasında değiştiğini göstermiştir, bir çalışma da semptomları olmayan benzer bir pediatrik popülasyonda ortalama Lund McKay skorunu 2,8 olarak bulmuştur [1593]. Çocuklarda 5'in üstünde bir Lund McKay skorunun KRS için belirleyici olduğu da öne sürülmüştür [1594]. Tanıdaki zorluğa eklenen bir başka şey de, pürülan rinore ve öksürük gibi KRS tanısı ile uyumlu olan semptomların pediatrik yaş grubunda çok sık görülmesi, KRS semptomlarının genellikle silik olması ve hikâyenin gözlemler ile çocuğun ebeveyninin subjektif değerlendirmesine dayanıyor olduğu gerçeğidir. Bazı küçük çocuklar nazal endoskopiyi tolere edemeyebilecekleri için, klinisyenler bazen kendi fizik muayenelerinde engellenirler ve uygun tanı için hikâye ve/veya görüntüleme çalışmalarına bel bağlamak zorunda kalırlar.

KRS'li pediatrik hastaların klinik özelliklerini inceleyen çalışmalar, en sık görülen dört semptomun öksürük, burun akıntısı, burun tıkanıklığı ve geniz akıntısı olduğunu, kronik öksürükte hafif olarak daha yüksek bir hakimiyet olduğunu bulmuşlardır [527,1595]. Tatli ve ark. kronik öksürük (4 haftadan daha uzun süredir, yeni geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonları dışlandıktan sonra) nedeniyle değerlendirilen çocukların %66'sında paranazal sinüslerde BT anormallikleri olduğunu, hastaların %14'ünde hafif, %19'unda orta ve %33'ünde şiddetli olduğunu bulmuşlardır [480]. Bu çocuklarda, öksürükten başka rapor edilen en sık semptomlar burun akıntısı, burun çekme ve halitozistir.

Semptomların zamanıyla ilgili detaylı bir hikâye, her bir hastaya uygun olan hastalığın kategorisini anlamak için çok önemlidir. KBB uzmanının ofisine başvuran çocuklarda en sık görülen senaryo, üst solunum yolu enfeksiyonlarına bağlı alevlenmelerle birlikte kronik rinosinüzittir. Bu eserde, KRS'yi semptomsuz periyotlar olmaksızın 12 hafta veya daha uzun süren semptomlarla karakterize ettik.

5.7.3. Prevalans

Çocuklarda KRS'nin kesin prevalansını belirlemek, olguların sadece küçük bir yüzdesi hekimin ofisine geldiği için, zordur. Prevalansı konu alan birçok çalışma seçilmiş popülasyonlarda, tipik olarak üst solunum yolu şikâyetleri olmayan çocuklarda yapılmıştır. Böyle bir çalışmada, kronik burun akıntısı, burun tıkanıklığı ve öksürükle başvuran 3-14 yaşları arasındaki 196 çocuktan BT istenmiştir [1596]. En küçük yaş grubundaki çocuklarda, maksiller sinüs tutulumu %63, etmoid tutulumu %58 ve sfenoid sinüs tutulumu %29 olarak belirlenmiştir. Daha büyük, 13-14 yaş grubunda anormalliklerin insidansı etmoidlerde %10, sfenoidlerde %0'a düşmüş, ama maksiller sinüsler %65 oranında tutulmuştur. Prospektif bir çalışmada, 2 allerji uzmanına en az 3 aydır var olan üst solunum yolu semptomlarıyla başvuran yeni hastalar (2-18 yaş arasında), sinüs anormalliklerinin tespit edilmesi amacıyla BT ile incelenmiştir [1597]. Uygun olan 91 hastanın %63'ünde klinik bulgular ve pozitif BT bulguları ile kronik rinosinüzit varken, %36'sında sinüs hastalığı yoktur. Semptomlar ve BT anormallikleri arasındaki en iyi ilişki, burun akıntısı, öksürük ve hapşırma olmaması semptomlarının kombine edilmesiyle elde edilmiştir. Ayrıca, yaş kronik rinosinüzit ile ilişkili tek en önemli risk faktörüdür, 2-6 yaş arasındakilerin %73'ü ve 6-10 yaşındakilerin %74'ünde BT'de sinüs anormallikleri görülürken, 10 yaş üstündeki çocukların sadece %38'inde düşük insidansla sinüs anormallikleri bulunmuştur.

Zaman içerisindeki prevalansı takip eden az sayıda çalışma vardır ve 6-8 yaşından sonra rinosinüzit prevalansında bir azalma düşündürmektedirler [8 , 1598 , 1599]. Ailesinde atopi veya astım hikâyesi olan ve yaşamın ilk yılında kreşe giden çocukların, kreşe gitmeyen çocuklara göre 2,2 kat daha yüksek doktor tanılı sinüziti olduğuna dair kanıtlar vardır [1600].

5.7.4. Yaşam kalitesi üzerindeki etkiler

KRS'nin yaşam kalitesi üzerinde negatif bir etkisi vardır

Çocuklardaki KRS yaşam kalitesinin bozulmasına neden olur. Rekürren, medikal tedaviye yanıt vermeyen ve cerrahi müdahale gerektiren KRS'si olan çocuklar üzerinde yapılan bir çalışmada, Cunningham ve ark. genel ebeveyn ve çocukluk çağı yaşam kalitesi anketleri vermişlerdir [1601]. Sonuçlar, bu çocuklarda yaşam kalitesinde anlamlı iyileşme göstermiş ve yaşam kalitesi skorları şaşırtıcı bir şekilde diğer sık görülen çocuk hastalıkları olan; astım, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, juvenil romatoid artrit ve

epilepsiden anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur. Farklılıklar, yaşam kalitesi anketlerinin vücut ağrısı ve fiziksel aktivite kısıtlama gibi bölümlerinde en belirgindir. SN-5 anketi hastalık spesifik bir araçtır ve sinonazal semptomlarda zaman içerisindeki değişimleri ölçmek için güvenilirliği kanıtlanmıştır [1602]. Sinüs enfeksiyonu, burun tıkanıklığı, allerji semptomları, ilaç kullanımı, duygusal stres ve aktivite kısıtlandırmaları olmak üzere 5 bölümden oluşur ve ebeveynler tarafından önceki dört haftayı yansıtacak şekilde doldurulur. Anketin tekrarlanabilirliği, güvenilirliği ve değişime yanıt verebilirliği, 1 aydan daha uzun süredir sinonazal semptomları olan 2-12 yaş arasındaki 85 çocukta yapılan bir çalışmayla doğrulanmış ve KRS'li hastaların BT skorlarıyla korele olduğu gösterilmiştir; buna göre, klinik takipte tekrarlayan BT'lerin yerine geçebilir [1603]. KRS'li hastalarda cerrahi girişimden (adenoidektomi veya endoskopik sinüs cerrahisi) sonra da yaşam kalitesinde artışı (SN-5 aracı kullanılarak) iyileşme gösteren sınırlı kanıtlar vardır [1604].

5.7.5. Anatomik faktörler

Anatomik anormalliklerin çocuklardaki KRS'ye katkıda bulunup bulunmadığı açık değildir

Erişkinlere benzer şekilde, ostiomeatal kompleks (OMK)'in rinosinüzitte kritik anatomik yapı olduğu düşünülür ve yenidoğanlarda tam boyutunda olmasa bile, tümüyle mevcuttur. Anterior etmoidlerde oluşan değişimlerin OMK'den direnajı bozduğu ve kronik maksiller sinüzit ve bazen frontal sinüzitle sonuçlandığı bilinmektedir. Sivasli ve ark., KRS'li pediatrik hastalarda anatomik varyasyonları çalışmışlardır [1605]. Pnömatize orta konka, en sık görülen anatomik varyasyondur ve superior konka pnömatizasyonu, Haller hücresi ve agger nazi hücresi ile takip edilmektedir. Erişkinlerle karşılaştırıldığında, nazal septal deformiteler daha az olma eğilimindedir. Diğer bir çalışmada, Al-Qudah maksimal medikal tedaviden sonra persistan KRS semptomları olan (> 3 ay) 65 çocuğun BT'sini incelemiş, anatomik anormallikleri belirlemiş ve bunları paranazal sinüslerdeki hastalığın yaygınlığı ile korele etmiştir [1606]. Popülasyonunda, en sık görülen anormallik agger nazi hücresidir ve konka bulloza, paradoksik orta konka ve Haller hücresi ile takip edilmektedir. Anormallikleri listelemenin yanı sıra, bu çalışma aslında anatomik anormalliklerle sinüzitin yaygınlığı arasında korelasyon yapmış ve anlamlı bir sonuç bulmamıştır. Her iki çalışmanın da kısıtlılığı, kontrol grubundakilerin rinosinüziti olmaması nedeniyle, bu değişikliklerin kronik sinüs inflamasyonu gelişimindeki öneminin değerlendirilmesinin güçlüğü olmuştur. Aslında, ikinci çalışma ve erişkinlerdeki çalışmalar, anatomik faktörlerin sık görülmesine rağmen, bunların KRS'nin derecesi ve varlığıyla korele gibi görünmediğini düşündürmektedir.

5.7.6. Patofizyoloji

5.7.6.1. Bakteriyoloji

KRS'de işin içine giren patojenlerin tespit edilmesi, düşük bakteri konsantrasyon oranları, çelişkili veriler ve kültürlerin çoğu hastalara antibiyotik tedavisi verildikten sonra, cerrahi sırasında alındığı için, zordur. Muntz ve Lusk, KRS'li 105 hastada ESC sırasında anterior etmoid hücrelerden kültür almışlar ve bakteriyolojik bulguları rapor etmişlerdir [1607]. En sık izole edilen bakteri türleri alfa hemolitik streptokoklar ve *S. aureus*'tur bunları *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve *Moraxella catarrhalis* takip etmektedir. Anaerobik organizmalar spesimenlerin %6'sında üretilmiştir. Brook ve ark. ayrıca izole edilen anaerobik organizmaların insidansının kronik enfeksiyonlarla arttığını rapor etmiştir [477]. 1981 yılında, Brook grubu, KRS'li 40 hastanın 37'sinden sinüs kültürleri elde etmişler ve bütün spesimenlerden anaerobik organizmalar izole etmişlerdir [1608]. En sık organizmalar gram-pozitif koklardır ve *Bacteroides* türleri ve *Fusobacteria*'yı kapsayan diğer anaerobik türler tarafından takip edilmektedir. Aeroblar bu kültürlerin %38'inde üretilmiştir ve Streptokoklar, Stafilokoklar ve az sayıda Hemophilus türlerini içermektedir.

Hsin ve ark., KRS semptomları ve anormal radyografileri olan 165 çocukta irrigasyon için 12 hafta veya daha fazla süreli maksiller sinüs ponksiyonu yapmışlardır [1609]. Ponksiyon yapılan 295 sinüsten, en sık izole edilen organizmalar alfa-hemolitik *Streptococcus* (%21), *H. influenzae* (%20), *S. pneumoniae* (%14), koagülaz negatif *Staphylococcus* (%13) ve *S. aureus* (%9) olmuştur. Anaeroblar, izolatların %8'inde tespit edilmiştir. Organizmaların zaman içerisindeki duyarlılıkları incelenirken, *H. influenzae*'nın ampisiline direnç oranında artış dikkati çekmiştir. Heptavalan pnömokokkal konjugat aşı kullanımının çocuklardaki rinosinüzit bakteriyolojisi üzerindeki etkilerini değerlendiren bir çalışmada, McNeil ve ark., 2007-2008 yılları arasında Teksas Çocuk Hastanesinde *S. pneumoniae* üreyen bütün paranazal sinüs kültürlerini incelemişlerdir [1610]. Bunların hepsi kronik veya rekürren rinosinüzit tanısı olan çocuklardan alınmış ve 24 kültürden, 23'ü aşıda olmayan serotiplerden oluşmuştur; serotip 19A izolatların %50'sini oluşturmakta ve yüksek oranda antimikrobiyal direnç göstermektedir.

5.7.6.2. Biyofilmler

Biyofilmler; bakterilerin, koruyucu ve yapışkan bir matriksle ayırt edilen kompleks kümelenmeleridir ve KRS ile ilişkileri yeni gösterilmiştir. Planktonik bakteriler değişik yüzeylere glikokonjugat kısımları ile yapışıp birleştiğinde oluşurlar ve insan konakta iyi organize ekosistemler oluştururlar. Bu ekosistemler çevresel stres

ve değişen oksijen basıncı gibi durumlar için çok uygundur ayrıca bakterilerin %99'unun biyofilm formunda var olabildiği düşünülmektedir. Biyofilmler aynı zamanda yüzeye yapışmaları, yapısal heterojenite, genetik farklılık, kompleks topluluk etkileşimi ve polimerik maddelerden oluşan ekstraselüler bir matriksle karakterizedir ve bunların hepsi antibiyotik tedavisine karşı dirençlerine katkıda bulunur [1611]. Ara ara, planktonik bakteriler biyofilmden dökülür, göç eder ve diğer yüzeylerde kolonize olur. Buna göre, biyofilmlerin bakteriler için kronik rezervuarlar olduğu ve KRS'li pediatrik hastalarda görülen antibiyotik direncinden sorumlu olabileceği varsayılır. Sanclement ve ark. KRS nedeniyle yapılan cerrahi sırasında sinüs mukozasını biyofilmlerin varlığı açısından karışık bir erişkin ve çocuk popülasyonunda değerlendirmişler ve 30 spesimenin 24 (%80)'ünde biyofilmlerin olduğunu göstermişlerdir [1611]. Günümüzde erişkin rinosinüzitinde biyofilmlerin varlığı iyi bilinmesine rağmen, bunların çocuklardaki KRS'nin katkısını açık şekilde ortaya koymak için daha fazla araştırma gereklidir.

5.7.6.3. Adenoidlerin rolü

Adenoidler paranazal sinüslere çok yakındır ve adenoidektominin KRS'li çocukların bir kısmında semptomları çözmekte etkili olduğu gösterilmiştir (aşağıya bakınız). Bu bulguları açıklamak için, Zuliani ve ark. KRS ve tıkayıcı uyku apneli çocuklardan elde edilen adenoid spesimenlerini toplamışlar ve bunları elektron mikroskobu kullanarak biyofilmler açısından incelemişlerdir [1612]. KRS'li çocukların bütün spesimenlerinin büyük bir yüzey alanının (%88-99) yoğun bir biyofilmle kaplı olduğunu göstermişlerdir. Bu, uyku apnesi olan hastalardan elde edilen adenoidlerle zıttır, bunlarda adenoidin az bir yüzdesinin (%0-6,5) biyofilmle kaplı olduğu bulunmuştur. Bu çalışmadaki spesimenlerin sayısı az olmasına rağmen, çalışma antibiyotiğe dirençli KRS'de adenoidektomiyle görülen iyileşmeye olası bir açıklama getirmektedir.

Hipertrofik adenoid ve kronik veya rekürren sinüziti olan çocuklarda orta mea ve adenoid merkezinden alınan kültürleri karşılaştıran çalışmalarında, Elwany ve ark. her iki yerdeki bakterilerin çok benzer olduğunu ve koagülaz negatif stafilokoklar, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* ve grup A streptokokları içerdiğini bulmuşlardır [1613]. Yazarlar aynı zamanda adenoid merkez kültürlerinin, orta mea kültür sonuçlarını tahmin etmedeki pozitif prediktif değeri 91,5 olarak, negatif prediktif değeri 84,3 olarak bulmuştur ve bu çocuklarda adenoidlerdeki bakteriyel rezervuarın, paranazal sinüslere yakın yerde izole edilen bakteriyolojiyi yansıttığını da bulmuşlardır. Çocuklarda adenoidlerin bakteriyel rezervuar olarak rolünü destekleyen bir başka kanıt çizgisi de, adenoidektomi yapılan çocuklardaki bakteriyel izolasyon oranlarının radyografilerdeki sinüzit evresine göre anlamlı derecede artmasıdır [1614]. Bu, özellikle *H. influenzae* ve *S. pneumoniae* için doğrudur. Bunun tersine, sinüs BT'si olan ve burun akıntısı olan ve adenoidektomi yapılan çocuklar incelenmiş ve sonuçlar adenoidin büyüklüğü ile Lund McKay skoruyla ölçülen BT'deki hastalığın şiddeti arasında bir korelasyon göstermemiştir [1615]. Bu, burun akıntısının tek başına adenoidite bağlı olduğunu ve adenoidin büyüklüğünden çok, adenoiddeki bakteriyel rezervuarın KRS ile adenoid arasındaki ilişkide önemli olduğunu düşündürmektedir.

Adenoidin KRS'li çocuklarda immünolojik bir organ olarak katkı yaptığını destekleyen bazı kanıtlar da vardır. Bir çalışmada, adenoid hiperplazisi ve KRS'si olan çocukların adenoid dokularındaki immünglobulin ekspresyonu karşılaştırılmış ve KRS'li çocukların adenoidlerinde anlamlı derecede daha düşük IgA ekspresyonu bulunmuş, diğer immnünglobulinlerin ekspresyonunda ise farklılık saptanmamıştır [1616]. Bu, KRS'li hastaların adenoidlerinin kendilerinden beklenen bağışıklık yanıtını ortaya koyamadığını düşündürmektedir. Açıktır ki, bunun primer mi yoksa sekonder (kronik enfeksiyonla ilişkili) bir yapı mı olduğu, adenoidleri sadece tek bir zamanda değerlendiren bu çalışmayla açığa kavuşturulamaz. Shin ve ark. KRS'si olan ve olmayan çocuklardan alınan adenoidleri incelemişler ve dokunun yeniden oluşumunu sağlayan sitokinler, TGF-β1, matriks metalloproteaz (MMP)-2, MMP-9 ve metalloproteaz doku inhibitörü TIMP-1 düzeylerinin KRS hastalarında daha yüksek olduğunu bulmuşlardır, ayrıca bu yine KRS'li çocuklarda adenoid ve sinüslerin durumu arasındaki ilişkiyi desteklemektedir [1617].

Özetle, KRS'de adenoidin rolü hakkındaki veriler artmaktadır, ancak çalışmalar azdır ve çoğunlukla adenoidler yerlerinden uzaklaştırıldıktan sonra incelenmektedir. Bunlar adenoidin KRS'de bir rolü olduğunu, hem bakteriyolojik hem de immünolojik açıdan kesinlikle desteklemektedir. Ancak, bu çalışmaların çoğu çocuklardaki kronik nazal semptomatolojiye adenoiditin veya KRS'nin göreceli katkılarına ışık tutmamaktadır.

5.7.6.4. Hücresel çalışmalar

Pediatrik KRS'de hücresel yanıt hakkındaki çalışmalar, eozinofiller ve CD4+ lenfositlerin doku inflamasyonunda önemli bir rol oynadığına işaret etmektedir. Baroody ve ark. yaşı daha büyük çocukların (median yaş = 7 yıl, aralık 3-16 yıl) KRS için yapılan cerrahi sırasında alınan sinüs mukozalarında, daha önce sinüzit hikâyeleri olmayan erişkinleri sfenoid sinüs mukozalarına göre daha yüksek eozinofil sayısı bulmuşlardır [1618].

KRS'li çocukların sinüs dokularındaki inflamatuar reaksiyon lenfositlerden zengindir ve erişkinlerle karşılaştırıldığında daha az eozinofili ve epitel parçalanması gösterir

Lenfositler, özellikle CD4+ popülasyonu, allerjik durumdan bağımsız olarak KRS'li çocukların sinüs mukozasında artmıştır [1619]. Yaşı daha küçük (median yaş = 3,9 yıl) KRS'li çocuklarda yapılan benzer çalışmalarda, Chan ve ark. bu çocuklardan alınan maksiller sinüs biyopsilerini, arşivlerindeki erişkin maksiller sinüs dokuları ile karşılaştırmışlardır [1620]. Pediatrik mukozada daha fazla nötrofil, anlamlı derecede daha fazla lenfosit varken, erişkin mukozası eozinofiller ve majör bazik protein pozitif hücrelerden daha zengindir. Yazarlar aynı zamanda, çocuklarda erişkinlere nazaran daha az epitel parçalanması ve bazal membran kalınlaşması bulmuşlardır. İnflamatuar hücreleri değerlendirmek için immünohistokimya kullanan benzer bir çalışmada, aynı grup CD8+ hücreleri nötrofiller, makrofajlar, B lenfositleri ve plazma hücrelerinin sayısının, daha genç çocuklarda erişkinlere nazaran daha yüksek olduğunu göstermiştir [1621]. Benzer bir çalışmada Berger ve ark. KRS'li çocuklardan elde edilen sinüs spesimenlerini erişkinlerden elde edilen dokularla karşılaştırmışlardır [1622]. Çocuklar daha büyüktür (ortalama yaş = 11,6 ± 2,9 yıl) ve dokuları erişkin spesimenlerine göre daha az eozinofil ve epitel parçalanması göstermiştir. Spesimenlerin yarısında, çok fazla sayıda T lenfositi ve lamina propriada yaygın fibrozis vardır ve bulgular erişkin spesimenleri ile benzerdir. Nazal polipleri olan çocuklarda vasküler endotelyal faktör eksprese eden hücreler ve poliplerin içindeki kan damarı yoğunluğu, polip spesimenlerinde nazal polipozisi olmayan çocukların kronik inflame dokularıyla karşılaştırıldığında, daha fazladır [1008]. Genel olarak, bu kısıtlı çalışmalar KRS'li çocukların dokularında, erişkin eşdeğerlerine kıyasla daha az eozinofil ve epitel parçalanması olduğunu düşündürmektedir.

5.7.7. Komorbid hastalıklar

5.7.7.1. Allerjik rinit

Allerjik rinit, pediatrik KRS'li hastalarda sık görülen bir komorbid hastalıktır. Çocuklardaki iki hastalığın ilişkisi hakkındaki veriler değişkendir. Hem RAST testi hem de BT'nin bulunduğu medikal tedaviye dirençli KRS'li 42 hastalık bir seride, hastaların %40'ı atopik iken, %60'ı değildir [1623]. Aynı çalışmada, pozitif RAST testi olan hastaların negatif RAST testi olanlara göre anlamlı derecede daha yüksek BT skorları olduğu bulunmuştur. Bu çalışma, pozitif allerji testinin KRS ile ilişkisini desteklerken, popülasyonda çocuklar ve erişkinler karışıktır ve ortalama yaş 28 yıl olup, 2-61 aralığında değişmektedir. Tayland'da klinik sinüzit tanısı ve anormal sinüs radyografileri olan 100 çocukta yapılan bir çalışmada, yazarlar hastaların %53'ünde sık görülen aeroallerjenlere karşı pozitif deri testi olduğunu ve yine iki hastalık arasında korelasyonu düşündürdüğünü belirtmişlerdir [1624].

Bunun tersine, Belçika'dan bir çalışma, allerijk çocuklar ve erişkinlerin BT'lerini değerlendirmiş ve allerjik çocuklarda %61 ve erişkinlerde %58 sinüs opasifikasyonu olduğuna dikkat çekmiştir [1625]. Bu veriler allerjik olmayan çocuk ve erişkinlerde yapılan eski çalışmalarla karşılaştırılmış ve BT'deki sinüzit değişiklikleri insidansının benzer olduğu (çocuklarda %64 ve erişkinlerde %57,5) gösterilmiş olup, bu durum BT'deki sinüs anormalliklerinde allerjinin önemli bir rolü olmadığını düşündürmüştür. Allerji değerlendirmesi ve BT yapılan kronik solunum semptomları olan hastalardaki çalışmalarında, Nyugen ve ark.nın çalışmasında atopik durum ve sinüs anormalliği arasında bağlantı bulunmazken, sinüs hastalığı prevalansı atopik hastalar (%63) ve atopik olmayanlarda benzer (%75) bulunmuştur [1597]. Son olarak, daha yeni bir çalışma KRS'li 351 İtalyan çocuğun %30'unda pozitif allerji testi göstermiştir ki, bu prevalans genel popülasyondaki allerji prevalansından (%32) çok farklı değildir [1626]. Yaş incelendiğinde, 3 yaşından daha küçük olanlara kıyasla, 6 yaşından daha büyük olan çocuklardaki pozitif allerji testi insidansı anlamlı derecede daha yüksektir. Buna göre, çocuklarda allerji ve KRS arasındaki nedensel ilişki hâlâ tartışmalıdır ve muhtemelen yoktur.

5.7.7.2. Astım

Astım, pediatrik grupta KRS ile sık olarak ilişkili olan bir başka hastalıktır. Rachelefsky ve ark., orta-şiddetli astımı ve komorbid KRS'si olan 48 randomize olmayan çocukta, tedavi sonuçlarını rapor etmişlerdir [1627]. Sinüzit için farmakolojik veya cerrahi girişimden sonra, bu çocukların %80'i astım ilaçlarını bırakabilmişlerdir. Ayrıca, daha sonra sinüzit alevlendiğinde, astım tekrarlamıştır. Diğer bir çalışmada, Tosca ve ark. 5-12 yaş arasında, astım kontrolü kötü olan ve komorbid KRS'si olan 18 çocuk belirlemişlerdir [1628]. Bu hastalar 14 gün boyunca antibiyotik, intranazal ve sistemik steroidlerle tedavi edilmiş ve başlangıçta, tedaviden hemen sonra ve 1 ay sonra değerlendirilmişlerdir. Nazal semptomlarındaki iyileşmeye ek olarak, hastalarda spirometre, "wheezing" ve nazal lavajdaki inflamatuar belirteçler açısından da anlamlı iyileşmeler olmuştur. Bu ve diğer çalışmalar, KRS'nin klinik kontrolünün tedavi edilmesi zor olan astımın kontrolünü en iyi hâle getirmek için önemli olduğu konseptini desteklemektedir. Ancak, eldeki çalışmaların çoğunun limitasyonları iyi kontrollerin veya farklı tedavi yaklaşımlarının randomizasyonunun olmamasıdır ve bu nedenle, çocuklarda KRS ve astımın ilişkisi büyük ölçüde tanımsal olarak kalmaktadır.

5.7.7.3. Gastroözefageal reflü hastalığı (GÖRH)

Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) da bazı çalışmalarda rinosinüzit ile ilişkilendirilmiştir. Phipps ve ark. KRS'si olan ve 24 saatlik pH probu takılan 30 pediatrik hastada prospektif bir çalışma yürütmüş ve çocukların %63'ünde

gastroözofageal reflü bulmuştur [1629]. Ayrıca, çocukların %79'u GÖRH'ün medikal tedavisinden sonra rinosinüzit semptomlarında iyileşme deneyimlemişlerdir. Teksas Çocuk Hastanesinde yapılan büyük bir olgu kontrol çalışmasında, GÖRH olan 1980 çocuk ve 7920 kontrol (2-18 yaş arasında) ICD-9 kodlarına dayanılarak belirlenmiştir [1630]. Eş zamanlı sinüzit tanısı, GÖRH'lü çocuklarda (%4,19) kontrollere göre (%1,35) anlamlı derecede daha fazladır. Bothwell'in yaptığı başka bir retrospektif çalışma, KRS'li hastalarda GÖRH tedavisinin (plasebo kontrolü yoktur) birçok hastanın iyileşmesini sağladığını ve planlanan cerrahiyi gereksiz hâle getirdiğini göstermiştir [1631]. GÖRH ve postnazal akıntı arasındaki ayırıcı tanı zor olabilir. Bazı kanıtlar GÖRH ve KRS arasındaki bir ilişkiyi desteklese de, bu ilişkiyi kuvvetlendirmek ve geçerliliğini kanıtlamak için daha fazla kontrollü çalışmalara gerek vardır ve KRS'li çocuklarda rutin antireflü tedavisi desteklenmemektedir.

5.7.7.4. İmmün yetmezlik

Shapiro ve ark., ofislerine 1 yıllık süre içerisinde maksimal medikal tedaviye rağmen rekürren sinüzit nedeniyle sevk edilen çocukları prospektif olarak değerlendirmişlerdir [1632]. Altmış bir hastadan (2-13 yaşları arasında) 34'ü immün çalışmalarda bazı anormallikler göstermiştir ve düşük IgG3 düzeyleri ve pnömokok antijeni 7'ye zayıf yanıt en sık görülenler olmuştur. Sethi ve ark. rekürren/KRS olan 20 hastada (3-51 yaş arasında) aşağıdaki immün eksiklikleri rapor etmişlerdir: İzole IgA ve IgG1 eksikliği, pnömokok aşısına az yanıt ile düşük immünglobulin düzeyleri ve normal aşı yanıtları ile düşük immünglobulin düzeyleri [1633]. Costa Carvalho ve ark., kronik veya rekürren sinüziti olan 7 çocukta (7-15 yaş) hümoral immün yanıtı değerlendirmişlerdir [292]. Bir hastada IgA ve IgG2 eksikiliği, diğerinde IgG3 eksikliği vardır. Yirmi yedi hastanın 8 ve 12'sinde, 2,5 persentilin altında sırasıyla IgG2 ve IgG3 serum düzeyleri vardır ve hastaların hiçbirinin aşılanmaya anormal yanıtı yoktur. Açık uçlu pilot bir çalışmada, Ramesh ve ark. medikal tedaviye dirençli 6 hastayı IVIG ile 1 yıl boyunca tedavi etmişler ve tedavi sırasındaki yanıtlarını tedaviden 1 yıl öncekiyle karşılaştırmışlardır [1634]. Tedavi, antibiyotik alımında (183'ten 84 güne) ve sinüzit ataklarında (yılda 9'dan 4'e) azalmayla sonuçlanmış ve BT'ler anlamlı iyileşme göstermiştir. Yukarıdaki kanıtlara dayanarak, kronik/rekürren rinosinüziti olan çocukların bir immünglobülin miktar tayini ve tetanoz, difteri ve pnömokok titreleri ile değerlendirmek akıllıca görünmektedir. Eğer yanıtlar anormalse, pnömokok aşısı sonrası titreleri tekrar etmek uygundur.

5.7.7.5. Primer siliyer diskinezi

Mukusun mukosiliyer transportla sinüslerin doğal ostiumlarına ve oradan da nazofarinkse normal taşınması herhangi bir siliyer disfonksiyon veya mukozal inflamasyonla bozulabilir. Siliyer disfonksiyonun en sık görülen nedeni, sililerin disfonksiyonuna neden olan ve 15 000 kişiden 1'inde görülen otozomal resesif bir hastalık olan primer siliyer diskinezi (PSD)'dir [1635]. PSD'li çocukların yarısında situs inversus, bronşiektazi, KRS bulunur ve bu Kartagener sendromu olarak bilinir. Atipik astım, bronşiektazi, kronik ıslak öksürük ve mukus üretimi, rinosinüzit, kronik ve ağır otitis mediası (özellikle kulak tüpleri olan çocuklarda kronik akıntı) olan çocuklarda tanıdan şüphelenilmelidir [8]. PSD için yapılan tarama testleri arasında nazal nitrik oksit (kontrollerden daha düşük düzeyler) ve daha yavaş mukosiliyer transit süresini belgeleyen in vivo sakarin testi gibi testler sayılabilir. Spesifik tanı sililerin ışık ve genellikle özelleşmiş merkezlerde bulunan elektron mikroskobu ile incelenmesini gerektirir. En sık tanımlanan yapısal anomali dış dynein kollarının olmaması veya hem iç hem de dış dynein kollarının kombine yokluğudur [86]. PSD ile ilişkili uzun süren inflamasyonun erişkinlerde nazal polibe neden olacağı düşüncesinin aksine, bir merkezde 30 PSD'li çocuğun bir derlemesinde, çocuklar SNOT-20 skorları ile gösterildiği üzere KRS nedeniyle sarsılmış olmalarına rağmen, hiçbirinde nazal polipozis görülmemiştir [1636].

5.7.7.6. Kistik fibrozis

KF, otozomal resesif kalıtımlı genetik bir hastalıktır ve 3500 yenidoğandan yaklaşık 1'ini etkiler. Kromozom 7'deki CFTR genindeki, epitel hücreleri ve ekzokrin bezlerdeki cAMP aracılı klor sekresyonunun bozulmasına yol açan bir mutasyon nedeniyle ortaya çıkar. Bu, sekresyonların viskozitesinin artmasına ve bronşektazi, pankreas yetmezliği, KRS ve nazal polipozis oluşmasına neden olur. Kronik sinüzit prevalansı çok yüksektir ve etkilenen hastaların %7-50'sinde nazal polipozis oluşur [1450,1637]. Aslında bu, çocuklardaki nazal polipozisin az sayıdaki nedenlerinden birisidir. Bu hastalığın daha uzun bir tartışması, bu konuya ayrılan bölümde sunulmuştur.

5.7.8. Tanısal inceleme

Hastanın ayrıntılı tıbbi ve aile hikâyesinin alınmasını tam bir fizik muayene takip etmelidir. Çocuklardaki muayeneye orta mea, alt konkalar, mukozanın özellikleri ve pürülan direnaj varlığını inceleyen anterior rinoskopiyle başlanmalıdır. Küçük çocuklarda bu, otoskobun büyük spekulumu kullanılarak kolay bir şekilde yapılabilir. Topikal dekonjesyon görüntüyü iyileştirebilir, ama küçük çocuklarda her zaman tolere edilemeyebilir. Orta mea, adenoid yatağı ve nazofarinksin daha iyi görünmesini sağlayan nazal endoskopi, muayeneyi tolere edebilen çocuklarda şiddetle tavsiye edilir. Oral kavite muayenesi pürülan direnaj, posterior farinks duvarında kaldırım taşı manzarası veya tonsil hipertrofisini ortaya

çıkarabilir. Çocuklarda nazal polip bulunması beklemedik bir bulgudur ve muayenede görülürse, KF veya allerjik fungal sinüzitten şüphe edilmelidir. Destekleyen veriler olmamasına rağmen, Tayvan'dan yapılan bir rapor [1008] ve Avrupa'dan sistematik olmayan kişisel görüşmelere göre, çocuklarda nazal polipler eskiden görülenden daha fazla olabilir. Açıktır ki, çocuklarda antrokoanal polipler oluşur, ancak bunlar genellikle unilateraldir ve geriye kalan sinüzler temizdir; bu, hastalığın KF veya bilateral nazal polipozisten ayırt edilmesine yardım edecektir. Allerjik fungal sinüzit de ekspansil nazal polipler ve karakteristik BT ve MRG bulgularını içeren oldukça özgün bir klinik tabloyla ortaya çıkar [1638].

Hikâye ve fizik muayeneden sonra, uygun tanısal testler düşünülmelidir. KRS'li çocuklarda allerji deri testi veya serolojik testler akla gelmelidir. İmmün yetmezlik testleri rekürren veya kronik hastalığı, medikal tedaviye az yanıtı, diğer enfeksiyöz hastalık hikâyeleri (rekürren pnömoni veya otitis media) olan çocuklarda, veya sinüs içeriklerinden alışılmadık organizmalar üretildiğinde, akılcı olabilir.

Konvansiyonel medikal tedaviye yanıt vermeyen hastalarda, kültür almak daha ileri tedavilere yön vermek açısından yararlı olabilir. Çocuklarda, bu yaklaşımın yararına ilişkin veriler sınırlıdır. Orobello ve ark. KRS'li çocuklarda ESC sırasında orta meadan ve daha sonra operasyon sırasında maksiller antrum ve etmoidlerden kültürler almışlardır [1639]. Orta mea kültürleri ile maksiller (%83) ve etmoid (%80) kültürleri arasında yüksek bir korelasyon rapor etmişlerdir. Yeni bir çalışmada Hsin ve ark. medikal tedaviye yanıt vermeyen rinosinüzitli çocuklarda, genel anestezi altında orta meadan ve maksiler sinüs aspiratlarından kültür almışlardır [1640]. Endoskopik örneklemenin duyarlılığı %75, özgüllüğü %88,9, pozitif prediktif değeri %96, negatif prediktif değeri %50 olarak bildirilmiş ve erişkin çalışmalarının sonuçlarıyla karşılaştırıldığında, biraz daha az tatminkâr bulunmuştur. Aynı grup tarafından yapılan daha yeni bir çalışmada, maksiller ponksiyon ve orta mea kültürleri arasındaki korelasyon, orta mea kültürleri sürüntüyle değil (%66) aspirasyonla alındığında (%87) daha iyi bulunmuştur [1609]. Biz bu tekniği komplike bir gidişi olan ve ofis ortamında rijid endoskopiyi tolere edebilecek daha büyük çocuklar için saklıyoruz. Eğer genel anestezi gerekirse, altın standart olan antral ponksiyonla maksiller sinüsün kendisinden kültür almaya geçilmelidir, bu teknik aynı zamanda sinüs irragasyonu yapma gibi bir yarar da sağlayabilir.

Branşlar arası konsültasyon medikal olarak dirençli hastalığı olan bir çocuğu değerlendirmekte yararlı olabilir.

Konsültanlar, daha ileri çalışmaları kolaylaştırmak için allerji-immünoloji, enfeksiyon hastalıkları, göğüs hastalıkları veya genetikten olabilir.

Hiçbir BT anormalliği çocuklarda uyumlu klinik KRS'yi göstermez

Pediatrik popülasyonda kronik rinosinüzit tanısı genellikle kliniğe dayalı olarak konulmasına rağmen, BT tercih edilen görüntüleme tekniğidir [279]. Düz radyografilerdeki bulguların BT'lerdeki bulgularla, kronik /rekürren sinüs hastalığı bağlamında iyi korele olmadığı gösterilmiştir [281]. Her iki görüntüleme tekniği ile görüntülenen ve kronik sinüs semptomları olan hastalarda yapılan prospektif bir çalışmada, düz radyografilerdeki bulgular, çalışılan 70 hastanın %75'inde BT'lerdeki ile korele değildir [281]. Hastaların yaklaşık %45'inin düz radyografisinde en az bir sinüste normal bulgular izlenirken, BT'sinde o sinüste anormallik bulunmuş, hastaların %35'inde düz radyografide en az bir sinüste anormallik izlenirken, o sinüs BT'de normal bulunmuştur. Buna göre, çocuklarda rinosinüzit tanısında en yararlı teknik BT'dir. Yakın zamanda yapılan bir çalışma, klinik KRS kriterlerini sağlayan 66 hastadan elde edilen BT'leri (ortalama yaş 8 yıl), sinüzit dışı nedenlerle BT çekilen 192 kontrol çocuk ile (ortalama yaş 9 yıl) karşılaştırmıştır [1594]. BT'ler, Lund-Mackay sistemi kullanılarak evrelendirilmiş ve analiz hastalıklılara karşı hastalıksız olgularda "cut-off" skoru olarak 5'i belirlemenin uygun tanıyı koymada %86 duyarlılık ve %85 özgüllüğe sahip olduğunu göstermiştir. İki veya daha düşük Lund skorlarının mükemmel bir negatif prediktif değeri varken, 5 veya üstündeki skorların mükemmel bir pozitif prediktif değeri vardır.

Komplike olmayan KRS'de BT, maksimal medikal tedaviden sonra geriye kalan rezidüel hastalık ve anatomik anomalileri değerlendirmek için saklanır. BT'deki anormallikler, bunların şiddeti ve klinik tabloyla korelasyonları bağlamında değerlendirilir ve planlı cerrahi girişimi de kapsayabilecek daha ileri tedaviler için yol gösterebilir. Klinik rinosinüzit tanısı olan çocuklarda, en sık tutulan sinüs maksiller sinüstür (%99) ve etmoid sinüsle takip edilir (%91) [1595]. Rinosinüzit komplikasyonlarından şüphe edilirse, sinüsler, orbitalar ve beynin MRG'si yapılmalıdır.

Adenoidektomi, opere olan çocukların %50'sinde KRS'yi iyileştirmede başarılıdır. Bunun, semptomların adenoiditin kendisine bağlı olduğu için mi, yoksa adenoidin sinüs hastalığına katkısı ortadan kaldırıldığı için mi olduğu açık değildir

BT'ler cerrahi tedavi için bir anatomik yol haritası sağlarlar ve kemik erozyonu veya incelmesi olan alanları belirlemek için de faydalıdırlar [1641]. Karakteristik radyolojik görüntüsü olan sinonazal hastalığa iki örnek allerjik fungal sinüzit (AFS) ve KF'dir. AFS'de, ekspansil hastalık BT'de kemik kafa tabanı veya orbita duvarını inceltebilir. Ayrıca, hem yumuşak doku hem de kemik penceresi ayarlarında benekli bir yüksek atenüasyon ("yıldızlı gök") paterni, koyu allerjik müsin varlığıyla ve intraoperatif olarak dikkati çakebilen ilişkili kalsifikasyonlarla koreledir. MRG T1 imajları fungal müsin bölgelerinde düşük sinyal gösterir ve T2 imajları fungal musin alanlarında santral sinyal boşluğu ile, periferik inflame mukozada yüksek sinyal gösterir [1638]. KF'li hastalarda, BT'ler karakteristik olarak sinüslerin pan-opasifikasyonu ve lateral nazal duvarın mediale doğru yer değiştirmesini gösterir, bu da nazal pasajı tıkayabilir [1642].

Sonuç olarak, fizik muayene ve hikâyenin tek başına, özellikle küçük çocuklarda adenoidit ve KRS'yi ayırt etmeye yardımcı olmayacağını vurgulamak gerekir. Yukarıda ayrıntılandırıldığı gibi, BT'de yüksek bir Lund-Mackay skoru (>5) adenoiditten çok KRS lehine olabilir, ancak bu iki olayı birbirinden ayırmaya yardımcı olmak için kesinlikle daha ileri çalışmalar gereklidir.

6. Kronik rinosinüzitte medikal ve cerrahi tedavinin başarısızlık sebepleri ve yönetimi

Bu bölümde NP'siz KRS ve NP'li KRS arasındaki ayrım incelenmiştir. Okuyucular genellikle çalışmalarda bu iki hasta grubu arasında açık bir ayrım yapılmadığının farkında olmalıdırlar. Bu nedenledir ki bazen aynı çalışma, hem NP'li KRS hem de NP'siz KRS grubunda tartışılmıştır.

6.1. NP'siz KRS'nin kortikosteroidler ile tedavisi

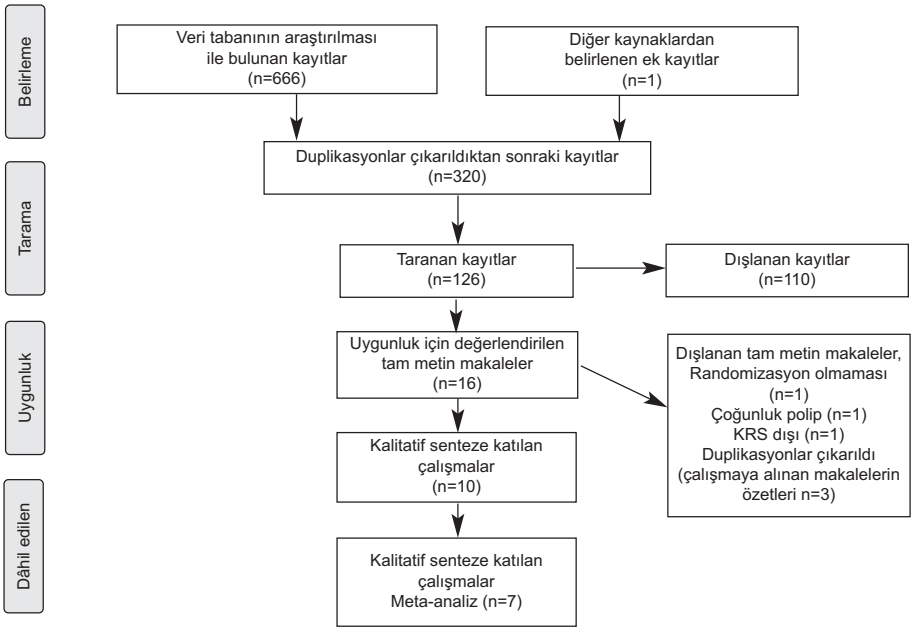
6.1.1. Giriş

Topikal olarak uygulanan glukokortikoidlerin kullanıma girmesi, üst (rinit, nazal polip) ve alt (astım) solunum yollarının inflamatuar hastalıklarının tedavisinde gelişmelere neden olmuştur. Glukokortikoidlerin klinik etkinlikleri eozinofil canlılığını, aktivasyonunu ve hava yolu eozinofilik infiltrasyonunu engelleme özelliklerine bağlı olabilir. Hem topikal hem de sistemik glukokortikoidler eozinofil fonksiyonunu, viabilitesini ve aktivasyonunu doğrudan [899, 1643-1645] veya nazal mukoza ve polip epitel hücrelerinden kemotaktik sitokinlerin salgılanmasını dolaylı olarak azaltarak etki gösterebilirler [1646-1649]. Glukokortikoidlerin biyolojik aktiviteleri çoğu dokuda ve hücrelerde eksprese edilen [1650, 1651] intraselüler glukokortikoid reseptör (GR)'lerinin aktivasyonu ile düzenlenir [1652]. GR'nin insanda 2 farklı izoformu tanımlanmıştır; GRα ve GRß; bunlar aynı genden GR primer transkriptinin farklı bölünmesi ile üretilirler [1653]. Hormon bağlandığında GRα, antiinflamatuar gen transkripsiyonunu artırır veya proinflamatuar gen transkripsiyonunu baskılar ve glukokortikoidlerin antiinflamatuar etkilerinin çoğunu GR ve AP-1 ve NK-κB gibi transkripsiyon faktörleri arasındaki protein-protein etkileşimi yoluyla yapar. GRß izoformu steroidleri bağlamaz fakat GR fonksiyonunu etkileyebilir. Glukokortikoidlerin antiinflamatuar etkilerine karşı direnci belirleyen

Şekil 6.1.1.



NP'li KRS'deki İNKS çalışmaları için PRISMA 2009 akış şeması



Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi: 10.1371/ journal.pmed1000097'den

Daha fazla bilgi için,www.prisma-statement.org.'u ziyaret ediniz

mekanizmalar arasında GRß'nın fazla ekspresyonu veya GRα'nın azalmış ekspresyonu sayılabilir. Glukokortikoid [1656, 1657] tedavisi sonrası GR'lerin azalması sekonder glukokortikoid direnç gelişiminin muhtemel açıklamalarından biri olarak belirtilirken, NP'li [1654, 1655] hastalarda GRß'nın artmış ekspresyonu rapor edilmektedir.

Son 5 yılda, bir ilacın paranazal sistemde uygun anatomik bölgeye ulaşma kabiliyeti birçok çalışmanın konusunu oluşturmuştur. Sistemik kullanım mümkün olmasına rağmen, etkili topikal kullanım birkaç faktöre dayanır. İlacın veriliş tekniği, sinüs kavitesinin cerrahi durumu, ilaç uygulama aletleri ve sıvı dinamikleri (hacim, basınç, pozisyonu) topikal tedavilerin sinüs mukozasına ulaşmasında ciddi etkiye sahiptir. Topikal solüsyonun ameliyat olmamış sinüse dağılımı sınırlıdır [1658] ve KRS'de mukozal ödemli vakalarda toplam irrigasyon hacminin muhtemelen %2'sinden daha az bir kısmı ulaşabilmektedir [1659]. Nebülizasyon da %3'ten daha az sinüs penetrasyonu ile etkisiz bir yöntemdir [1660]. Henüz yakın zamanda desteklenmesine rağmen [1658, 1663], KRS hastalarını tedavi edenler arasındaki yaygın inanışa göre, endoskopik sinüs cerrahisi (ESC), topikal ilaçların sino-nazal mukozaya ulaşımını arttırmaktadır [1661, 1662], ancak sadece yeni bulgular

Tablo 6.1.1. NP'siz KRS'de İNKS'lerle ilgili yayınların çalışma özellikleri.

Çalışma	Çalışma tipi	Katılımcılar (tanı kriteri)	Katılımcı sayısı	Yaş (ortalama)	Steroid tipi	Steroid dozu	Sinüs cerrahisi durumu	Steroidin veriliş yolu	Tedavi süresi (hafta)	Karşılaştırma
Hansen 2010 (1823)	RKÇ	NP'siz KRS (semptom, endoskopi ve MRG ile)	20	47,9	Flutikazon propionat	400 µg bid	Sinüs cerrahili	Optinose aleti ile	12	Plasebo
Jorissen 2009 (1674)	RKÇ	Mikst KRS (semptom, endoskopi, BT ile)	99	47,4	Mometazon furoat	200 µg bid	Sinüs cerrahili	Sprey	24	Plasebo
Furukido 2005 (1669)	RKÇ	NP'siz KRS (AAO-HNS ile)	25	53,7	Betametazon	Haftalık 2 mL solüsyon (0,4 mg/mL)	Sinüs cerrahisiz	YAMIK YAMIK nazal kateter aracılığı ile	4	Plasebo
Dijkstra 2004 (1668)	RKÇ	Mikst KRS (semptom ve BT ile)	162	41	Flutikazon propionat	Birinci kol: 400 µg bid İkinci kol: 800 µg bid	Sinüs cerrahili	Sprey	52	Plasebo
Lund 2004 (1671)	RKÇ	NP'siz KRS (semptomlar ile)	167	40,6	Budesonid	128 µg bid	Sinüs cerrahisiz	Sprey	20	Plasebo
Giger 2003 (1676)	RKÇ	Allerjik rinit veya NP'siz KRS (semptomlar ile)	112	32,3	Beklometazon dipropri-onat	200 µg bid	Sinüs cerrahisiz	Sprey	12	Beklometazon diproprionat 400 µg od
Lavigne 2002 (1670)	RKÇ	NP'siz KRS (semptomlar ile)	26	46	Budesonid	2 mL solüsyon (256 µg) od	Sinüs cerrahili	Maksiller sinüs kateterinden	3	Plasebo
Parikh 2001 (1672)	RKÇ	NP'siz KRS (semptom, endoskopi ve BT ile)	29	46,6	Flutikazon propionat	200 µg bid	Mikst	Sprey	16	Plasebo
Qvarnberg 1992 (309)	RKÇ	NP'siz KRS (semptomlar ile)	40	45,4	Budesonid	200 µg bid	Sinüs cerrahisiz	Aerosol	12	Plasebo
Cuenant 1986 (1675)	RKÇ	NP'siz KRS (semptom, endoskopi, röntgen, ventilometri ile)	60	39	Tiksokortol pivalat	50 mg solüsyondan 5 mL	Sinüs cerrahisiz	Maksiller sinüs kateteri ile (artı neomisin)	11/7	Sadece neomisin
Sykes 1986 (1673)	RKÇ	NP'siz KRS (semptomlar ile)	50	Belirtilmedi	Deksamethazon	20 µg günlük	Sinüs cerrahisiz	Sprey	2	Plasebo

bu iddiayı doğrulayabilmiştir [1658, 1663]. ESC, sinüslere topikal dağılımın etkili olabilmesi için önemlidir. Frontal ve sfenoid sinüsler cerrahi öncesinde ulaşılmazdır [1658], hatta maksiller sinüs penetrasyonunun gerçekleşebilmesi için ostium genişliğinin 4 mm'den büyük olması gerekir [1658]. Nebülizatörler maksimum ESC'den sonra bile dağılım açısından sinüslere zayıf penetre olurlar [1664] ve ESC'den sonra büyük hacimli sıkılan şişeler ve pasif akım cihazları en etkili yöntemler olarak görünmektedir [1658, 1661, 1662, 1664]. Cerrahi öncesinde sinüslere dağılım, cihazlardan bağımsız olarak son derece kısıtlıdır [1658, 1659, 1663] ve spreyler bütün yöntemlerin içerisinde en az etkili olanlardır [1658]. Cerrahi sonrası dağılım, yüksek hacim ve pozitif basınçlı cihazlarla çok iyidir [1658, 1659, 1663]. Basit düşük hacimli sprey ve damlalar çok zayıf dağılım gösterirler ve özellikle ESC öncesinde sadece nazal kavitenin tedavisi için düşünülmelidirler [1658]. Birçok cihaz ve baş pozisyonunun denenmesine rağmen, orta meatusa bile birçok uygulamanın %50'sinden azı ulaşacaktır [1665]. Tam dağılım için gereken tam hacim miktarı ile ilgili veriler yetersizdir. Yüksek hacimler frontal ve maksiller sinüslere iyi penetre oluyor gibi görünmektedir, bu hacim yaklaşık 100 mL civarından başlamaktadır [1666]. Frontal ve sfenoid sinüslere sıkılan basınçlı spreyler, şişeler ve neti potları gibi yüksek hacim cihazları ile karşılaştırıldığında, sinüslere iyi ulaşamamaktadır [1658]. Son çalışmadan da anlaşıldığı gibi, yüksek hacim ve pozitif basınçlı uygulama muhtemelen daha iyi dağılım sağlamaktadır.

Tablo 6.1.2. NP'siz KRS'de kullanılan İNKS çalışmalarının sonuçlarının özeti (Pozitif semptom sonuçlu çalışmalar gölgelenmiştir. Hiçbir çalışmada plasebonun İNKS'ye üstünlüğü saptanmamıştır).

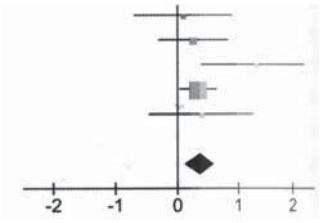
Çalışma	Steroid tipi	Steroid dozu	Steroid veriliş yolu	Karşılaştırma	Hasta rapor sonuç ölçeği (PROM) (skor sistemi ve skala)	PROM sonuçlarının özeti	Endoskopik sonuçlar (skor sistemi ve skala)	Endoskopik sonuçların özeti
Hansen 2010 [1823]	Flutikazon propionat	400 µg bid	Optinose cihazı ile	Plasebo	Semptom skorları (3 semptom;0-3) Total semptom VAS RSOM-3	Kombine semptom skoru ve nazal RSOM subskalası açısından steroid plaseboya üstün	Endoskopi skorları (Lund-Kennedy; 0-2)	Steroid üstün
Jorissen 2009 [1674]	Mometazon furoat	200 µg bid	Sprey	Plasebo	Semptom VAS (5 semptom)	Fark yok (p=0,09)	1. Endoskopik skor (8 değişken; 0-2) 2. Post-hoc kombinasyon endoskopik skoru (3 değişken; 0-2)	1. Fark yok (p=0,34) 2. Steroid üstün (p=0,02)
Furukido 2005 [1669]	Betametazon	Haftalık 2 mL solüsyon (0,4 mg/mL)	YAMIK nazal kateter aracılığı ile	Plasebo	Semptom skorları (4 semptom; 0-3)	Karşılaştırma rapor edilmemiş	Sıfır	Sıfır
Dijkstra 2004 [1668]	Flutikazon propionat	Birinci kol: 400 µg bid İkinci kol: 800 µg bid	Sprey	Plasebo	Semptom VAS (6 semptom)	Son noktada raporlanmamış	Polip nüksü	Fark yok (p değeri gösterilmemiş)
Lund 2004 [1671]	Budesonid	128 µg bid	Sprey	Plasebo	1. Semptom skorları (4 semptom; 0-3) 2. Toplam etkinlik (0-4) 3. Hastalığa spesifik yaşam kalitesi (kronik sinüzit anketi) 4. Genel sağlık yaşam kalitesi (SF-36)	1. Yüz ağrısı ve akşam koku hissi dışında steroid plaseboya üstün 2. Steroid üstün (p=0,015) 3. Fark yok 4. Steroid üstün (p değeri belirtilmemiş)	Sıfır	Sıfır
Giger 2003 [1676]	Beklometazon dipropionat	200 µg bid	Sprey	Beklometazon dipropionat 400 µg günlük	Semptom skoru (8 semptom; 0-3)	2 rejim arasında fark yok (p değeri verilmemiş)	Sıfır	Sıfır

Şekil. 6.1.2. a ve b.

A Semptom skorları

Çalışma grubu veya alt grup	Plasebo Ortalama	SD	Toplam	Topikal steroidler Ortalama	SD	Toplam	Ağırlık	Std. ortalama fark IV, sabit, %95 GA
Furukido 2005	-5,71	5,21	10	-6,18	4,44	15	%8,7	0,10 [-0,71, 0,90]
Jorissen 2009 (1)	-13,85	9,77	20	-16,36	9,36	30	%17,4	0,26 [-0,31, 0,83]
Lavigne 2002	-1,82	2,56	11	-5	2,05	11	%6,3	1,32 [0,38, 2,26]
Lund 2004	-1,02	2,88	86	-1,85	1,93	81	%60,0	0,34 [0,03, 0,64]
Parikh 2001	3,6	73	13	-21,3	32,9	9	%7,6	0,40 [-0,46, 1,26]
Toplam (%95 GA)			**140**			**146**	**%100,0**	**0,37 [0,13, 0,60]**

Heterojenite: Ki-kare= 4,57, df= 4 (P= 0,33); I^2= %12
Toplam etki için test: Z= 3,05 (P= 0,002)

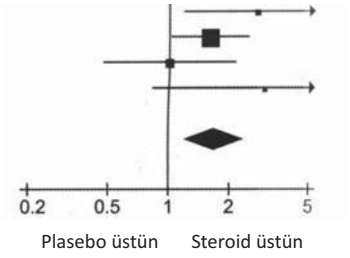


(1) Yazar tarafından verilen yayımlanmamış veri.

B Tedaviye yanıt veren hastaların oranı

Study of Subgroup	Topikal steroidler Olaylar	Toplam	Plasebo Olaylar	Toplam	Ağırlık	Risk oranı M-H, sabit, %95 GA
Lavigne 2002	11	13	4	13	%11,1	2,75 [1,18, 6,42]
Lund 2004	33	81	22	86	%59,3	1,59 [1,02, 2,49]
Ovamberg 1992	8	20	8	20	%22,2	1,00 [0,47, 2,14]
Sykes 1986	12	20	2	10	%7,4	3,00 [0,83, 10,90]
Toplam (%95 GA)		**134**		**129**	**%100,0**	**1,69 [1,21, 2,37]**
Toplam olaylar	64		36			

Heterojenite: Ki-kare= 3,93, df= 3 (P= 0,27); I^2= %24
Toplam etki için test: Z= 3,07 (P= 0,002)



Kortikosteroidlerin antiinflamatuar etkisi, teorik olarak bunların tüm rinosinüzit formlarında etkili olabileceklerini düşündürebilir. Kortikosteroidlerin NP'siz KRS ve NP'li KRS'deki kullanımı ile ilgili çalışmaların bolluğu dikkate alınarak, bizler düzey 1 çalışmaların sonuçlarını sunuyoruz. Düzey 1 çalışma olmadığında, mevcut kanıtların özeti değerlendirilmiştir. NP'siz KRS ve NP'li KRS'de sistemik ve lokal kullanımla ilgili veriler ayrı ayrı sunulmuştur.

6.1.2. NP'siz KRS'de lokal kortikosteroidler (İNKS)

Lokal intranazal kortikosteroid (İNKS)'lerin kullanımı yıllardır geniş bir şekilde yayımlanmaktadır ve aşağıdaki özet İNKS'lerin NP'siz KRS tedavisinde semptomlardaki kazancının kanıtı olan randomize kontrollü ve düzey 1 çalışmaların özeti ve bir sistematik çalışmadır. Bununla beraber çalışmaların hepsinin kazanç göstermemesi, bazı yazarların diğerlerine göre daha fazla kazanç gösteren sonuçlarının nedenini açıklayacak alt grup analizi yapılmasını sağlamıştır.

6.1.2.1 NP'siz KRS' de lokal kortikosteroidlerin (İNKS) çalışmaya dâhil edilme ve çalışma dışı bırakılma kriterleri

Çalışmaya dâhil edilme kriteri.
Çalışmalara katılanların kronik rinosinüzit (KRS) tanısı almak için aşağıdaki kriterlerden birine dâhil olmaları gereklidir:

- 2007 Avrupa Rinosinüzit ve Nazal Polip Durum Raporu [8];
- veya Rinosinüzit Çalışma Grubu Raporu [523] ve revizyonu [1667];
- veya 12 haftadan daha uzun süreli KRS semptomlarının varlığı.
  - Allerjik veya nonallerjik, herhangi bir sürede takip edilen, her yaştaki katılımcılardan (astım ve aspirin duyarlılığı gibi komorbid hastalıkları olanlar dâhil) oluşan çalışmalar.
  - Katılımcıların çoğunun polipsiz olduğu durumlarda, polipli veya polipsiz KRS'li katılımcıları içeren çalışmalar. Mümkün olan durumda sadece polipsiz olan katılımcıların verilerini topladık.

Çalışmadan çıkarma kriteri.

- Çalışmacılar tarafından akut ve rekürren akut sinüzitli olarak tanımlanan hastalar.
- Çalışmacılar tarafından polipli KRS'li veya nazal polipozis olarak tanımlanan hastalar.
- Polipli ve polipsiz KRS'si olan ve çoğunluğu polipli olan katılımcılar.

6.1.2.2. NP'siz KRS'de lokal kortikosteroid (İNKS) uygulama yolları

- Plaseboya karşı herhangi bir steroid dozu.
- Tedavi uygulanmamasına karşı herhangi bir steroid dozu.
- Alternatif topikal steroide karşı herhangi bir topikal steroid dozu.

6.1.2.3. Akış şeması

Araştırmalardan toplam 666 referans toplandı: İlk aşama taramada 541'i kaldırıldı (yani duplikasyonlar ve açıkça ilgisi olmayan referanslar kaldırıldı), 125 referans ileri inceleme için bırakıldı. Tanımlanan referansların rehberliğinde elle aramada ek bir çalışma daha bulduk. Çalışma erişimi ve seçimine ait akış şeması Şekil 6.1.1'de sunulmaktadır.

6.1.2.5. Dâhil edilen çalışmalar

Toplamda 590 hastalı 10 çalışma, dâhil edilme kriterini sağladı. Çalışmaların özellikleri Tablo 6.1.1'de sunulmuştur.

6.1.2.6. Verilerin özeti

Araştırmaya 11 çalışma dâhil edilmiştir. Dokuz çalışma (%80) topikal steroid ile plaseboyu karşılaştırmıştır (Hansen 2010; Dijkstra 2004; Furukido 2005; Jorissen 2009; Lavigne 2002; Lund 2004; Parikh 2001; Qvarnberg 1992; Sykes 1986) [309, 1668-1674, 1823]. Yüz on iki hastalık bir çalışma (%10), [1675] plasebo ile karşılaştırma yapmaksızın iki steroid rejimini karşılaştırmıştır. Altmış hastalık 1 (%10) çalışma, [1676] tek başına antibiyotik ile topikal steroid ve antibiyotik tedavisini karşılaştırmıştır. Topikal steroid ile alternatif topikal steroidi karşılaştıran çalışma bulamadık.

Kapsama alınan beş çalışma, ilaç firmaları tarafından desteklenmişti. İki çalışma tamamen ve üçü kısmen aşağıdaki şekilde desteklenmişti: Dijkstra 2004 [1668] (GlaxoSmithKline (GSK), Jorrisen 2009 [1674] (Schering-Plough Corp), Hansen 2010 [1823] (Optinose UK ltd), Lund 2004 [1671] (AstraZeneca and R&D Lund) ve Lavigne 2002 [1670] (AstraZeneca Canada Inc ve Fon de Recherche en Sante du Quebec). İlaçlar üç çalışmada firma tarafından sağlanmıştı: Parikh 2001 [1672] (Glaxo Welcome Research), Sykes 1986 [1673] (Boehringer Ingelheim), Qvarnberg 1992 [309] (Suomen Astra OY). Furukido 2005 [1669] ilaç firmalarından destek almamıştır. İki çalışma nasıl yardım aldıklarını açıklamamıştır (Cuenant 1986; Giger 2003) [1675, 1676]. Çoğunluğu İNKS kullanımının faydasını gösteren sonuçlarla ilgili özet Tablo 6. 1.2' de sunulmuştur.

6.1.3.1. Meta-analiz

İNKS ile plaseboyu karşılaştıran sekiz çalışmadan beşi (Furukido 2005; Jorissen 2009; Lavigne 2002; Lund 2004; Parikh 2001); [1669-1672, 1674] meta-analizle kombine edilebildi. Semptom skorlarının havuz veri analizleri ve yanıt veren hastaların oranı, topikal steroid grubunda belirgin yarar göstermiştir. Semptom skorları ve yanıt veren hastaların anlamlı bir yüzdesinin havuzlanan veri sonuçları, topikal steroid grubunda anlamlı fayda gösteriyordu. Havuzlanan sonuçlar anlamlı şekilde topikal steroid grubunun lehineydi [kombine standardize ortalama fark (SMD) -0,37; %95 güven aralığı (GA) -0,60-0,13, p=0,002; beş çalışma, 286 hasta]. I^2 %12 idi ve heterojenite ima etmiyordu [X2=4,57, serbestlik derecesi (df)=4, p=0,33].
Bu hem SMD, hem de yanıtlayan analizi için doğru idi (Şekil 6.1.2a ve 6.1.2b). Meta-analiz için veri sağlamayan dört çalışma [309, 1673, 1677, 1823] ve sadece Dijkstra 2004 İNKS'lerin lehine değildir.

Endoskopik skorlar sadece iki çalışmada verilmiştir (Jorissen 2009 ve Parikh 2001) [1672, 1674] ve bunlar meta-analizde istatistiksel anlamlı bir sonuca ulaşmamıştır. Üç çalışma doğruluğu ispatlanmamış radyolojik sonuçları kullanmıştır (Furukido 2005, Qvarnberg 1992, Sykes 1986) [309, 1669, 1673], bunlar İNKS'lerin yararını göstermemiş ve meta-analize katılamamıştır.

%95 GA'lar ve SMD müdahale sonrası skorlar veya semptom skorlarındaki değişiklik gibi sürekli veriler için; risk oranı (RR) ve %95 yanıtlama GA, spesifik bir zaman noktasında tedaviye yanıt veren hasta sayısı veya pozitif radyolojik bulgusu olan hasta sayısı gibi iki uçlu veriler için kullanılmıştır. Çalışmalar yeterince homojen olduğunda, müdahale etkileri havuzda toplandı. Sabit etki modeli kullanıldı ve her çalışmanın aynı sayıyı tahmin ettiği varsayıldı.

6.1.3.2. Alt grup analizi

Alt grup analizi aşağıdaki şekilde uygulandı:

- Topikal uygulama metodu
  - Nazal (damla, sprey, nebülizer) yola karşı sinüs uygulama yolu (direkt kanülasyon, cerrahi sonrası irrigasyon).

Düşük hacimliye (yaklaşık olarak 1 mL'den az herhangi bir basit sprey hacmi olarak tanımlandı) karşı yüksek hacim (60 mL'den fazla herhangi bir büyük hacim olarak tanımlanır - basit irrigasyon şırıngası ile en küçük ticari irrigasyon cihazı). Uygulanan hacmin sinüs dağılımını nasıl etkilediğini gösteren önceki çalışmalara dayanarak az ve çok hacmi önceden tanımladık [1666]. Düşük basınçlıya (sprey, nebülizer, basınçsız irrigasyonlar ve tüp içinden solüsyon uygulamaları dâhil) karşı yüksek basınçlı (pozitif basınçlı irrigasyonlar dâhil).

- Cerrahi durum
  - Önceki sinüs cerrahili hastalara karşı cerrahi olmayan hastalar
- Kortikosteroid tipi
  - Modern kortikosteroidlere (mometazon, flutikazon, siklezonid) karşı, 1. kuşak kortikosteroidler (budezonid, beklometazon, betametazon, triamsinolon, deksametazon)

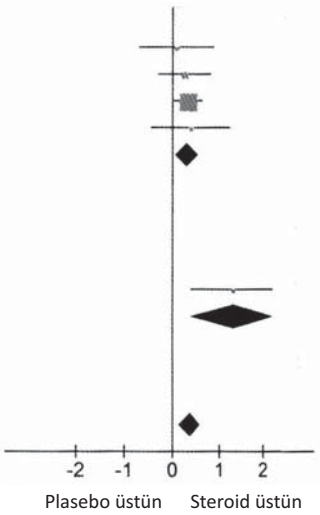
İki alt grup arasındaki sabit etki analizleri, sürekli veriler için ters varyans yöntemine, iki uçlu veriler içinse Mantel-Haenszel yöntemine dayandırıldı.

İNKS uygulama metoduna göre alt grup analizinde bir yarar vardı. Bu, sinüs uygulama metotları (SMD-1,32; %95 GA -2,26 ile -0,38 arasında) ile nazal uygulama metotları (SMD -0,30; %95 GA -0,55 ile -0,06 arasında) karşılaştırıldığında

Şekil. 6.1.3. a ve b.

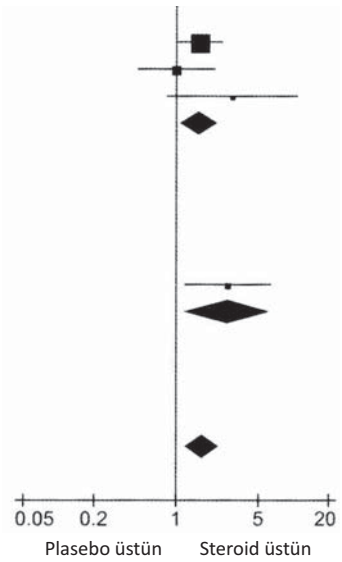
A Topikal uygulama metotlarının semptom skorları

Çalışma grubu veya alt grup	Plasebo Ortalama	SD	Toplam	Topikal steroidler Ortalama	SD	Toplam	Ağırlık	Std. ortalama fark IV, sabit, %95 GA
1.3.1 Nazal (damla, sprey, nebülizer) veriliş metotları								
Furukido 2005	-5,71	5,21	10	-6,18	4,44	15	%8,7	0,10 [-0,71, 0,90]
Jorissen 2009 (1)	-13,85	9,77	20	-16,36	9,36	30	%17,4	0,26 [-0,31, 0,83]
Lund 2004	-1,02	2,88	86	-1,85	1,93	81	%60,0	0,34 [0,03, 0,64]
Parikh 2001	3,6	73	13	-21,3	32,9	9	%7,6	0,40 [-0,46, 1,26]
Alt toplam (%95 GA)			**129**			**135**	**%93,7**	**0,30 [0,06, 0,55]**
Heterojenite: Ki-kare= 0,37, df= 3 (P= 0,95); I^2= %0								
Toplam etki için test: Z= 2,43 (P= 0,01)								
1.3.2 Sinüs (direkt kanülasyon, cerrahi sonrası irrigasyon) veriliş metotları								
Lavigne 2002	-1,82	2,56	11	-5	2,05	11	%6,3	1,32 [0,38, 2,26]
Alt toplam (%95 GA)			**11**			**11**	**%6,3**	**1,32 [0,38, 2,26]**
Heterojenite: Uygulanamaz								
Toplam etki için test: Z= 2,75 (P= 0,006)								
Toplam (%95 GA)			**140**			**146**	**%100,0**	**0,37 [0,13, 0,60]**
Heterojenite: Ki-kare= 4,57, df= 4 (P= 0,33); I^2= %12								
Toplam etki için test: Z= 3,05 (P= 0,002)								
Alt grup farklılıkları için test: Ki-kare= 4,20, df= 1 (P= 0,04), I^2= %76,2								
(1) Yazar tarafından verilen yayımlanmamış veri.								



B Topikal uygulama metotlarına göre tedaviye yanıt veren hastaların oranı

Çalışma grubu veya alt grup	Topikal steroidler Olaylar	Toplam	Plasebo Olaylar	Toplam	Ağırlık	Risk oranı M-H, sabit, %95 GA
1.6.1 Nazal (damla, sprey, nebülizer) veriliş metotları						
Lund 2004	33	81	22	86	%59,3	1,59 [1,02, 2,49]
Qvarnberg 1992	8	20	8	20	%22,2	1,00 [0,47, 2,14]
Sykes 1986	12	20	2	10	%7,4	3,00 [0,83, 10,90]
Alt toplam (%95 GA)		**121**		**116**	**%88,9**	**1,56 [1,08, 2,26]**
Toplam olaylar	53		32			
Heterojenite: Ki-kare= 2,32, df= 2 (P= 0,31); I^2= %14						
Toplam etki için test: Z= 2,37 (P= 0,02)						
1.6.2 Sinüs (direkt kanülasyon, cerrahi sonrası irrigasyon) veriliş metotları						
Lavigne 2002	11	13	4	13	%11,1	2,75 [1,18, 6,42]
Alt toplam (%95 GA)		**13**		**13**	**%11,1**	**2,75 [1,18, 6,42]**
Toplam olaylar	11		4			
Heterojenite: Uygulanamaz						
Toplam etki için test: Z= 2,34 (P= 0,02)						
Toplam (%95 GA)		**134**			**129**	**%100,0**	**1,69 [1,21, 2,37]**
Toplam olaylar	64		36			
Heterojenite: Ki-kare= 3,93, df= 3 (P= 0,27); I^2= %24						
Toplam etki için test: Z= 3,07 (P= 0,002)						
Alt grup farklılıkları için test: Ki-kare= 1,44, df= 1 (P= 0,23), I^2= %30,6						



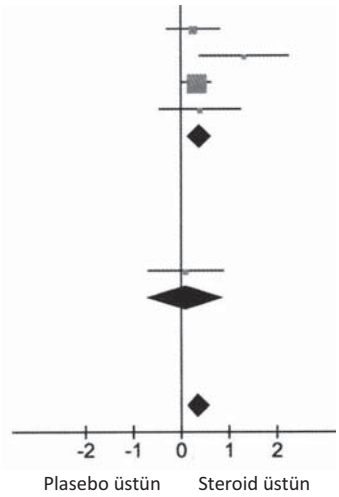
anlamlı idi (p=0,04). Cevaplayanlarda ve SMD analizinde benzer bulgular görüldü (Şekil 6.1.3.a ve 6.1.3b). Nazal damla kullanılan hiçbir çalışma olmadığı için karşılaştırma yapılamadı. Yüksek hacim ve basınçlı topikal uygulama tekniği (yani irrigasyon ve atomizer gibi) tanımlanmadı.

Alt gruplarda hastaların cerrahi durumu değerlendirildiğinde, sadece NP'siz KRS için önceden cerrahi olmuş hastalarda semptom düzelmesi görüldü (SMD -0,54; GA-1,03,-0,06), fakat cerrahi olmayan hastalarda hiçbir iyileşme yoktu (SMD-0,10; -0,90, 0,71). Alt gruplar

Şekil. 6.1.4. a ve b.

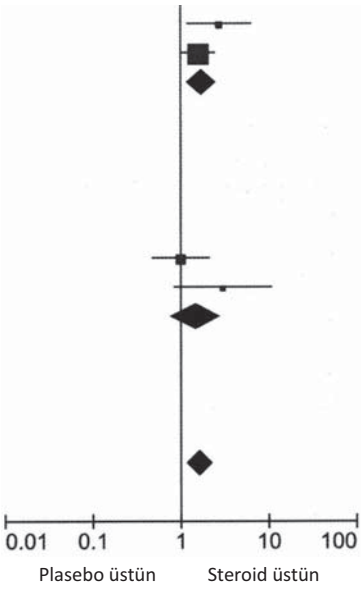
A Semptom scores by sinus surgery status

Çalışma grubu veya alt grup	Plasebo Ortalama	SD	Toplam	Topikal steroidler Ortalama	SD	Toplam	Ağırlık	Std. ortalama fark IV, sabit, %95 GA
1.2.1 Daha önce sinüs cerrahisi yapılan hastalar (veya mikst)								
Jorissen 2009	-13,85	9,77	20	-16,36	9,36	30	%17,4	0,26 [-0,31, 0,83]
Lavigne 2002	-1,82	2,56	11	-5	2,05	11	%6,3	1,32 [0,38, 2,26]
Lund 2004	-1,02	2,88	86	-1,85	1,93	81	%60,0	0,34 [0,03, 0,64]
Parikh 2001	3,6	73	13	-21,3	32,9	9	%7,6	0,40 [-0,46, 1,26]
Alt toplam (%95 GA)			**130**			**131**	**%91,3**	**0,39 [0,15, 0,64]**
Heterojenite: Ki-kare= 4,08, df= 3 (P= 0,25); I^2= %26								
Toplam etki için test: Z= 3,12 (P= 0,002)								
1.2.2 Sinüs cerrahisi yapılmamış hastalar								
Furukido 2005	-5,71	5,21	10	-6,18	4,44	15	%8,7	0,10 [-0,71, 0,90]
Alt toplam (%95 GA)			**10**			**15**	**%8,7**	**0,10 [-0,71, 0,90]**
Heterojenite: Uygulanamaz								
Toplam etki için test: Z= 0,23 (P= 0,82)								
Toplam (%95 GA)			**140**			**146**	**%100,0**	**0,37 [0,13, 0,60]**
Heterojenite: Ki-kare= 4,57, df= 4 (P= 0,33); I^2= %12								
Toplam etki için test: Z= 3,05 (P= 0,002)								
Alt grup farklılıkları için test: Ki-kare= 0,49, df= 1 (P= 0,48), I^2= %0								



B Sinüs cerrahisi durumuna göre tedaviye yanıt veren hastaların oranı

Çalışma grubu veya alt grup	Topikal steroidler Olaylar	Toplam	Plasebo Olaylar	Toplam	Ağırlık	Risk oranı M-H, sabit, %95 GA
1.5.1 Sinüs cerrahisinden önce hastalar (veya mikst)						
Lavigne 2002	11	13	4	13	%11,1	2,75 [1,18, 6,42]
Lund 2004	33	81	22	86	%59,3	1,59 [1,02, 2,49]
Alt toplam (%95 GA)		**94**		**99**	**%70,4**	**1,78 [1,20, 2,63]**
Toplam olaylar	44		26			
Heterojenite: Ki-kare= 1,25, df= 1 (P= 0,26); I^2= %20						
Toplam etki için test: Z= 2,86 (P= 0,004)						
1.5.2 Sinüs (cerrahisi geçirmemiş hastalar						
Qvarnberg 1992	8	20	8	20	%22,2	1,00 [0,47, 2,14]
Sykes 1986	12	20	2	10	%7,4	3,00 [0,83, 10,90]
Alt toplam (%95 GA)		**40**		**30**	**%29,6**	**1,50 [0,78, 2,88]**
Toplam olaylar	20		10			
Heterojenite: Ki-kare= 2,20, df= 1 (P= 0,14); I^2= %55						
Toplam etki için test: Z= 1,22 (P= 0,22)						
Toplam (%95 GA)		**134**			**129**	**%100,0**	**1,69 [1,21, 2,37]**
Toplam olaylar	64		36			
Heterojenite: Ki-kare= 3,93, df= 3 (P= 0,27); I^2= %24						
Toplam etki için test: Z= 3,07 (P= 0,002)						
Alt grup farklılıkları için test: Ki-kare= 0,19, df= 1 (P= 0,66), I^2= %0						



arasındaki karşılaştırmalı değerlendirme anlamlı değildi (p=0,23). Bu durum SMD kadar cevaplayanlar için de geçerli idi (Şekil 6.1.4a ve 6.1.4b).

Sonuç olarak, kortikosteroid tipine göre birinci kuşak kortikosteroid kullanan yedi çalışma ve modern kortikosteroid kullanan üç çalışma [1674, 1668, 1672] vardı.

Karşılaştırma için sadece semptom skorları mevcuttu ve istatistiksel olarak alt gruplar arasında fark yoktu (p=0,75). Forest plotta erken kuşak İNKS'ler modernlere göre daha iyi görünmelerine rağmen (Şekil 6.1.5 a ve 6.1.5b) bu fark anlamlı bulunmamıştır ve yanıtlayanların analiz oranında kullanmak için modern İNKS'lerle ilgili veri yoktur.

6.1.4. Nazal polipsiz kronik rinosinüzitte kortikosteroidlerin yan etkileri

Epistaksis, nazal kuruluk, nazal yanma ve nazal irritasyon ilaçla ilgili olaylar olarak kabul edilmektedir. Randomize kontrollü çalışma (RKÇ)'larda muhtemelen nadir yan etkilerin tespit edilmediği kabul edilmektedir. Bununla beraber oranı çok düşüktür ve hiçbir çalışmada kontrol grubu ile çalışma grubu arasında yan etki olayları açısından anlamlı fark yoktur. Piyasaya çıktıktan sonra yapılan çalışmalarda da intranazal steroid spreylerin yan etkileri çok düşüktür. Nazal steroidlerin minör yan etkileri hastalar tarafından iyi tolere edilir. Kazanç miktarı açıkça riskin üzerindedir. Dâhil edilen çalışmalarda raporlanan yan etkiler Tablo 6.1.3'te özetlenmiştir.

6.1.5. Nazal polipsiz kronik rinosinüzitte sistemik kortikosteroidler

6.1.5.1. Giriş

NP'siz KRS'de oral kortikosteroidlerin etkinliğini gösteren sınırlı sayıda çalışma vardır. Lai ve ark. [1678] 2011 yılında sistematik bir derleme yapmışlar ve sistemik kortikosteroid kullanımı ile ilgili insanda yapılan 27 klinik yayın bulmuşlardır. Yayınlardan sadece biri prospektif çalışmadır (vaka serileri, düzey 4 kanıt), hiçbir RKÇ veya kontrollü kohort yoktur. Geriye kalan yayınlar sadece 2 vaka serisi ve 24 derleme veya tedavi rehberidir. Tüm çalışmalarda antibiyotik ve İNKS'lerle beraber sistemik kortikosteroid kullanılmıştır. NP'siz KRS için yapılan 3 çalışmada subjektif ve objektif olumlu sonuçlar izlenmiştir [49, 1679, 1680]. Tosca ve ark.nın çalışma popülasyonu astımlı çocuklardır [49]. Subramamian ve ark., hem NP'siz KRS hem de NP'li KRS'yi çalışmaya katmışlardır ve NP'siz KRS'nin sonuçlarının daha iyi olduğunu belirtmişlerdir [1679]. Lal ve ark., total KRS grubundaki %51 oranıyla karşılaştırıldığında, NP'siz KRS grubunda %54,9'luk semptom rezolüsyonu olduğunu bildirmişlerdir [1680].

6.1.5.2. Nazal polipsiz kronik rinosinüzitlerde sistemik kortikosteroidlerin yan etkileri

NP'siz KRS ve NP'li KRS'de kortikosteroid kullanımının yan etki profili benzerdir, bununla beraber sistemik kortikosteroid kullanımını destekleyen veri eksikliği (karşıt veri değil) düşünüldüğünde, risk-yarar oranı daha büyük olabilir. Lütfen NP'li KRS bölümündeki sistemik kortikosteroidlerin yan etkileri tanımına bakınız.

6.1.5.3. Kanıta dayalı öneriler

İNKS'lerin NP'siz KRS'de faydasına dair iyi kanıtlar vardır. Bununla beraber, tüm araştırmacılar bu bulguyu gösterememektedirler. Tedavi edilen sinüslerin cerrahi durumu (yani sinüslerin açılıp açılmadığı ve İNKS'lerin sinüse penetre olma yeteneği gibi) yanıtta önemli etkiye sahip gibi görünmektedir. Uygulama cihazı önemli olabilir, fakat sinüslere daha efektif ulaşım sağlayan uygulama tekniğinin muhtemelen daha başarılı olacağı yorumundan daha öteye götürecek yeterli çalışma yoktur.

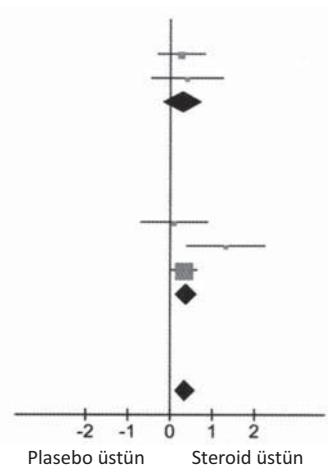
Tablo 6.1.3. Dâhil edilen çalışmalarda NP'siz KRS'de İNKS'lerle ilgili raporlanan yan etkiler (* düşük ve ** yüksek doz İNKS karşılaştırılmıştır, NR= raporlanmamış.)

Çalışma kimliği	Steroid grubu n (%)	Plasebo grubu n (%)	Raporlanan olayların tanımı	Yorumlar
Jorissen 2009 [1674]	29 (63)	28 (62)	Baş ağrısı, sinüzit, soğuk algınlığı	1. En sık baş ağrısı 2. Az sayıda ilaç ilişkili olay 3. Nadir ciddi olaylar
Furukido 2005 [1669]	NR	NR	NR	NR
Dijkstra 2004 [1668]	NR	NR	Epistaksis	Epistaksis: steroid grubunda daha yüksek değil
Lund 2004 [1671]	39 (48)	46 (53)	Solunum yolu enfeksiyonu, baş ağrısı, kanlı sekresyon, viral enfeksiyon, farenjit, sinüzit, grip benzeri, ağrı, rinit, dış kulak yolu enfeksiyonu	1. Çoğu olay hafif ya da orta derecede 2. Ciddi olaylarda hiçbiri çalışma ilacına bağlı düşünülmedi 3. Steroid ile plasebo arasında fark yok 4. Artmış enfeksiyon insidansı yok
Giger 2003 [1676]	26* (47) 32** (56)		Epistaksis, burun kuruluğu, nazal yanma, nazal kaşıntı, sinüzit, farenjit, otit, tat değişikliği, ekzema, bulantı/diyare, nazal irritasyon, soğuk algınlığı	1. %6,6 hafif, %4 orta, %3,8 ağır 2. En sık epistaksis 3. Kandidiyazis yok 4.Tek ya da çift doz kullanma arasında fark yok 5. Sabah serum kortizol seviyelerinde değişiklik yok
Lavigne 2002 [1670]	NR	NR	Tıkalı tüp, epistaksis, glisemik diyabet, tüp enfeksiyonu, astım	Steroid yıkamasına bağlı sinüs irritasyonu yok
Parikh 2001 [1672]	NR	NR	NR	NR
Qvarnberg 1992 [309]	NR	NR	NR	NR
Cuenant 1986 [1675]	NR	NR	NR	NR
Sykes 1986 [1673]	NR	NR	NR	NR

Şekil. 6.1.5. a ve b.

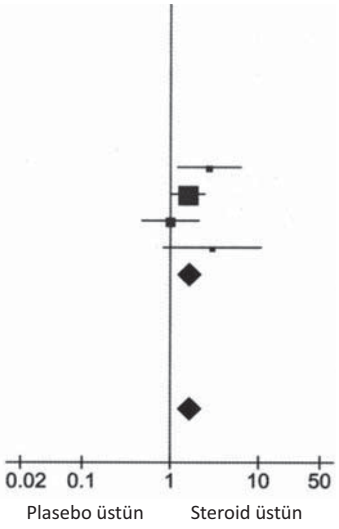
A Modern kortikosteroidler için semptom skorları

Çalışma grubu veya alt grup	Plasebo üstün Ortalama	SD	Toplam	Topikal steroidler Ortalama	SD	Toplam	Ağırlık	Std. ortalama fark IV, sabit, %95 GA
1.14.1 Modern kortikosteroid								
Jorissen 2009	-13,85	9,77	20	-16,36	9,36	30	%17,4	0,26 [-0,31, 0,83]
Parikh 2001	3,6	73	13	-21,3	32,9	9	%7,6	0,40 [-0,46, 1,26]
Alt toplam (%95 GA)			**33**			**39**	**%24,9**	**0,30 [-0,17, 0,78]**
Heterojenite: Ki-kare= 0,07, df= 1 (P= 0,79); I^2= %0								
Toplam etki için test: Z= 1,25 (P= 0,21)								
1.14.2 Birinci kuşak kortikosteroid								
Furukido 2005	-5,71	5,21	10	-6,18	4,44	15	%8,7	0,10 [-0,71, 0,90]
Lavigne 2002	-1,82	2,56	11	-5	2,05	11	%6,3	1,32 [0,38, 2,26]
Lund 2004	-1,02	2,88	86	-1,85	1,93	81	%60,0	0,34 [0,03, 0,64]
Alt toplam (%95 GA)			**107**			**107**	**%75,1**	**0,39 [0,12, 0,66]**
Heterojenite: Ki-kare= 4,40, df= 2 (P= 0,11); I^2= %55								
Toplam etki için test: Z= 2,80 (P= 0,005)								
Toplam (%95 GA)			**140**			**146**	**%100,0**	**0,37 [0,13, 0,60]**
Heterojenite: Ki-kare= 4,57, df= 4 (P= 0,33); I^2= %12								
Toplam etki için test: Z= 3,05 (P= 0,002)								
Alt grup farklılıkları için test: Ki-kare= 0,10, df= 1 (P= 0,75), I^2= %0								



B Modern kortikosteroidlere yanıt veren hastaların oranları

Çalışma grubu veya alt grup	Plasebo Olaylar	Toplam	Topikal steroid Olaylar	Toplam	Ağırlık	Risk oranı M-H, sabit, %95 GA
1.15.1 Modern kortikosteroid						
Alt toplam (%95 GA)		**0**		**0**		**Not estimable**
Toplam olaylar	0		0			
Heterojenite: Uygulanamaz						
Toplam etki için test: Uygulanamaz						
1.15.2 Birinci kuşak kortikosteroid						
Lavigne 2002	11	13	4	13	%11,1	2,75 [1,18, 6,42]
Lund 2004	33	81	22	86	%59,3	1,59 [1,02, 2,49]
Qvarnberg 1992	8	20	8	20	%22,2	1,00 [0,47, 2,14]
Sykes 1986	12	20	2	10	%7,4	3,00 [0,83, 10,90]
Alt toplam (%95 GA)		**134**		**129**	**%100,0**	**1,69 [1,21, 2,37]**
Toplam olaylar	64		36			
Heterojenite: Ki-kare= 3,93, df= 3 (P= 0,27); I^2= %24						
Toplam etki için test: Z= 3,07 (P= 0,002)						
Toplam (%95 GA)		**134**		**129**	**%100,0**	**1,69 [1,21, 2,37]**
Toplam olaylar	64		36			
Heterojenite: Ki-kare= 3,93, df= 3 (P= 0,27); I^2= %24						
Toplam etki için test: Z= 3,07 (P= 0,002)						
Alt grup farklılıkları için test: Uygulanamaz						



NP'siz KRS'de kortikosteroidler için kanıta dayalı öneriler.

Açıklama Lokal	Kanıt seviyesi	Öneri düzeyi
İNKS'ler NP'siz KRS'de semptom ve hasta tarafından rapor edilen sonuçları iyileştirir	1a	A
İNKS'lerin direkt olarak sinüslere uygulanması daha büyük etki yapar	1a	A
Cerrahi geçirmeyenlere göre cerrahi geçiren hastalar İNKS'den daha fazla fayda görür	2a	B
İNKS'ler sadece minör yan etkiler yapar	2a	B
Modern İNKS'lerin (daha az yan etkileri olmasına rağmen) birinci kuşak İNKS'lere göre daha fazla klinik etkinliği yoktur	1a	A
Sistemik		
Sistemik kortikosteroidler NP'siz KRS'de faydalıdırlar	4	C

6.2. NP'siz KRS'nin antibiyotik ile tedavisi

6.2.1. NP'siz KRS'de kısa dönem antibiyotik tedavisi

NP'siz KRS'de kısa dönem sistemik antibiyotik kullanımı ile ilgili plasebo kontrollü çalışma yoktur

6.2.1.1. Verilerin özeti

Bu derlemede, 4 haftadan daha az süreli antibiyotik kullanımı, kısa dönem antibiyotik tedavisi olarak tanımlanmıştır. Plasebo-kontrollü mevcut bir çalışma yoktur. Bununla beraber iki tane çift kör ve bir tane açık olmak üzere, iki farklı antibiyotiği karşılaştıran üç randomize çalışma tanımlanmıştır. Çok-merkezli, açık, paralel, randomize klinik bir çalışmada, KRS alevlenmesi olan 206 erişkin hasta amoksisilin/klavulanik asit (875 mg/125 mg 2x1) ya da sefuroksim aksetil (500 mg 2x1) grubuna randomize edilmiştir. Klinik yanıt oranı benzerdir ve sırasıyla %95 ve %88 olarak saptanmıştır. Bakteriyolojik kür oranı sırası ile %65 ve %68 olarak bulunmuştur. Sefuroksim grubunda %8'lik oranla amoksisilin/klavulanik asit grubundaki %0 oranına göre, klinik relaps anlamlı olarak fazladır [1681]. Çift-kör bir çalışmada, 251 KRS'li hasta siprofloksasin ya da amoksisilin/klavulanik asit grubuna randomize edilmiştir. Klinik kür ve bakteriyolojik eradikasyon oranı her iki grupta hemen hemen benzerdir ve sırası ile yaklaşık %60 ve %90'dır. Bununla beraber, 40 gün sonra tedavi kür oranı siprofloksasin grubunda anlamlı derecede daha yüksektir ve gastrointestinal yan etkiler amoksisilin/klavulanik asit grubunda daha fazladır [1682]. Sefaklor ile amoksisilini karşılaştıran Huck ve ark.nın çalışması sadece 15 KRS'li hastayı kapsamaktadır ve bu sayı istatistiksel analiz için çok azdır [1683].

6.2.1.2. Sonuç

Sonuç olarak, plasebo-kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. İki çalışma, farklı antibiyotiklerin kısa dönem sonuçları arasında bir fark gösterememiştir. NP'siz KRS'de kısa dönem tedavi belki sadece kültür pozitif olan alevlenmelerde uygun olabilir. Şu anki kanıt düzeyi II'dir. Öneri B.

6.2.2. NP'siz KRS'de uzun dönem antibiyotik tedavisi

6.2.2.1. KRS'de sistemik antibiyotiklerle uzun dönem tedaviye giriş

Difüz panbronşiyolit (DPB)'teki uzun süreli, düşük doz eritromisin tedavisi ile ilgili yayınlarla birlikte, hava yolu inflamatuar hastalıklarında makrolidlerin kullanımına ilgi artmıştır. Tedavi 10 yıllık sağkalımı %25'ten %90'ların üzerine çıkarmıştır ve aynı anda KRS'yi de temizlemiştir [1684, 1685]. İlginç olan, etkinin enfeksiyonu tedavi edici dozundan daha düşük dozlarda görülmesi, başlangıcın yavaş olması ve sık görülen patojenlerin yokluğunda veya duyarsız patojenlerin varlığında da bu etkinin görülmesidir. Makrolidlerin in vitro iyi tariflenmiş antiinflamatuar etkileri ile birleştirildiğinde, makrolidlerin antibakteriyelden çok immünmodülatör oldukları konsepti ortaya çıkmıştır.

6.2.2.2. Alt solunum yollarında uzun dönem makrolid etkinliği için kanıt

Literatürden anlaşıldığı kadarıyla, RKÇ'lere başlamakta göğüs hastalıkları doktorlarının KBB camiasına göre çok daha başarılı olduğu açıktır. Bu nedenle hava yolunda inflamatuar yanıtı modifiye etmede makrolid antibiyotiklerin potansiyelini anlamak için alt solunum yolundaki mevcut kanıtları özetlemek daha akıllıcadır. DPB'li hastalardaki dikkat çekici etkilerden zaten bahsedildi [1684, 1686]. KF'de 8'den az sayıda olmayan RKÇ'de azitromisin

Tablo 6.2.1. NP'siz KRS'de "kısa dönem" antibiyotikler..

Çalışma	İlaç	Sayı	Zaman/doz	Semptomlara etki	Kanıt
Huck 1993 [1683]	Sefaklor-amoksisilin	56 akut rinosinüzit, 25 rekürren rinosinüzit, 15 kronik maksiller sinüzit	2x 500 mg 3x500 mg 10 gün	Klinik iyileşme: akut rinosinüzitte %86, rekürren rinosinüzitte %56, kronik maksiller sinüzitte istatistik yok	1b (-)*
Legent 1994 [1682]	Siprofloksasin-amoksisilin/ klavulanik asit	251	9 gün	Kaybolmuş nazal akıntı: siprofloksasin %60, amoksisilin/klavulanik asit %56 Klinik düzelme: Siprofloksasin %59, amoksisilin/klavulanik asit %51 Bakteriyolojik eradikasyon: siprofloksasin %91, amoksisilin/ klavulanik asit %89	1b (-)
Namyslowski 2002 [1681]	Amoksisilin klavulanik asit - sefuroksim aksetil	206	875/125 mg 14 gün 500 mg 14 gün	Klinik iyileşme: amoksisilin klavulanik asit %5, sefuroksim aksetil %88 Bakteriyel eradikasyon: amoksisilin klavulanik asit %65, sefuroksim aksetil %68 Klinik relaps: amoksisilin klavulanik asit 0/98, sefuroksim aksetil 7/89	1b (-)

*1b (-): tedaviler arasında fark göstermeyen düzey 1b çalışma.

(7) ve klaritromisin (1) faydalı bir etki gösterdi. İnterlökin (IL)-8, IL-4, interferon-gama (IFN-γ) ve tümör nekroz faktör-alfa (TNF-α) gibi inflamasyon belirteçlerinde tartışmasız etkileri olduğu gibi alevlenme oranını ve akciğer fonksiyonlarındaki kötüleşmeyi azaltmaktadırlar [1687-1689]. Bütün çalışmalarda yaşam kalitesinde tam iyileşme raporlanmamasına rağmen, şimdi KF'de yardımcı tedavi olarak önerilmektedir.

Astımda makrolid kullanılan RKÇ'ler bronkoalveolar lavajdaki IL-5, TNF-α ve IL-12 gibi inflamatuar belirteçlerin ve hava yolu hiperreaktivitesinin azaldığını göstermiştir [1690-1692]. Daha ilginç olarak, roksitromisin tedavisi aspirine duyarlı astımlılarda eozinofil aktivitesi ile ilgili belirteçleri azaltmıştır [1693]. Makrolidlere iyi yanıt veren bir alt grup da *Mycoplasma pneumoniae* veya *Chlamydophila pneumoniae* için polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) pozitif astımlı hastalardır [1690].

Son yıllara kadar KOAH'ta sağlık durumu ve alevlenme oranı üzerinde etki olmadığını gösteren iki küçük (n<100) çalışma vardı [1694, 1695]. Bununla beraber, son zamanlarda KOAH'ta azitromisinin kullanıldığı büyük bir RKÇ (n=1577), hem fonksiyonda düzelme hem de alevlenme sayı ve zamanı üzerinde anlamlı etki olduğunu göstermiştir [1696].

KF dışı bronşiektazilerde, 3 RKÇ balgam hacmi ve bronş inflamasyonunda azalma göstermiş, ayrıca tek tek çalışmalar da pulmoner fonksiyonda düzelme ve metakolinle indüklenen hiperreaksiyonda azalma göstermiştir [1697-1699].

Özetleyecek olursak, özellikle KF gibi nötrofilik enfeksiyöz hastalıklarda, makrolidlerin alt hava yollarındaki etkisi açıkça gösterilmiştir. Azaltılmış dozun her zaman kullanılmadığı ve muhtemel ek antibakteriyel etkinin olabileceği de akılda tutulmalıdır. Astımlılarda yanıt verici fenotipinin tanımlanması için PZR'de *Chlamydophila* veya *Mycoplasma*'nın belirlenmesi bir yol olarak görülmektedir. KOAH'ta büyük RKÇ'de etki görülmesine rağmen, iki küçük çalışmada hiç etki görülmemesi ya da az etki gösterilmesi güç analizinin üstün olduğunun önemli hatırlatıcısıdır. İleride, KRS hastalarının tedavisini oluşturmada, tanımlanmış KRS popülasyonunda benzer büyüklükteki bir RKÇ çok anlamlı bir çalışma olurdu.

6.2.2.3 NP'siz KRS'de uzun süreli sistemik antibiyotik kullanımı

NP'siz KRS'de uzun dönem, düşük doz makrolidlerin 12 hafta süreyle kullanımına ait bazı kanıtlar vardır. Normal serum IgE'li hastaların seçilmesi yanıt oranını artırabilir

Bu derlemede, uzun dönem antibiyotik tedavisi, 4 haftadan daha uzun süreli kullanımı tanımlamaktadır. Antibiyotik tedavisi, temel KRS tedavilerinden birisi olmasına rağmen, plasebo-kontrollü çalışmaların sayısı iki ile sınırlıdır. Makrolid antibiyotikleri değişen dozlarda kullanan birkaç açık çalışma vardır: Çoğunlukla akut enfeksiyonlarda günlük yarı dozla karşılaştırma yapılmıştır. Bütün çalışmalar %60 ile 80 arasında değişen yanıt oranı (semptomlarda azalma) göstermişlerdir. Birçok çalışma inflamatuar belirteçlerde azalma ve bazıları daha az yapışkan sekresyonların göstergesi olan siliyer vuru frekansında azalma göstermiştir [1700-1706]. Bir çalışma cerrahiyi 12 haftalık eritromisin ile karşılaştırmıştır. Her iki tedavi modalitesi de semptomlarda anlamlı düzelme sağlamış, cerrahi grubunda nazal hacim daha iyi bulunmuştur [16].

Haziran 2011'de Cochrane Birliği'nde "nazal polipsiz kronik rinosinüzitte sistemik antibiyotikler" başlığı ile yayımlanan derlemede, [1707] sadece bir adet randomize plasebo-kontrollü prospektif çalışma tanımlanmıştır [1708]. Son zamanlarda, Cochrane derlemesinde yer verilmemiş başka bir randomize-kontrollü çalışma yayımlanmıştır [1709]. Bu iki çalışma KRS'de mevcut olan tek plasebo-kontrollü randomize çalışmalardır. Çalışmalar, makrolid antibiyotiklerin KRS'li hastalarda bulgu, semptom ve yaşam kalitesi üzerindeki etkisini araştırmışlardır. Her iki çalışmada da tedavi süresi 12 hafta idi. Her ne kadar Wallwork ve

Tablo 6.2.2. Polipsiz kronik rinosinüzitlerde [1708] ve mikst KRS popülasyonunda [1709] uzun dönem antibiyotik tedavisinin plasebo kontrollü RKÇ'leri.

Çalışma	İlaç	N=	Zaman/doz	Semptomlara etki	Kanıt düzeyi
Wallwork 2006 [1708]	Roksitromisin	64	12 hafta/günlük 150 mg	SNOT-20 skoru, nazal endoskopi, sakarin transit zamanı ve IL-8 seviyesinde anlamlı düzelme. NP'siz KRS popülasyonu. Tedavi grubunda düzelme veya kür %67, plasebo grubunda %22. Tedavi grubunda normal IgE seviyeli alt grupta %93 iyileşme veya kür.	1b
Videler 2011 [1709]	Azitromisin plasebo kontrollü	60	12 hafta/500 mg haftada	Önemli etki yok. Yanıt oranı tedavi grubunda %44, plasebo grubunda %22	Ib (-)

*1b (-): tedaviler arasında fark göstermeyen düzey 1b çalışma.

ark.nın çalışmasında roksitromisin ile SNOT 20 skoru, nazal endoskopi, sakarin transit zamanı ve lavaj sıvısındaki IL-8 miktarında anlamlı gelişme gösterilmişse de, Videler ve ark. azitromisin ile etkinlik gösterememişlerdir. Wallwork'un çalışmasında plasebodaki %22'lik orana göre çalışma grubunda genel yanıt oranı %67 iken, Videler'in çalışmasında bu oran azitromisin için %44 ve plasebo için %28 idi.
Her iki çalışma da benzer büyüklükte idi; 64'e karşı 60 KRS'li hasta. Ancak katılım kriteri farklı idi. Wallwork'un çalışmasına polipsiz hastalar dâhil edilirken, Videler'in çalışmasına hem polipli hem de polipsiz hastalar dâhil edildi, aslında polipozis veya hiperplastik sinüziti düşündüren minimum bir BT skoru gerekliydi (Mackay-Lund'a göre en kötü tarafta ≥ 5 BT skoru). Wallwork'un çalışmasında, IgE seviyesi normal olan bir hasta alt grubunda makrolid tedavisine çoğunlukla cevapsızların bulunduğu yüksek IgE'li hastalara göre daha yüksek yanıt olduğu dikkati çekti. Analiz edilmemesine rağmen, Videler'in çalışmasında, daha önce Suzuki'nin [1710] tarifledigi şekilde makrolid tedavisi için daha az uygun olan yüksek IgE seviyeli hastalar daha fazla sayıda dâhil edilmiş olabilir. Yüksek BT skorları da yüksek IgE seviyesi ve eozinofili ile pozitif ilişkilidir [1711]. Bu iki çalışma arasındaki tutarsızlık, doğru hastaya doğru tedavinin uygulanması gerekliliğini vurgulamaktadır. Uzun dönem makrolid tedavisi düşünüldüğünde, muhtemel yanıt vericileri belirlemek açısından serum IgE faydalıdır.
Bir retrospektif analiz, uzun süreli makrolid, azitromisin veya klaritromisin veya trimetoprim-sülfametoksazol ile tedavi edilen mikst (polipli ve polipsiz) bir KRS popülasyonunu karşılaştırmıştır. Çalışmaya 76 hasta dâhil edilmiştir, bunların %53'ü astımlıdır ve hepsi sinüs cerrahisi geçirmiştir. Ağır nazal polip hastaları çalışma dışı bırakılmıştır. Ortalama tedavi süresi sırasıyla 189 ve 232 gündür. Tedavi oranı %78'dir ve iki grup arasında fark yoktur. Tedavinin kesilmesinden sonra ortalama 4,7 aylık takipler, iyileşmenin %68 hastada kalıcı olduğunu göstermiştir. İlginç olarak, sigara içenler daha az yanıt vermişlerdir ve yanıt veren grupta allerjik rinitli hastalar daha fazladır [1712].

6.2.2.4. Sonuç

Çalışmaların çoğunda makrolid antibiyotikleri kullanılmıştır. Makrolid kullanılan açık çalışmaların bir kısmında yanıt oranı %60-80 olarak gözlenmiştir. Roksitromisin kullanılan plasebo-kontrollü bir çalışma polipsiz hastalarda etki göstermiştir. Diğer plasebo-kontrollü azitromisin çalışmasında, polipli ve polipsiz hastalardan oluşan mikst popülasyon vardı ve tedavi grubunda yanıt verenler daha fazla olmakla beraber, istatistiksel anlamlılığa ulaşılamamıştır. Tanımlanmış KRS popülasyonunda daha büyük plasebo-kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Açık çalışmalarla ilgili olarak, müdahale özellikle alevlenme gösterenlerde yapılacağı için ve ne yapılırsa yapılsın siklik hastalığı olanlarda olduğu gibi, yapılan işten bağımsız olarak bir süre sonra kendiliğinden düzelme olacağından, dikkatli olunmalıdır. Bu nedenle plasebonun eksik olduğu çalışmalarda müdahalenin etkinliğinin olduğundan yüksek tahmin edilmesi riski yüksektir.
Şimdilik uzun süreli antibiyotik tedavisi, nazal kortikosteroidler ve tuzlu su irrigasyonunun semptomları kabul edilebilir seviyeye indirmede yetersiz kaldığı hastalara saklanmalıdır. Veriler, yüksek serum IgE seviyeli hastaların makrolid tedavisine daha az yanıt verirken, normal IgE'lilerin daha çok yanıt verdiğini göstermektedir [1713].
KRS'de araştırılmamasına rağmen, gelecekte fenotipleme *Chlamydiophilia* ve *Mycoplasma* için PZR yapılmasını içerebilir.
Doksisiklin veya trimetoprim-sülfametoksazol ile uzun süreli tedavi gibi diğer seçenekler ümit vadeden alternatifler olabilir ve bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.
Bütün NP'siz KRS hastalarında makrolidler için kanıt düzeyi Ib, öneri gücü C'dir: çünkü iki çift-kör, plasebo-kontrollü çalışma çelişkilidir; normal IgE'li NP'siz KRS'li hastalarda daha iyi etki için endikasyon vardır ve öneri seviyesi A'dır. Diğer antibiyotikler için RKÇ yoktur.

6.2.2.5. KRS'de antibiyotik tedavisinin yan etkileri

6.2.2.5.1. Bakteriyel dirence etkileri

Uzun süreli antibakteriyel tedavi ile ilgili çekince, dirençli bakteri suşlarının, özellikle de minimum inhibitör konsantrasyonuna ulaşmayan dozlarda ortaya çıkmasıdır. Birinci basamaktan gelen veriler, A grubu streptokokkal tonsillitlerde artmış makrolid reçetelenmesinin, takiben ciddi yüksek seviyelerde artmış dirence neden olduğunu göstermiştir [1714, 1715]. Bununla beraber üçüncü basamaktaki veriler oldukça eksiktir. Videler ve ark.nın 12 haftalık azitromisin çalışmasında, tedavi öncesi makrolid direnç suşları 50 kültürde 3 ve tedavi sonrası 43'te 4 olarak bulunmuştur [1709]. Kistik fibrozisli hastalarda acil bir konu da, azitromisin ile tedavi edilen hastalarda yüksek patojenik *Mycobacterium abscessus* insidansının artmasıdır. Etki muhtemelen azitromisinin otofajik ve fagositik degradasyonunu inhibe etmesine bağlıdır [1716- 1718]. Bu KRS'li hastalarda raporlanmamıştır. Plasebolu, randomize çift-kör bir çalışmada, sağlıklı gönüllülerin oral streptokokal florasının azitromisin ve klaritromisine maruz kalmasının etkileri çalışılmış ve antibiyotik direnç gelişiminde en önemli tek belirleyicinin antibiyotik kullanımı olduğunun kesin kanıtı olarak gösterilmiştir. Antibiyotik reçeteleyen doktorlar, antibiyotiklerin bu çarpıcı ekolojik yan etkilerini dikkate almalıdırlar [1719].

6.2.2.5.2. Diğer yan etkiler

Antibiyotiklerin iyi bilinen yan etkileri gastrointestinal problemler, deri döküntüsü ve karaciğer enzimlerinde geçici yükselmedir. Videler ve ark.nın 78 hastalık çalışmasında araştırmacılar, azitroprim grubunda kas ağrılı bir olgu, klaritromisin ile tedavi edilen hastalarda hafif deri döküntülü iki olgu belirtmişler ve trimetoprim-sülfametoksazol grubunda hiç yan etki görmemişlerdir. Yirmi

günlük doksisiklinin tedavisini metilprednizolon ve plasebo ile karşılaştıran çalışmada, farklı gruplar arasında yan etki açısından fark rapor edilmemiştir. Bununla beraber, nadir yan etkiler küçük klinik çalışmalarda verilmez, daha çok yan etkilerin ulusal kayıtlarında belirtilir. Makrolid tedavisine bağlı işitme bozukluğu nadir bir yan etkidir, fakat son zamanlarda yapılan geniş bir KOAH çalışmasında raporlanmıştır [1696].

6.2.2.5.3. KRS'de antibiyotik tedavisinin yan etkileri hakkında sonuç

İster azitromisin veya klaritromisin veya roksitromisin olsun, uzun dönem antibiyotik kullanımının güvenilirliğinin KRS'li hastalarda farkına varılmıştır, bu daha çok kistik fibrozisteki ispatlanmış uzun dönem kullanımından dolayı kabul görmüştür. Doksisiklinin akne ve rosasealı hastalarda uzun süreli kullanımı ile ilgili deneyimler vardır. Trimetoprim-sülfametoksazol, üriner sistem enfeksiyonları ve belirli immün yetmezliği olup, enfeksiyona yatkın olan çocuk ve erişkin hastalarda uzun süreli kullanılmıştır. KRS dışındaki alanlardan elde edilen çalışmalara bakıldığında, bahsedilen antibiyotiklerin uzun süreli kullanımı göreceli güvenlidir. Ancak makrolidler ile dikumarol, antiepileptik ilaçlar, terfenadin, metotreksat ve antidepresanlar gibi ilaçların etkileşimi akılda tutulmalıdır.
Dirençli bakteriyel suş gelişimini takip etmek açısından, tedavi sırasında 3 ayda bir nazal kültür alınması tavsiye edilmektedir.

6.2.3. NP'siz KRS'de topikal antibiyotik tedavisi

6.2.3.1. Verilerin özeti

Topikal antibiyotikler ile ilgili üç plasebo-kontrollü ve birkaç açık etiketli çalışma vardır. Açık etiketli çalışmalar belirti ve bulgularda iyileşme açısından %40-80 arasında değişen düzeylerde yanıt oranı göstermektedirler [1455, 1720-1725]. Farklı topikal solüsyonlar farklı tedavi sürelerinde kullanılmaktadır. Bu çalışmalardan genel bir yorum çıkarmak zordur.

KRS'de topikal antibiyotikler ile plasebo-kontrollü üç çalışma vardır. Hiçbiri serum fizyolojikle karşılaştırıldığında ek bir etki göstermemiştir

Ancak bu üç plasebo-kontrollü çalışmanın hepsi negatiftir. Deksametazon, neomisin ve tramazolinin neomisinsiz deksametazon ile karşılaştırıldığı 1986'da yapılan bir çalışma ve sadece uygulama cihazının olduğu plasebo grubu, neomisinin aditif etkisini göstermemiştir ve hem tek başına deksametazonlu hem de deksametazonun eklendiği gruplar plaseboya üstün bulunmuştur [1673]. Desrosiers ve ark. tarafından yapılan diğer randomize, çift-kör plasebo-kontrollü çalışma, 20 hastayı tobramisin-serum fizyolojik solüsyonu ile sadece serum fizyolojik solüsyonuna randomize etmiş, solüsyonlar nebülizer ile 4 hafta, günde 2 doz verilmiş ve 4 haftalık bir gözlem periyodu ile takip edilmiştir. Her iki hasta grubu da belirti ve bulgularda düzelme göstermiş ancak tobramisin eklenmesi fayda sağlamamıştır [1726].
Üçüncü olarak, Videler ve ark., cerrahiye rağmen dirençli KRS'si olan 14 hastada randomize, çift kör ve çapraz geçişli olarak yaptıkları çalışmada, basitrasin/kolimisinli nazal irrigasyon veya plasebonun etkisini araştırmışlardır. Her iki grupta da düzelme olmuş ve SF-36 ve endoskopik görüntülerde fark izlenmemiştir [1727]. Chiu ve ark., psödomonas sinüs enfeksiyonu olan bir tavşan modelinde, artan konsantrasyonlardaki tobramisinin sinüs lümenindeki canlı bakteriyi eradike ettiğini, ancak mukozaya yapışık psödomonasları eradike edemediğini göstermişlerdir [1728].

6.2.3.2. KRS'de topikal antibiyotik kullanımı ile ilgili sonuç

Yedi adet kontrolsüz çalışmada, topikal antibiyotik tedavisinin etkinliği ile ilgili düşük düzeyde kanıt bulunmaktadır. Bununla beraber üç plasebo-kontrollü çalışma, yalnızca serum fizyolojik kullanımı ile topikal

Tablo 6.2.3. Polipsiz kronik rinosinüzitte topikal antibiyotik kullanımı ile ilgili RKÇ'ler.

Çalışma	İlaç	N	Zaman/doz	Semptomlara etki	Kanıt düzeyi
Sykes 1986 [1673]	Deksametazon (D), Neomisin (N), Tramazolin (T) - DT - Sadece itici gaz	50	2 hafta süreyle günde 4 kez	NDT 14/20 düzelme, DT 12/20 düzelme, Plasebo 2/20 düzelme	1b (eklenen antibiyotiğin etkisi yok)
Desrosiers 2001 [1726]	Tobramisin çift kör plasebo kontrollü	20	80 mg, günde 3 kez, 4 hafta	Semptom, yaşam kalitesi ve endoskopide her iki grupta anlamlı iyileşme	1b (antibiyotiğin etkisi yok)
Videler 2008 [1727]	Sistemik levofloksasinle beraber basitrasin/kolimisin topikal sprey, çift kör plasebo kontrollü, randomize, çapraz geçişli çalışma	14	Basitrasin/kolimisin (830/640 µg/mL) günde 2 kez, 8 hafta	Her iki grupta iyileşme, semptom skoru ve SF-36'da anlamlı fark yok	1b (antibiyotiğin etkisi yok)

antibiyotik kullanımı karşılaştırıldığında, aditif etkiyi gösterememişlerdir. KRS'de topikal antibiyotik kullanımı önerilmemektedir. Kanıt düzeyi Ib, öneri seviyesi A.

6.2.3.3. Topikal antibiyotik spreylerin yan etkileri

Çalışmaların hepsinde yan etki bildirilmemesine rağmen, en sık yan etkiler intranazal iğnelenme, yanma hissi, orta derecede ağrı, boğazda rahatsızlık, öksürük ve kuru deri gibi görünmektedir. Topikal antibiyotiklerin ilaç olarak kayıtlı olmamaları, yan etkilerle ilgili raporların oldukça eksik olmasına neden olmaktadır.

6.3. NP'siz KRS'de diğer medikal tedaviler

6.3.1. Özet

Bu bölüm, erişkinlerdeki NP'siz KRS'de antibiyotik ve glukokortikoid dışındaki medikal tedavileri içermektedir. Akut rinosinüzitin medikal tedavisi ve pediatrik rinosinüzitler için lütfen uygun bölüme bakınız. Erişkin NP'siz KRS'de antihistaminikler, mukolitik ve ekspektoranlar, homeopatik uygulamalar, proton pompa inhibitörleri, nazal dekonjestan veya bebek şampuanı gibi sürfaktanları içeren bir RKÇ'ye rastlanmadı. Bu tedavi modaliteleri önerilmemektedir. Erişkin NP'siz KRS'de de önerilmeyen ilaçlar olan antimikotikler, bitkisel ilaçlar veya probiyotikler için sistemik derleme ve RKÇ'lerde fayda gösterilmemiştir. Erişkin NP'siz KRS'de bir adet RKÇ'ye dayanılarak standart medikal tedaviye ek olarak bakteriyel lizat tedavisi düşünülebilir. NP'siz KRS'li erişkinlerde nazal duşun yararlı etkisi bir Cochrane derlemesi ve 2 RKÇ'de belirtilmiştir.

6.3.2. Antimikotikler

Nazal amfoterisin B, bir çalışmada polipsiz 64 KRS hastasına açık bir şekilde uygulanmıştır [711]. Çalışmaya katılımı takiben hastalar 500 mL serum fizyolojik içinde pulsatil irrigatörle verilen günlük 20 mg amfoterisin B veya sarımsı bir solüsyon grubuna randomize edilmişlerdir. Tedavinin tipinin çalışmacılardan saklanıp saklanmadığı belirtilmemiştir. Ana sonuç parametresi Rinosinuzit Sonuç Ölçeği 31 anketindeki toplam sonuç skorudur. Sekonder sonuçlar nazal endoskopi skoru, tedavi öncesi ve sonrası fungal kültürleri içermektedir. Semptom skorları amfoterisin grubunda 2 haftalık tedavi (p=0,018) sonrası anlamlı olarak daha düşükken, 4 hafta sonra değildir (p=0,091). Gruplar arasında endoskopi skorları ve fungal kültür oranları açısından anlamlı fark yoktur. Mevcut bilgilere dayanıldığında, NP'siz KRS'de nazal amfoterisin B tedavisi önerilmemektedir (Öneri seviyesi A).

6.3.3. Bakteriyel lizatlar

Bakteriyel lizatlar, Th1'e kaymış immün yanıtı ve toll benzeri reseptör aktivasyonu yoluyla dendritik hücre matürasyonunu arttırırlar [1729, 1730]. Bakteriyel lizatları da içeren immünostimülanların özellikle çocuklarda rekürren solunum yolu enfeksiyonlarındaki koruyucu etkisi ile ilgili birçok çalışma varken, KRS'li erişkin hastalarda bakteriyel lizatların etkisi sadece bir çalışmada özellikle araştırılmıştır. Çok-merkezli, randomize, çift-kör bir çalışmada, kronik pürülan sinüzitli 284 hasta standart tedaviye ek olarak (antibiyotikler, mukolitikler, inhalanlar) oral bakteriyel lizat Bronko Vaxom (OM-85 BV) veya plasebo ile tedavi edilmişlerdir. Tedavi ardışık 3 ay boyunca, 10 günlük 3 periyotta yapılmıştır. Başlangıçta, tedavi sırasında ve sonraki 6 ayda semptomlar skorlama sistemi baz alınarak ve değerlendirilen nazal sinüslerin röntgenleri ile değerlendirilmiştir. Tedavi ve takip süresince baş ağrısı, pürülan nazal akıntı, öksürük ve ekspektorasyon gibi majör semptomlardaki iyileşme plasebo grubuna göre immünostimülan grubunda istatistiksel anlamlı bulunmuş, objektif kanıt direkt grafi incelemeleri ve gözlem periyodu boyunca reenfeksiyon sayısı ile belirlenmiştir [1731]. Bir RKÇ'nin sonucuna dayanılarak, oral OM-85 BV tedavisi erişkin NP'siz KRS'de standart medikal tedaviye ek olarak önerilebilir (öneri düzeyi A).

6.3.4. Bitkisel ilaçlar ve homeopatik ilaçlar

Fitoterapi, şifalı ot veya bitkilerin tedavide kullanılmasıdır. Bu bitkisel ilaçların çoğu klinik çalışmalara henüz girmemiş olup, bazı Avrupa ülkelerinde içerikleri bilinmeyen geniş yelpazedeki preparatlar, reçetesiz [over the counter, (OTC)] olarak pazarlanmaktadır. Homeopati, Samuel Hahnemann [1755-1843] tarafından kurulan, "benzer benzeri tedavi eder" anlamındaki "Benzerlikler Kanunu"na dayanan bir tedavi sistemidir. Bu sistemde hastalıklar, yüksek derecede seyreltilmiş ve sağlıklı kişilerde tedavi edilen hastalığa benzer semptom oluşturan maddeler ile tedavi edilir. Bitkisel ve homeopatik ilaç kullanımında büyük bölgesel farklılıklar vardır. Alternatif tedavi modaliteleri rinosinüzitli hastaların %15- 50'si tarafından kullanılmaktadır [1732-1734]. Guo ve ark., kronik veya akut sinüzitli hastalarda, tek başına veya yardımcı tedavi biçiminde verilen, sistemik veya topikal olarak ve bir kontrol girişime karşı kullanılan (plasebo veya tedavi verilmeden) bir bitkisel preparatı test eden randomize RKÇ derlediler [1735]. Yazarlar, NP'siz KRS'de şifalı bitkilerin hiçbir faydasını bulamadılar. Pelargonii radiks'ten alınan alkolik ekstreler, alt ve üst solunum yolları enfeksiyonlarının tedavisi için 10 yıllardır pazarlanmaktadır. P. sidoides ekstresi ve tableti üzerinde son zamanlarda yapılan Cochrane raporununa göre, NP'siz KRS üzerinde yapılan hiçbir çalışma katılım kriterini sağlayamamıştır [336].
NP'siz KRS'de homeopatik tedavi ile ilgili hiçbir RKÇ bulunamadı. Son bilgilere göre bitkisel ilaçlar ve homeopatik tedavi NP'siz KRS' de önerilmemektedir (kanıt D düzeyi).

6.3.5. Nazal irrigasyon

Şişe, sprey, pompa ve nebülizatörler ile uygulanan izotonik veya hipertonik tuzlu su tedavileri, sinüs hastalıklarında diğer tedavilere ek olarak sıklıkla kullanılmaktadırlar.

İrrigasyon sıvılarının sinüs penetrasyonu, önceden cerrahi olup olmamaya bağlı olarak farklılık göstermekte [1663] ve uygulama yoluna bağlı olmaktadır [1661, 1662].
Bir Cochrane raporunda, nazal irrigasyonun KRS semptomlarının tedavisinde tek başına kullanıldığında yarar sağladığı sonucuna varılmıştır [1736]. Ancak bu değerlendirmeye çocuklar da dâhil edilmiş ve NP'siz KRS ve NP'li KRS arasında açık bir ayrım rapor edilmemiştir. Dahası, hastaların daha önce cerrahi geçirip geçirmediği de açık değildir.
Pynonen ve ark., toplum tabanlı, kontrollü, randomize çalışmalarında, son zamanlarda sinüs cerrahisi geçirmemiş 127 erişkin KRS'li hastada isotonik nazal tuzlu su duşları ve izotonik nazal tuzlu su spreylerini karşılaştırdılar. Sonuç parametreleri, 20 maddeli Sinonazal Sonuç Testi (SNOT-20) skorunda semptom şiddetinde değişiklik; global soru ile ölçülen semptom sıklığındaki ve ilaç kullanımındaki değişiklikleri içeriyordu. Sonuçlar randomizasyondan 2, 4 ve 8 hafta sonra ölçüldü. Tüm sonuç parametreleri nazal sprey grubuna göre nazal duş grubunda anlamlı olarak daha iyidi [1737].
Sinüs cerrahisi sonrası nazal duşun değeri bireysel, tek-kör, randomize kontrollü bir çalışmada değerlendirildi. Nazal duş, sinüs cerrahisi sonrası 22 hastanın tek nazal kavitesinde 6 hafta, günde 3 kere kullanıldı. Karşı nazal kavite irrige edilmedi. Yapışıklık, polip, kabuklanma, akıntı veya ödem varlığı, postoperatif 3. hafta ve 3. aylarda değerlendirildi. Üçüncü haftada nazal tuzlu su duşu, akıntı ve ödem varlığında iyileşmeye neden olurken, yapışıklık veya kabuklanma üzerinde etkisi olmadı. Üçüncü ayda duş uygulanan ve uygulanmayan kaviteler arasında anlamlı fark görülmedi [1738]. Bakteriyel kontaminasyonun önlenmesi için irrigasyon cihazının özenli temizliği gereklidir; ancak henüz irrigasyon cihazı kontaminasyonuna bağlı sinüs enfeksiyonu raporlanmamıştır [1739-1741]. Son bilgilere dayanılarak, nazal duş son zamanlarda sinüs cerrahisi yapılmamış NP'siz KRS'li erişkin hastalarda ve cerrahi sonrasında önerilmektedir (A düzeyinde öneri).

6.3.6. Nazal irrigasyona ekler

Sodyum hipoklorit (NaOCl), *S. aureus* ve *P. aeruginosa* gibi bazı mikroorganizmalara karşı etkili bulunan ve iyi bilinen bir beyazlatıcı ve dezenfektan ajandır. *S. aureus* pozitif KRS'li hastalarda yapılan ve 3 ay boyunca serum fizyolojik irrigasyonu sonrasında NaOCl'li serum fizyolojik kullanılan bir çalışmada, serum fizyolojik içindeki %0,05'lik NaOCl solüsyonu ile yapılan nazal irrigasyonun tek başına serum fizyolojiğe göre anlamlı olarak daha etkili olduğu görüldü [1742] (Kanıt düzeyi IIb). Ksilitolün in vitro ASL iyonik konsantrasyonunu etkilediği, in vivo olarak da nazal bakteriyel taşıyıcılığı, otitis media ve diş çürüklerini azalttığı gösterilmiştir. Sudaki ksilitol sinonazal irrigasyon için iyi tolere edilen bir ajandır. Ksilitol irrigasyonları serum fizyolojik irrigasyonları ile karşılaştırıldığında, KRS semptomlarında daha fazla iyileşmeye neden olmaktadır [1743] (kanıt düzeyi 1b).
Biyofilmlerin KRS patofizyolojisinde rol oynadıkları kabul edilmektedir. Sinüs cerrahisi sonuçlarında biyofilmlerin etkisi ile ilgili veriler çelişkilidir [693, 1744]. Sürfaktanlar suyun yüzey gerilimini azaltıp biyofilmlerin çözünmesine yardımcı olabilirler [1745]. NP'siz KRS'nin sürfaktanlar ile tedavisi konusunda RKÇ yoktur. Bebek şampuanları birkaç yüzey aktif ajan içerir. Johnson bebek şampuanı içeren nazal irrigasyonlar, 4 hafta süre ile randomize olmayan, açık-etiketli bir çalışmada,15 KRS'li hasta üzerinde test edilmiştir. Eş zamanlı kullanılan ilaçlar antibiyotik ve oral prednizolondur. Hastaların %46'sında subjektif iyileşme görülmüştür [1746] (kanıt düzeyi III).
Mevcut bilgiler, KRS'li hastalarda ksilitol kullanımını (öneri A) ve NaOCl nazal irrigasyonlarını desteklerken (öneri düzeyi B), bebek şampuanı içeren irrigasyonlar önerilmemektedir (öneri düzeyi D).

6.3.7. Probiyotikler

Probiyotikler canlı mikroorganizmalardır ve intestinal mikro çevreyi düzenleyerek kişinin sağlığına katkı sağlarlar. Probiyotik verilmesi intestinal mikroflorayı değiştirebilir ve IFN-γ, IL-12 ve 18'i aktive ederek Th1 yanıtını teşvik edebilir. Randomize, çift- kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, kronik sinüzitli 77 hastaya 4 hafta süre ile oral probiyotik *Lactobacillus rhamnosus* R0011 suşu (500 milyon aktif hücre/tablet, günde 2 kez, n=39) ya da oral plasebo (n=38) verilmiştir. Birincil çalışma sonuç kriteri SNOT-20 skorundaki değişikliktir. İkincil sonuç, parametreleri semptom sıklık skoru ve ilaç skorunu içermektedir. SNOT-20 skorlarının bazalden 4 haftaya kadar (p=0,79) ve bazalden 8 haftaya kadar (p=0,83) değişiminde plasebo ve probiyotik grupları arasında anlamlı fark yoktur [1747]. Son bilgiler NP'siz KRS'de probiyotik kullanımını desteklememektedir (öneri düzeyi A).

6.3.8. Proton pompa inhibitörleri

Ekstraözofageal reflü, KRS'nin olası nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir [1748], ancak rinosinüzitli hastalarda ekstraözofageal reflü sıklığı ile ilgili bilgiler bunu desteklememektedir [1749, 1750]. Erişkinde NP'siz KRS tedavisinde proton pompa inhibitörleri ile ilgili RKÇ yoktur. Kontrolsüz bir çalışmada, anormal pH monitörizasyonu olan 11 erişkin KRS'li hasta 12 hafta süre ile günde 20 mg omeprazol kullanmış ve orta derecede semptom iyileşmesi izlenmiştir [1751].
Proton pompa inhibitörleri genellikle gastrointestinal semptomlara neden olmakta, çocuklarda pnömoni ve erişkinde solunum yolu hastalıkları gelişme riskini arttırmaktadır [1752, 1753]. Son bilgiler, erişkinlerde NP'siz KRS tedavisinde proton pompa inhibitörleri ile ilgili yeterli kanıt sağlamamaktadır (kanıt düzeyi D).

6.4. NP'siz KRS'de kanıta dayalı cerrahi

6.4.1. Özet

Yüksek kanıt düzeyi sağlayan çalışmalar olmamasına rağmen, birçok geniş çaplı, iyi organize edilmiş prospektif çalışma, medikal tedavinin başarısız olduğu NP'siz KRS hastalarında ESC'nin güvenilir ve etkili olduğunu göstermiştir. ESC'nin çoğunlukla postnazal akıntı ve hipozmiden çok fasiyal ağrı ve burun tıkanıklığında etkili olması beklenir ve hastalığa özgü yaşam kalitesi sonuçları kadar genel sonuçlarda da anlamlı iyileşme ile ilişkilidir. Basit unsinektomi ve (hedeflenmiş) orta konkanın parsiyel rezeksiyonunun aksine, orta meatal antrostomi düzelmiş radyolojik ve endoskopik sonuçlar ile ilişkili olabilirken, subjektif iyileşme ile ilişkili değildir.

6.4.2. Giriş

Cerrahi göreceli bir sanattır ve cerrahlar geleneksel olarak sınırlı verilerle karar vermek zorundadırlar: Bu konuda geçmişe bakmak, bugün yasaklanmış ve faydasız ve hatta zararlı addedilmiş prosedür ve müdahaleler ile 'miadı dolmuş' bir cerrahi manzara ortaya koymaktadır. Kanıta dayalı cerrahi, cerrahi müdahalelerin etkinliğini standart olarak kabul etmeden önce yeterince inceleme yapmanın gerekliliğini vurgulamaktadır. Kanıta dayalı cerrahinin temel unsuru hastalık ve standardize sonuç ölçeklerinin açık tanımıdır.

6.4.3. Rinosinüzitlerin kanıta dayalı cerrahi tedavisi

Kanıta dayalı tıp her zaman RKÇ'lere dayanmak zorunda değildir. Cerrahide (paraşütle atlamada olduğu gibi [1754]) RKÇ yapmak sıklıkla etik veya mümkün değildir; bununla beraber hastalarımıza etkisiz ve hatta zararlı tedavileri vermekten kendimizi korumak için mevcut kanıtların incelenmesine ihtiyacımız olduğu da gerçektir. Mevcut kanıtların değerlendirilmesi her zaman kolay değildir: Bütün tıbbi araştırma tiplerinde bir miktar ön yargı vardır (beklenti ön yargıları/ hastaların tedaviden beklentileri, hastalar arası varyasyonlar/seçim ön yargıları, birlikte yapılan müdahale ve zamanlama ön yargıları, yayımlama ve geri çekme ön yargıları). Cerrahi çalışmalar ek olarak, hastanın cerrahi müdahaleye kör olmaması ön yargısı ve performans ön yargılarını (prosedürler veya müdahaleler tek tip bir yöntemle yapılmaz - aynı cerrah bile aynı prosedürü günden güne farklı şekilde yapabilir ve bu durum farklı cerrahlar arasında daha da doğrudur) da içeren ek ön yargı tiplerini ortaya çıkarmıştır. Bu zorluklara rağmen, çalışmalar yapılmaktadır ve sinüs cerrahları yayımlanmış kanıtları dikkatle değerlendirmeli ve uygulamalarını buna göre ayarlamalıdırlar. Bu makalede NP'siz KRS veya NP'li KRS'de cerrahi kanıtları değerlendirmeye çalışacağız ve birçok çalışmanın polipli ve polipsiz KRS'yi içerdiğini de dikkate alacağız.

6.4.4. NP'siz KRS'de fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi

Geniş prospektif çalışmalar ve olgu sunumları, medikal tedavinin başarısız olduğu polipsiz KRS hastalarının tedavisinde endoskopik sinüs cerrahisinin etkili ve güvenli olduğunu göstermiştir

6.4.4.1. Randomize kontrollü çalışmalar

Tıbbın kanıta dayalı "kutsal kasesi" randomize kontrollü çalışmalardır. Ancak bu çeşit çalışmalar her zaman bulunmazken cerrahlar mevcut olan (en iyi) kanıtla uygulama yapmak zorundadırlar. 2009 yılında Cochrane Birliği KRS'deki cerrahi kanıtları tekrar değerlendirmiş ve güncellemiştir [1735]: 2323 çalışmayı taramış ve 6 adet RKÇ bulmuşlardır: Sıkı metodolojik katılım kriteri kullanarak 3'ünü dışarıda bırakmış ve kalan 3 RKÇ'yi araştırmışlardır: Birincisi, 1993'te Fairley tarafından yazılan [1153] endoskopik orta mea antrostomisi yapılan 12 KRS'li hasta ile konvansiyonel intranazal inferior meatal antrostomi yapılan 17 hastayı karşılaştıran Londra Üniversitesi tezidir. Çalışma, her iki grupta da semptom düzelmesi bulmuştur, ancak

Tablo 6.4.1. Nazal polipsiz kronik rinosinüzitte cerrahi ve medikal tedaviyi karşılaştıran randomize kontrollü çalışmalar.

Yazar	N	Takip	Dâhil etme kriteri	ESC olmayan grup	ESC grubu	Sonuç
Hartog 1997 [1756]	89 (77)	12-52 hafta	Rinore/obstrüksiyon/ baş ağrısı ve maksiller opasifikasyonun radyolojik bulgusu	Sinüs irrigasyonu + 10 gün oral lorakarbef	Sinüs irrigasyonu + 10 gün oral lorakarbef + ESC	Total kür oranlarında fark yok, ESC grubu postnazal akıntı ve hipozmide daha fazla iyileşme
Ragab 2004 [16]	90 (78)	52 hafta	2 majör veya 1 majör ve 2 minör semptom ve BT'de KRS kanıtı	3 ay eritromisin+ nazal steroid+ nazal duş	ESC+nazal steroid+ nazal duş	Toplam semptom skorlarında değişiklik yok, cerrahi grubunda nazal hacimde daha fazla düzelme

gruplar arasında fark yoktur; 1 yıllık takip verileri sırası ile 11 ve 9 hastada mevcuttu ve yazar, tip II hata bilgisini dışlamak için örnek sayısının çok küçük olduğunu kabul etmiştir. 1997'ye ait ikinci çalışma, [1756] izole maksiller sinüzitli vakaları incelemiş, antibiyotik verilmeden önce randomize edilen hastalarda ESC ve serum fizyolojik yıkamaları sonrasında semptom iyileşmesini karşılaştırmıştır. 2004 yılında Ragab ve ark.nın yaptığı üçüncü çalışma [16], üçünden en uygun olanıdır; çünkü polipli ve polipsiz KRS'li 90 hasta medikal (uzun süreli antibiyotik) ve cerrahi (ESC) müdahale grubuna randomize edilmiş ve hem objektif (endoskopik skorlar, nitrik oksit, PNIF ve sakarin klirens zamanı) hem de hastanın raporladığı sonuçları (semptom VAS'ı, SF36 ve SNOT 20 skorları) değerlendirmiştir. Her iki tedavinin de KRS'nin hemen hemen bütün subjektif ve objektif parametrelerini anlamlı derecede iyileştirdiği saptanmış ($p<0,01$); cerrahi grupta daha fazla değişiklikler gösterilen total nazal hacim dışında, cerrahi ve medikal grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Cerrahinin etkisi her iki KRS grubunda da aynıdır (polipli ve polipsiz). Ancak, cerrahi grubu randomizasyon sonrası sadece 2 hafta eritromisin kullanırken, medikal grup 3 ay süre ile eritromisin kullanmıştır. Ayrıca plasebo grubu yoktur ve bu, bir şekilde bulguların önemini azaltmaktadır.
Cochrane Birliği, 212 hastanın bilgisini kullanarak "kronik rinosinüzit semptomlarını geçirmede ESC ile, antral irrigasyonlu veya irrigasyonsuz medikal tedaviyle elde edilene göre ek bir yarar sağlandığının gösterilemediğini" belirtmiştir. Ancak bizim izlenimimiz, ESC'nin sadece bu üç çalışmaya dayanılarak medikal tedavi ile karşılaştırılıp yorum yapılmasında, basitçe kanıtların yetersiz olduğudur. Cochrane derlemesine dâhil edilen ilk çalışma [1153] ESC'yi medikal tedavi ile karşılaştırmamış ve diğer iki çalışma [16, 1756] antibiyotik tedavisini de içeren medikal tedavinin başarısız olduğu hastalarda ESC sonuçlarını analiz etmemiştir. Gerçekte, bu düşünce, sinüs cerrahisinin öncesinde ve/veya sonrasında her zaman çeşitli medikal tedavi formlarının mutlaka kullanılması gerektiğini dışlamaktadır. Bu durum, cerrahinin sıklıkla medikal tedavinin başarısızlığında önerildiği gerçeği ile beraber, medikal tedavinin cerrahi ile karşılaştırılmasını zorlaştırmaktadır (Tablo 6.4.1).

6.4.4.2. Olgu serileri, vaka-kontrol ve kohort çalışmaları

Cerrahide RKÇ yapmanın hem organizasyon açısından zor olduğu hem de etik olmama potansiyeli taşıdığı (gerçekten kör yapılan "taklit" çalışmalardaki gibi) bilinmektedir. Eğer elimizde bu çalışmalar yoksa, 2. ve 3. derecede de olsa mevcut kanıtları değerlendirmek uygundur. Gerçekte, sadece RKÇ'lerin bir parçası olmadığı için binlerce hastadan toplanan yüksek kaliteli kanıtların göz ardı edilmesi, sezgilere aykırı görünmektedir.
2000 yılında, İngiliz Kraliyet Cerrahlarının Klinik Etki Değerlendirme Ünitesi, İngiltere ve Waller'deki 87 hastane bölgesinde çalışan 298 konsültan çalışmasının değerlendirildiği Nazal Polipozis ve Kronik Sinüzit Cerrahisinin Ulusal Karşılaştırmalı Denetimi çalışmasını yürütmüştür [1757]. Sinüs cerrahisi olan hastalar prospektif olarak çalışmaya alınmış ve bu gözlemsel çalışmada esas sonuç değerlendirme ölçeği olarak SNOT 22 kullanılarak, hastalar postoperatif 3, 12 ve 36. aylarda takip edilmişlerdir. Bu çalışmaya katılan 3128 hastanın üçte ikisinin [2176] NP'li KRS'si vardır. NP'li KRS'li hastalar daha sık olarak eş zamanlı astım ve ASA intoleransından yakınmıştır, önceki sinonazal cerrahileri daha fazladır, ortalama BT skorları daha yüksektir ve ortalama SNOT 22 semptom skorları polipsiz KRS'den çok az miktarda daha düşüktür. Çoğunluğa endoskopik cerrahi uygulanmış olmasına rağmen, tüm sinüs cerrahisi tipleri dâhil edilmiştir. Toplamda, cerrahiden tatmin fazladır ve 3, 12 ve 36. aylardaki SNOT 22 skorlarında klinik olarak anlamlı iyileşme gösterilmiştir [1757] (Şekil 6.4.1). Polipsiz kronik sinüzitli hastalar poliplilere göre cerrahiden daha az yarar görmüş; 12. ayda hastaların %3,6'sında ve 36. ayda %11,8'inde cerrahi endikasyonu ortaya çıkmıştır. Majör komplikasyonlar çok nadirdir. Bu denetlemedeki hastaların hemen hemen yarısının 5 yıllık sonuçları 2009'da yayımlanmıştır [1758]: Bu 5 yıllık sürede hastaların %19'u revizyon cerrahisine gitmiştir ve bunlara NP'siz KRS hastalarının %15'i de dâhildir. Bütün hastalar için ortalama SNOT 22 skoru 28,2'dir, ki bu değer 36. aydaki değere çok benzerdir (27,7) ve bazal skor üzerinden sabit 14 puanlık iyileşmeyi temsil etmektedir. Skorlar polip grubunda (ortalama= 26,2) sadece KRS grubuna göre (ortalama=33,3) daha iyidir (kanıt düzeyi IIc).

NP'siz KRS hastalarında uzun dönem revizyon oranları %10'un üzerinde gösterilmektedir (ve %15-20'ye kadar yüksek olabilir)

6.4.4.3. Semptom spesifik sonuçlar

Chester ve ark. [1759] yeni bir derlemede, sadece 20 ve üzerinde hastayı içeren ve en azından 3 KRS semptomunun (yüzde basınç, nazal obstrüksiyon, postnazal akıntı, hipozmi ve baş ağrısı) analiz edildiği semptom şiddet skorunu kullanan çalışmaları içeren, 289 çalışmayı taradılar. Sonuçta 21 çalışma ve ESC'den ortalama 13 ay sonraki polipli ve polipsiz KRS'li 2070 hastayı dâhil ettiler: Tüm skorlar preoperatif skorlar ile karşılaştırıldığında toplamda 1,19 etki büyüklüğü (EB)'nde iyileşme gösterdiler (%95 güven aralığı, 0,96 dan 1,41'e). En fazla nazal obstrüksiyon düzeldi (etki büyüklüğü, 1,73); yüz ağrısı (EB, 1,13) ve postnazal akıntı (EB, 1,19) orta derecede düzelme gösterdi. Hipozmi (EB, 0,97) ve baş ağrısı (EB, 0,98) en az düzelme gösterdi (kanıt düzeyi IV).

6.4.4.4. Yaşam kalitesi (QOL) sonuçları

6.4.4.4.1. Genel QOL

Birçok çalışma, cerrahi sonrası genel yaşam kalitesi ölçeklerinde iyileşme göstermiştir: Diğerleri arasında 2010

yılında yapılan bir çalışma [1760] cerrahiden 4 ay sonra Kısa Form 36 Sağlık Anketi (SF 36) ile 336 hastayı değerlendirdi: Cerrahi öncesi anlamlı derecede azalmış olan SF 36 skorları düzeldi ve normal seviyelere çok yakın duruma geldi. Ortalama 3 yıllık takip sonrasında 150 hastada SF 36 kullanılan diğer bir çalışma, postoperatif yaşam kalitesi skorlarında istatistiksel anlamlı gelişme gösterdi. Önemli olarak, skorlar genel popülasyon seviyelerine ulaştı.

6.4.4.4.2. Hastalık spesifik QOL

ESC'den sonra QOL değişikliklerini değerlendirmek için farklı hastalığa spesifik enstrümanlar kullanıldı: Bunlar Kronik Sinüzit Araştırması ve Rinosinüzit Özürlülük İndeksi (Chronic Sinusitis Survey and Rinosinusitis Disability Index) [1760, 1761], SNOT 20 [1757, 1762], SNOT 22 [1758] ve RSOM 31'i [1763] içermektedir. Bütün bu çalışmalarda, cerrahi ile genel ve hastalığa spesifik QOL'de iyileşme kanıtları gösterildi. SNOT 22'yi kullanan İngiliz Ulusal Karşılaştırma Denetlemesi tersini göstermesine rağmen, SNOT 20'yi kullanan Deal ve Kountakis [1762] NP'siz KRS'li hastalar ile karşılaştırıldığında, NP'li KRS'li hastaların daha kötü nazal QOL'ye sahip olduğunu gösterdi. Ancak her iki çalışma da cerrahi sonrası QOL'deki gelişmenin NP'li hastalarda polipsiz KRS hastaları ile karşılaştırıldığında daha belirgin olduğunu teyit ettiler [1758] (kanıt düzeyi IIc).

6.4.4.5. Sonuç

KRS'de ESC'nin etkinliğini yüksek kanıt ile gösteren çalışmaların eksik olduğunu söylemek doğrudur, çünkü çalışmaların sadece küçük bir yüzdesi RKÇ'dir ve uygunsuz dâhil etme kriteri, sonuç ölçekleri ve müdahale tipleri olan çalışmalar genellemeyi güçleştirmektedir. Ayrıca girişim ön yargıları (cerrahi teknikler ve farklı cerrahlar arasındaki tecrübe farklılıkları) küçümsenmemelidir. Buna rağmen, ESC'nin güvenilir olduğuna ve objektif ölçekler kadar hastalığa özgü ve genel QOL, semptom skorlarında (özellikle nazal obstrüksiyon ve akıntı) iyileşme ile ilgili olduğuna dair on binlerce hastadan toplanmış düzey II ve III, iyi düzenlenmiş, anlamlı miktarda kanıtlar vardır.

6.4.5. Fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi mi konvansiyonel cerrahi mi?

KRS için açık etmoidektomi/sfenoetmoidektomi ile ESC'yi karşılaştıran çalışma yoktur. Lund, [1764] inferior ve orta meatal antrostominin uzun dönem sonuçlarını retrospektif olarak araştırdı ve endoskopik orta meatal antrostomi grubunda daha iyi sonuçlar gösterdi. Penttila, bir RKÇ'de ESC ile Caldwell Luc'u karşılaştırdı ve birinci yılda FESC grubunda %76,7 ve C-L grubunda %50,7 belirgin iyileşme gösterdi [1765]. Venkatachalam, bir RKÇ'de konvansiyonel cerrahi ile ESC'yi karşılaştırdı ve ESC'nin semptomların tamamen rahatlaması açısından daha büyük oranlarla (%76'ya karşı %60) ve toplam verilerden daha iyi sonuçlar ile ilişkili olduğunu buldu [2064].

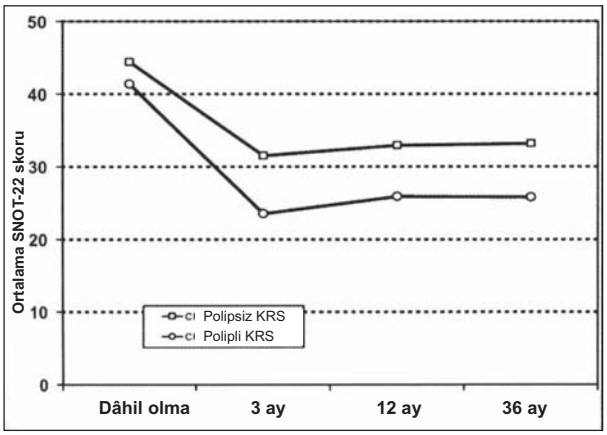
Sonuç
Fonksiyonel ESC (FESC); polipektomi, Caldwell Luc, inferior meatal antrostomi ve antral irrigasyon gibi konvansiyonel uygulamalardan üstündür, ancak konvansiyonel sfenoetmoidektomiye üstünlüğü henüz kanıtlanmamıştır.

6.4.6. ESC modifikasyonları/cerrahinin boyutu

Daha geniş cerrahinin (daha geniş orta meatal antrostomi, frontal resesin genişletilmesi, daha geniş sfenoetmoidektomi) daha iyi objektif sonuçlarla ilişkili olacağına dair bazı kanıtlar varsa da, cerrahinin genişliğini hastalığın yaygınlığına uygun yapılması önerilmektedir

Cerrahinin boyutu küçük bir unsinektomiden, orta konka rezeksiyonlu radikal sfenoetmoidektomiye kadar değişir. Bazı çalışmalarda polipli ve polipsiz KRS ayırt edilmeksizin KRS hastalarında çeşitli sonuç parametreleri üzerine cerrahinin boyutunun etkisi araştırıldı. Prospektif bir çalışmada, polipli ve polipsiz 65 KRS hastası, sınırlı endonazal fonksiyonel cerrahi (unsinektomi) veya sfenoetmoidektomi ve frontal resesin geniş açılmasını içeren daha büyük çaplı fonksiyonel prosedür grubuna randomize edildi. Her iki tedavi kolunda da hastalığın yaygınlığı benzerdi. Sonuç parametreleri; sonuç skorları, rinoskopi skorları ve nazal sakarin transport zamanını içeriyordu [1766]. Sonuç parametreleri; 3, 6 ve 12. aylarda konuyla ilgili fark göstermedi, ancak geri dönüş oranlarının %60'tan daha az olması bu çalışmanın yararlılığını sınırlamaktadır. Jankowski ve ark. FESC ile tedavi edilen yaygın NP'li 37 KRS hastasından oluşan olgu serilerini retrospektif olarak radikal sfenoetmoidektomi ve orta konka rezeksiyonu yapılan ve benzer yaygınlıkta hastalığı olan önceki 36 olgu ile karşılaştırdı [1767]. Cerrahi sonrası 5 yılı değerlendiren sonuç parametreleri, nazal semptomlarla ilgili posta anketi, revizyon cerrahisi geçiren hastaların sayısı ve takip muayenelerindeki nazal endoskopi skorlarını içermekte idi. Geri dönüş %80'in altında idi ve iki grup arasında anlamlı derecede fark vardı. Radikal cerrahi prosedür; daha iyi semptom skoru, daha az rekürrens ve takip muayenesinde daha iyi endoskopik skorlar gösterdi (kanıt düzeyi IV).
Randomize bir çalışmada, 1106 eşleştirilmiş polipli ve polipsiz KRS hastasına, benzer FESC ve parsiyel orta konka rezeksiyonu (509 hasta) ve parsiyel orta konka rezeksiyonsuz FESC (597 hasta) yapıldı [1768]. Parsiyel orta konka rezeksiyonu daha az sineşi oluşumu ve daha az revizyon ile

Şekil 6.4.1. Ulusal Karşılaştırmalı Denetleme'de polipli ve polipsiz KRS'li hastalarda SNOT 22 skorları. Hopkins, 2006156dan izinle [1757].



ilişkili bulundu. Parsiyel orta konka rezeksiyonuna spesifik komplikasyon görülmedi (kanıt düzeyi Ib). Marchioni ve ark.nın bir çalışmasında, orta konka rezeksiyonlu 22 hasta ve konkanın korunduğu 34 hasta, 3 yıl takip edildi. Orta konka rezeksiyonu yapılmayan hastalar endoskopik muayenede erken polip rekürrensi gösterdiler [1769]. Yeni, randomize olmayan prospektif bir çalışmada (tıbbi sebepler ile), orta konkanın 2/3'ünün alındığı hastalarla orta konkanın korunduğu hastalar karşılaştırıldı [1770]. Orta konka rezeksiyonu yapılan hastaların daha çok astım, aspirin intoleransı, nazal polipi olan ve önceden sinüs cerrahi geçirmiş hastalar olduğunu ve daha fazla bazal hastalık yükü olduğunu görmek ilginçtir. Genel ve hastalık spesifik QOL ölçeklerinde fark olmamasına rağmen, orta konka rezeksiyonu yapılan hastalar ortalama endoskopi ve kokuda daha çok iyileşme gösterdiler.
Yeni bir çalışmada [2011], geniş orta mea antrostomisi yapılan ve maksiller ostiuma dokunulmadan ESC yapılan NP'siz KRS hastalarında açıklık oranları karşılaştırıldı: NP'siz KRS'li 30 hasta randomize ESC'ye gitti [1771]. Bir tarafa geniş bir orta mea antrostomisi uygulanırken diğer tarafa doğal maksiller ostium korunarak unsinektomi yapıldı. Orta meatal antrostominin açıklık oranları, dokunulmamış maksiller ostiumla karşılaştırıldığında, anlamlı derecede daha yüksekti ve radyolojik Lund MacKay skoru cerrahiden 9 ay sonra daha düşüktü. Bununla birlikte, bu fark subjektif iyileşme sonuçlarına yansımadı (kanıt düzeyi 1b).

6.4.6.1. Balon kateter

Yeni Cochrane derlemesinde [2065] ve 2011'de yayımlanan kanıta dayalı bir derlemede [1772] Batra ve ark., KRS'de sinüs cerrahisinde, balon kateter sistemleri ile ilgili mevcut kanıtları değerlendirdi: Balon kateterini standart FESC teknikleri ile karşılaştıran prospektif çalışmalar yoktu. Bir retrospektif karşılaştırmalı çalışmada, rekürren akut veya hafif KRS'li hastalar çalışmaya alındı ve tedavi şekillerini hastalar kendileri seçti; takip süresi 3 aydı ve anlamlı bir yorum yapmak mümkün değildi. Diğer yandan balon kateter sistemlerini değerlendiren birçok prospektif çok merkezli çalışma yayımlandı ve iyi bir güvenlik profili olduğunu (ancak tamamen komplikasyonsuz değil [1773]) doğruladılar, ancak çalışmaya dâhil edilme kriterinin açık olmayışı sonuçların genellenmesini engelliyordu. Sonuçta, bu sistemlerin sinüs cerrahlarının cephanesindeki yeri belirsizliğini korumaktadır (kanıt düzeyi IV).

Sonuç
Tamamen kanıta dayalı olmasa da, cerrahinin büyüklüğü sıklıkla hastalığın derecesine göre ayarlanır ki, bu kabul edilebilir bir yaklaşım gibi görünmektedir. Primer paranazal sinüs cerrahisinde cerrahi konservatizm önerilmektedir. Orta konkayı rezeke etme veya bırakma kararı, hastalığın durumuna göre cerrahın takdirine bırakılabilir. Standart ESC tekniklerine alternatif olarak balon kateterlerinin kullanımını destekleyen yeterli veri yoktur.

6.4.8. Revizyon sinüs cerrahisi

Opere edilen hastaların yaklaşık %20'si eş zamanlı medikal cerrahiyle beraber sinüs cerrahisine tatmin edici yanıt vermez ve en sonunda ikinci cerrahi prosedüre ihtiyaç duyarlar [1758]. Revizyon cerrahisine giden vakalardaki en sık bulgular orta konka lateralizasyonu, orta meada adezyon, skar oluşumu, yetersiz rezeke edilen unsinat proses ve açılmamış etmoid hücrelerdir [1778]. Önceki revizyon cerrahisi, yaygın polipler, bronşiyal astım, ASA intoleransı ve kistik fibrozis, revizyon cerrahisinin habercileridir [1762, 1775, 1779]. Alttaki kemiğin inflamatuar tutulumu da önemli olabilir [1388]. Sinüs revizyon cerrahisinin teknik konuları Cohen ve Keneddy [1780] ve son zamanlarda Javer [1781] tarafından raporlanmıştır. Daha geniş bir cerrahi prosedür ve hatta eksternal yaklaşımlar endike olabilir [1767, 1782]. Revizyon ESC'deki başarı oranları %50 ile 70 arasında raporlanmaktadır [762, 1783]. Revizyon cerrahisi sonrası komplikasyon oranları ilk cerrahiye göre daha yüksektir ve yaklaşık %1'dir, fakat %7'ye kadar da artabilir [1784, 1785], McMains ve Kountakis de NP'li 59 KRS hastasının revizyon cerrahi sonuçlarını yayımladı [1779]. Ulusal Karşılaştırmalı Denetleme [1757] ve Deal ve ark.nın karşılaştırmalı çalışmasının [1762] sonuçları ile uyumlu olarak, polipli KRS'lilerle karşılaştırıldığında, polipsiz KRS hastalarının daha yüksek preoperatif SNOT skorları (daha şiddetli semptomlar), daha az geçirilmiş cerrahileri ve daha düşük preoperatif BT skorları vardı. Ancak revizyon cerrahisi sonrası sonuç parametrelerinin düzelmesi anlamlı idi ve İngiliz Ulusal Denetleme raporunda 5 yıldan sonra bile polipsiz KRS hastalarının düzelmesi ile karşılaştırılabilir seviyede idi [1758]. Yeni bir karşılaştırmalı çalışmada [1786] da

aynısı bulundu; bu çalışmada Rinosinüzit Özürlülük İndeksi (RSDI) ve Kronik Sinüzit Anketi (CSS) kullanıldı ve primer cerrahi veya revizyon cerrahisine giden hastalarda QOL'deki iyileşme aynı idi, ama endoskopik iyileşme revizyon cerrahisine giden NP'siz KRS hastalarında daha iyiydi. Schlosser [1787] ve Ferguson [1788] birden fazla başarısız uygulama geçiren hastaları inceledi: Bu hastalar sıklıkla gizli humoral immün yetmezlik, sistemik granülomatöz veya eozinofilik sendrom barındırıyorlardı. Aspirine duyarlı solunum hastalığı olan olguların aspirin desensitizasyonundan fayda gördüğünü söyleyen birçok gözlemsel çalışma vardır; antihistaminik ve desensitizasyonla allerji çözülmeye çalışılırken, uzun süreli, kültüre dayalı antibiyotik ve yoğun bir nazal lavaj programı, sonucu iyileştirebilir.

Sonuç
Revizyon endonazal sinüs cerrahisi sadece medikal tedavi yeterince etkili değilse endikedir. İyileşme primer cerrahiye göre bir miktar az olmasına rağmen, genellikle hem polipli hem de polipsiz KRS'li hastalarda önemli semptomatik iyileşme görülür. Komplikasyon oranları ve özellikle hastalık rekürrens riski primer cerrahiden sonrakinden yüksektir. Bazı hastalar muhtelif geniş çaplı cerrahi prosedürlerden sonra hâlâ KRS semptomlarından yakınırlar. Bilgisayarlı tomografiler sıklıkla genişçe opere edilmiş sinüs sisteminde, osteitik kemik sınırlara komşu mukozal değişiklikler gösterirler. Kural olarak, bu hastalarda revizyon cerrahisi endikasyonu yoktur, ancak radikal cerrahi bir seçenek olabilir [1782].

6.5. NP'li KRS'li hastalarda kortikosteroidlerle tedavi

6.5.1. Giriş

Bu bölümde, NP'siz KRS ve NP'li KRS arasında ayırım yapılmıştır. Okuyucular, çalışmalarda sıklıkla bu iki grup arasında belirgin ayırım yapılmadığının farkında olmalıdırlar. Bu nedenle bazen çalışmalar hem NP'siz KRS bölümünde hem de NP'li KRS bölümünde tartışılmıştır. NP'li KRS tedavisindeki çalışmalarda, polipozisle ilişkili rinit semptomlarına ve nazal poliplerin büyüklüğünün etkisine ayrı ayrı bakılması değerlidir. NP'li KRS'nin birçok semptom yönü vardır ve biz de ayrıca endoskopinin dışında en sıklıkla raporlanan objektif ölçek olan nazal obstrüksiyonun objektif bir ölçeğini, tepe nazal inspiratuar akımı (TINA) kullandık.

6.5.2. Nazal polipli kronik rinosinüzitte lokal kortikosteroid (İNKS)

Literatürdeki çalışmaların sayısı göz önüne alındığında, bu özette sadece RKÇ'ler dikkate alınacaktır. NP'li KRS'de İNKS'ler birçok değişik tedavi rejimlerini içermektedir. Bunlar, çalışma özellikleri tablosunda bu dikkatle tanımlanmıştır (Tablo 6.5.1.).

6.5.2.1. Dâhil edilme ve dışlanma kriterleri

Dâhil etme kriterleri
Klinik tanısı aşağıdakilerden biri olan benign nazal polipli hastalar:

- Nazal polibin endoskopik kanıtı; ve/veya
- Nazal poliplerin radyolojik kanıtı

Dışlanma kriterleri

- Antrokoanal polipler (maksiller sinüs mukozasından orijin alan benign polipler).
- Malign polipler.
- Kistik fibrozis.
- Primer siliyer diskinezi.

6.5.2.2. Müdahale tipleri

- Topikal steroid - müdahale yok
- Topikal steroid - plasebo
- Topikal ve oral steroid - sadece oral steroid

6.5.2.3. Akış şeması

Toplamda 873 referansa ulaşıldı: Erişilen çalışmaların referanslarından üç tane daha kayıt belirlendi. Bunlardan 735'i birinci aşama taramada kaldırıldı (yani duplikasyonların ve açıkça ilişkisiz referansların kaldırılması), geride daha ileri değerlendirme için 141 referans kaldı. Başlık ve özetler tarandı ve sonra 93 çalışma daha kaldırıldı. Kırk sekiz tam metin uygunluk için değerlendirildi. Üç araştırma akademik toplantılardaki sunumların özetleri idi. Bir araştırma yeniden analiz için dâhil edilmiş iki çalışmanın havuzlanmış verileriydi. Üç randomize olmayan çalışma ve topikal steroidle plasebo veya müdahale ile karşılaştırma yapılmamış olan iki çalışma hariç tutuldu. Otuz dokuz çalışma dâhil edildi. Erişilen çalışmalar ve seçimlerin akış şeması Şekil 6.5.1'de sunuldu.

6.5.2.4. Dâhil edilen çalışmalar

Dâhil edilen 38 çalışmada toplam 3532 katılımcı vardı. Hastaların ortalama yaşı 48,2 yıl idi. Erkeklerin yüzdesi 66,6 idi. Dâhil edilen çalışmaların özellikleri Tablo 6.5.1'de sunuldu.

6.5.2.5. Verilerin özeti

Otuz dört çalışma (%92) topikal steroid ile plaseboyu karşılaştırdı (Aukema 2005; Bross-Soriano 2004; Chalton 1985; Dingsor 1985; Djisktra 2004; Drettner 1982; Ehnhage 2009; Filiaci 2000; Hartwig 1988; Holmberg 1997; Holmstrom 1999; Holopainen 1982; Jankowski 2001; Jankowski 2009; Johansen 1993; Johansson 2002; Jorissen 2009; Keith 2000; Lang 1983; Lildholt 1995; Lund 1998; Mastalerz 1997; Mygind 1975; Olsson 2010; Passali 2003; Penttila 2000; Rowe-Jones 2005; Ruhno 1990; Small 2005; Stjarne 2006; Stjarne 2006b; Stjarne 2009; Tos 1998; Vickova 2009) [1109, 1172,1426, 1668, 1674, 1789-1816]. Bunlardan sekizi ayrıca topikal steroidin yüksek dozu ile düşük dozunu

karşılaştırdı (Djikstra 2004; Filiaci 2000; Jankowski 2001; Lildhold 1995; Penttila 2000, Small 2005, Stjarne 2006, Tos 1998) [1668, 1794, 1804, 1808, 1810, 1813, 1815-1817] ve üç çalışma ayrıca iki steroid ajanını; flutikazon propionat ve beklometazon dipropionatı karşılaştırdı (Bross- Soriano 2004; Holmberg 1997; Lund 1998) [1109, 1790, 1796].
Üç çalışma (%8) topikal steroid ile hiç müdahale yapılmamasını karşılaştırdı (El Naggar 1995; Jurkiewicz 2004; Karlsson 1982) [1818-1820].

Dâhil edilen çalışmaların 20 (%55)'si ya tamamen ya da kısmen ilaç firmaları ile desteklenmişti; Glaxo (Aukema 2005; Djisktra 2004; Ehnhage 2009; Holmberg 1997; Keith 2000; Lund 1998; Mastalerz 1997; Mygind 1975; Olsson 2010; Penttila 2000; Rowe-Jones 2005) [1109, 1172, 1426,1668, 1789, 1796, 1802, 1805, 1806, 1808, 1821]. Astra (Johansen 1993; Johansson 2002; Ruhno 1990; Tos 1998) [1800, 1801, 1809, 1813] ve Shering Plough (Jorissen 2009; Small 2005; Stjarne 2006; Stjarne 2006b; Stjarne 2009) [1674, 1810-1812, 1816].

Kullanılan steroid ajanlar çalışmalara göre farklı idi:

1. Flutikazon propionat 15 çalışmada kullanıldı (Aukema 2005; Bross- Soriano 2004; Djisktra 2004; Ehnhage 2009; Holmberg 1997; Holmstrom 1999; Jankowski 2009; Jurkiewicz2004; Keith 2000; Lund 1998; Mastalerz 1997; Olsson 2010; Penttila 2000; Rowe-Jones 2005; Vickova 2009) [1109, 1172, 1426, 1668, 1789, 1790, 1796, 1797, 1799, 1802, 1806, 1808, 1814, 1819, 1821].
2. Beklometazon dipropionat 7 çalışmada kullanıldı (Bross- Soriano 2004; El Naggar 1995; Holmberg 1997; Lund 1998; Karlsson 1982; Lang 1983; Mygind 1975) [1109, 1790, 1796, 1803, 1806, 1818, 1820].
3. Betametazon sodyum fosfat bir çalışmada kullanıldı (Chalton 1985) [1791].
4. Mometazon furoat 6 çalışmada kullanıldı (Jorissen 2009; Passali 2003; Small 2005; Stjarne 2006; Stjarne 2006b; Stjarne 2009) [1674, 1807, 1810-1812, 1816, 1822-1825].
5. Flunisolid iki çalışmada kullanıldı (Dingsor 1985; Drettner 1982) [1792, 1793].
6. Budezonid 9 çalışmada kullanıldı (Filiaci 2000; Hartwig 1988; Holopainen 1982; Jankowski 2009; Johansen 1993; Johansson 2002; Lildhold 1995; Ruhno 1990; Tos 1998) [1794, 1795, 1798, 1800, 1801, 1804, 1809, 1813, 1815].

Tablo 6.4.3. Endoskopik sinüs cerrahi sonrası sonuçla ilişkili faktörler.

	Sonuç parametresi	Geri bildirim/katılım	Minimum takip	Analiz	Yaş	Cinsiyet	Preoperatif skor	Büyüklük	Allerji	Astım	Polip	ASA-I
Kennedy, 1992 [762]	Sözel skorlama, endoskopi	120		u[2]	-	-		Evet	Hayır	Hayır	-	Hayır
Chambers 1997 [1421]	Anket, endoskopi	182	12	u[1]	-	-		-	Hayır	Hayır	Hayır	
Gliklich, 1997 [1774]	SF-36, CSS, endoskopi	108	6	m[3]	Hayır	Hayır		Hayır[4]	-	Hayır	Hayır	
Marks, 1997 [1775]	İyileşme skoru	93	12	u	Hayır	Evet[5]	-	Hayır	Hayır	Hayır	-	-
Marks, 1997 [1775]	Endoskopi skoru	93	12	m	Hayır	Hayır	-	Evet	Hayır	Hayır	-	-
Wang, 2002 [1776]	CSS	230	6	m	-	-	Evet	Evet	-	-	-	-
Wang, 2002 [1776]	Endoskopi skoru	230	6	m			-	Evet	-	-	-	-
Kim, 2005 [1777]	Endoskopi skoru	98	12	m	Hayır	Hayır	-	Hayır	Hayır	Evet	-	-
Smith, 2005 [1761]	Endoskopi skoru	119	12	m	-	Hayır	Evet	0,09	Hayır	Hayır	Hayır	Evet
Smith, 2005 [1761]	CSS/RSDI	119	12	m	-	Hayır	Evet	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Evet
Smith, 2010 [1189]	CSS/RSDI	302	12				Evet		Hayır	Hayır	Hayır	

[1] Hastalığın ciddiyeti için katmanlaştırılmış
[2] Tek değişkenli
[3] Çok değişkenli
[4] Yüksek preoperatif CSS skoru kötü sonuç ile ilişkili idi
[5] Kadınlarda daha az semptomatik iyileşme (p=0,008)

Tablo 6.5.3'te çoğunluğu İNKS kullanımının yararını gösteren sonuçların bir özeti verilmiştir.

6.5.2.6. Meta analiz

Plasebo ile kıyaslandığında, semptomlar, polip boyutu, polip nüksü ve nazal hava akımını içeren toplam veri havuzunun analizi, topikal steroid grubunda belirgin yarar göstermiştir. Bu bulgular çalışmalarda sonuç değerin verilmesi, araya girme sonrası değişimler ve yanıt verenlerin oranı gibi pek çok değişik şekilde gösterilmesine rağmen, tüm meta-analizler aynı şekilde topikal steroidlerin üstün olduğu sonucunu vermişlerdir. Otuz iki, 29 ve 22 çalışma; semptomlar, polip boyutu ve nazal hava yolunu bildirmesine rağmen, sırasıyla sadece 9, 13 ve 9 çalışmadan meta-analiz için havuza veri alınabilmiştir. Çalışmaların çoğunluğu, tedavi sonuçlarının rakamsal verilerini veya standart sapma, standart hata, %95 GA, aralık veya çeyrekler arası aralık değerlerini vermemektedir. Sadece bir çalışmanın verileri, bilgisayarlı tomografi (BT)'deki [1789] değişiklikler ve yaşam kalitesi (QOL) [1172] açısından analiz edilmiştir. Bu iki sonuçta da plasebo ile arada fark bulunmamıştır. Koku sonuçları, 22 çalışmada belirtilmiş [1426, 1797, 1800,1802, 1804, 1808, 1810-1814, 1816, 1818] ve İNKS'lerin yararlarına ait farklı sonuçlar vermişlerdir. Bu üç sonuç hakkında karara varmak için daha fazla çalışma yapılması yararlı olabilir.

6.5.2.6.1. Semptom iyileşmesi (skor veya yanıtlar)

Kombine semptom skorlarındaki değişimlere ait yedi çalışmadaki veriler [1674, 1794, 1798, 1801, 1805, 1806, 1814] meta-analize katılabildi. Havuzlanmış verilerin sonucu anlamlı şekilde topikal steroid grubu lehineydi (SMD-0,46; %95GA -0,65'ten -0,27'ye, p<0,00001; yedi çalışma, 445 hasta) (Şekil 6.5.2.A). Semptomlarda iyileşme oranlarını çalışan dört araştırma bulunmaktaydı [1794, 1796, 1806, 1808]. Veri havuzu sonuçları anlamlı şekilde topikal steroid grubu lehineydi [RR(olaysız) 0,59; %95 GA 0,46- 0,78], p=0,0001 (Şekil 6.5.2.B).

6.5.2.6.2. Polip boyutu (skor, değişim veya endoskopik yanıt)

Son değerlendirmede polip skorunu içeren çalışmalardan üçünün sonuçları uygun bulundu (Dingsor 1985; Hartwig 1988; Johansson 2002) [1792, 1795, 1801] ve meta-analize dâhil edilebildi. Havuzlanan veriler anlamlı şekilde topikal steroid grubu lehineydi (SMD -0,49; %95 GA -0,77 - -0,21), p=0,0007 (Şekil 6.5.3.A). Polip skorundaki değişime ait üç çalışmanın verileri vardı [1806, 1814, 1815] ve meta-analize bu veriler katılabildi. Havuzlanan veriler anlamlı şekilde topikal steroid grubu lehineydi (SMD -0,73; %95 GA -1,00 - -0,46), p<0,00001 (Şekil 6.5.3.B). Polip boyutunda yanıt verenlerin oranı sekiz çalışmadan elde edildi [1791, 1797, 1798, 1802, 1803, 1808, 1811, 1814] ve meta-analize eklenebildi.

Havuzlanan veriler anlamlı şekilde topikal steroid grubu lehineydi [RR (olaysız) 0,74; %95 GA 0,67-0,81], p<0,00001. (Şekil 6.5.3.C).

6.5.2.6.3. Nazal solunum [skor, değişim veya tepe nazal inspiratuar akım (TNIA) değişimleri]

Tepe nazal inspiratuar akım için veriler yedi çalışmada vardı [1789, 1798, 1799, 1801, 1805, 1809, 1814] ve meta-analize kombine edilebildi. Havuzlanan veriler anlamlı şekilde topikal steroid grubu lehineydi (MD 22,04; %95 GA 13,29 - 30,80), p<0,00001 (Şekil 6.5.4a). Nazal hava akımındaki değişimlere ait veriler üç çalışmada vardı (Ehnhage 2009; Holmstrom 1999; Ruhno 1990) [1797, 1809, 1818] ve meta-analize dâhil edilebildi. Havuzlanan veriler anlamlı şekilde topikal steroid grubu lehineydi (SMD -0,57; %95 GA -0,85 - -0,29), p=0,0001 (Şekil 6.5.4b). Nazal hava akımına yanıt veren çalışmaların ikisinin verileri uygun bulundu (Chalton 1985; Ruhno 1990) [1791, 1809] ve meta-analize dâhil edilebildi. Havuzlanan veriler anlamlı şekilde topikal steroid grubu lehineydi [RR (olaysız) 0,55; %95 GA 0,33 - 0,89), p=0,02 (Şekil 6.5.4.c.).

SMD ve girişim sonrası skorlar veya semptom skorlarında değişim gibi sürekli veriler için %95 GA'lar kullanılmıştır. Risk oranı (RR) ve %95 GA, tedaviye yanıt veren hastalar gibi, iki uçlu veri gelişen belli bir dönemdeki yanıtlar için kullanılmıştır. Çalışmalar yeterli düzeyde homojen olduğunda tedavi etkileri veri havuzuna aktarıldı. Parametrik bir değer olduğu varsayıldıktan sonra, SD'ler Lund 1998'deki p değerlerinden türetilmiştir. Sabit etki modeli kullanıldı ve her bir çalışmanın aynı miktarı hesaplamış olduğu kabul edildi.

6.5.2.7. Alt grup analizi

Alt grup analizi aşağıdaki gibi yapılmıştır.

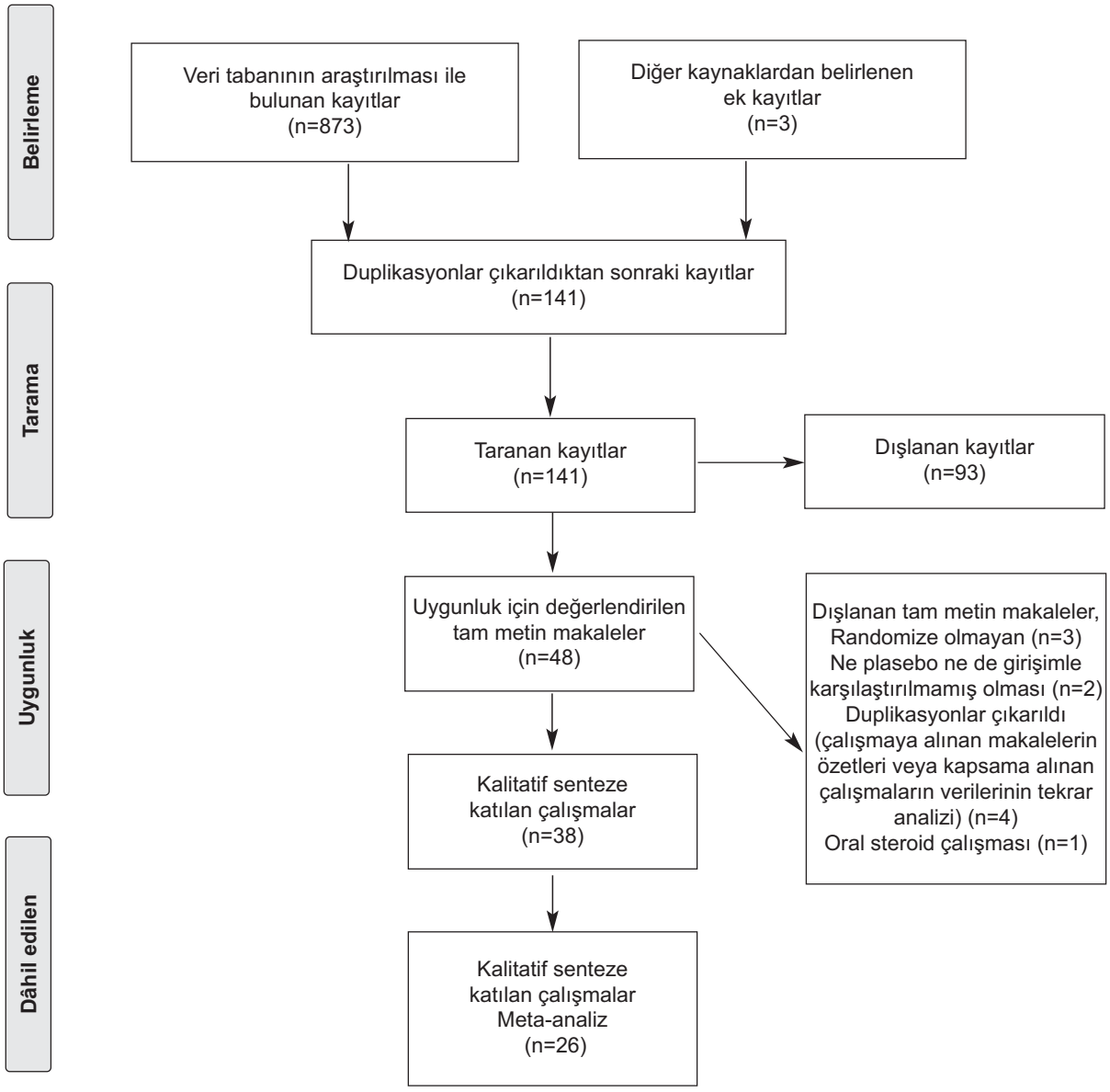
- Cerrahi durumu.
- Daha önceden sinüs cerrahisi geçirenlere karşı geçirmeyenler.
- Topikal uygulama yöntemi.
- Nazal damlalara karşı nazal spreylere karşı sinüs içi (direkt kanülasyon, cerrahi sonrası yıkama) uygulama yöntemleri.
- Kortikosteroid tipi.
- Modern kortikosteroidlere (mometazon, flutikazon, siklesonid) karşı ilk kuşak (budezonid, beklometazon, betametazon, triamsinolon, deksametazon) kortikosteroidler.

İki alt grup arasındaki sabit etki analizleri, sürekli veriler için ters varyans metoduna, iki uçlu veriler içinse Mantel-Haenszel metoduna dayandırıldı.

Kapsama alınan 38 çalışma, hem klinik hem de yöntemsel olarak çeşitlilik sergilemekteydi. Değişkenlikler sinüs cerrahi durumu, topikal uygulama yöntemi, polip şiddeti, kullanılan steroid tipi rejimini kapsamaktaydı. Heterojeneliteyi araştırmak için alt grup analizleri yapıldı.

Şekil 6.5.1.

PRISMA 2009 Akış Şeması



Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi: 10.1371/journal.pmed1000097'den

Daha fazla bilgi için, www.prisma-statement.org.'u ziyater edin

Tablo 6.5.1. İNKS ile tedavi edilen NP'li KRS çalışmalarının özellikleri.

Çalışma	Çalışma tipi	Katılanlar (tanı ölçütleri)	Katılan sayısı	Yaş (ortalama)	Steroid tipi	Steroid dozu	Sinüs cerrahisi durumu	Steroidin uygulama yolu	Tedavi süresi (hafta)	Kıyaslama
Chur 2010 (1822)	RKÇ	NP'li KRS (belirtilmemiş)	127	Belirtil-memiş	Mometazon furoat	100 µg (6-11 yaş) 200 µg (12-17 yaş) 1. Kol od, 2. kol bid	Sinüs cerrahisi yok	Sprey	16	Plasebo
Olsson 2010 (1172)	RKÇ	NP'li KRS (endoskopik)	68	51,6	Flutikazon propiyonat	400 µg bid	Sinüs cerrahisi var	Nazal damla	10	Plasebo
Ehnhage 2009 (1426)	RKÇ	NP'li KRS (endoskopik)	68	51,6	Flutikazon propiyonat	400 µg bid	Sinüs cerrahisi var	Nazal damla	10	Plasebo
Jankowski 2009 (1799)	RKÇ	NP'li KRS (endoskopik)	242	51	Flutikazon propiyonat	200 µg bid	Sinüs cerrahisi yok	Sprey	4	Plasebo
Jorissen 2009 (1674)	RKÇ	Karışık KRS (endoskopik)	99	47,4	Mometazon furoat	200 µg bid	Sinüs cerrahisi var	Sprey	24	Plasebo
Stjarne 2009 (1812)	RKÇ	NP'li KRS (endoskopik)	159	48,5	Mometazon furoat	200 µg od	Sinüs cerrahisi var	Sprey	24	Plasebo
Vlckova 2009 (1814)	RKÇ	NP'li KRS, küçük ve orta boyutta (endoskopik)	109	47,9	Flutikazon propiyonat	400 µg bid	Karışık	Sprey	12	Plasebo
Stjarne 2006 (1816)	RKÇ	NP'li KRS (endoskopik)	310	48,6	Mometazon furoat	1. kol 200 µg od, 2. kol 200 µg bid	Sinüs cerrahisi yok	Sprey	16	Plasebo
Stjarne 2006b (1811)	RKÇ	NP'li KRS (endoskopik)	298	53	Mometazon furoat	200 µg od	Karışık	Sprey	16	Plasebo
Aukema 2005 (1109)	RKÇ	NP'li KRS (endoskopi ve BT)	54	44	Flutikazon propiyonat	400 µg od	Karışık	Nazal damla	12	Plaseboo
Rowe-Jones 2005 (1821)	RKÇ	NP'li KRS (endoskopik)	109	41	Flutikazon propiyonat	200 µg bid	Sinüs cerrahisi var	Sprey	260	Plasebo
Small 2005 (1810)	RKÇ	NP'li KRS (endoskopik)	354	47,5	Mometazon furoat	1. kol 200 µg od, 2. kol 200 µg bid	Sinüs cerrahisi yok	Sprey	16	Plasebo
Bross-Soriano 2004 (1109)	RKÇ	NP'li KRS (belirtilmemiş)	142	40,4	1. kol flutikazon propiyonat 2. kol beklo-metazon dipropiyonat	1. kol FP 400 µg od, 2. kol Beklo 600 µg od	Sinüs cerrahisi var	Sprey (serum fizyolojik lavajı sonrası)	72	Sadece serum fizyolojik lavajı
Dijkstra 2004 (1668)	RKÇ	Karışık KRS (endoskopi ve BT)	162	41	Flutikazon propiyonat	1. kol 400 µg bid, 2. kol 800 µg bid	Sinüs cerrahisi var	Sprey	52	Plasebo
Jurkiewickz 2004 (1819)	RKÇ	NP'li KRS (belirtilmemiş)	86	Belirtil-memiş	Flutikazon propiyonat	400 µg bid	Sinüs cerrahisi var	Sprey	52	Tedavi yok

Tablo 6.5.1. devamı.

Çalışma	Çalışma tipi	Katılanlar (tanı ölçütleri)	Katılan sayısı	Yaş (ortalama)	Steroid tipi	Steroid dozu	Sinüs cerrahisi durumu	Steroidin uygulama yolu	Tedavi süresi (hafta)	Kıyaslama
Passali 2003 (1807)	RKÇ	NP'li KRS, orta-büyük boyut (endoskopi)	73	37,3	Mometazon furoat	400 µg od	Sinüs cerrahisi var	Sprey	52 (en az)	1. Plasebo 2.intranazal furosemid
Johansson 2002 (1801)	RKÇ	NP'li KRS (endoskopi)	98	56	Budezonid	128 µg bid	sinüs cerrahisi yok	Sprey	2	Plasebo
Jankowski 2001 (1804)	RKÇ	NP'li KRS (endoskopi)	183	44	Budezonid	1. kol 128 µg od, 2. kol 128 µg bid, 3. kol 256 µg od	Sinüs cerrahisi yok	Sprey	8	Plasebo
Filiaci 2000 (1794)	RKÇ	NP'li KRS (endoskopi ve MRG)	157	47,9	Budezonid	1. kol 140 µg bid, 2. kol 280 µg od, 3. kol 140 µg od	Sinüs cerrahisi yok	Turbuhal	8	Plasebo
Keith 2000 (1802)	RKÇ	NP'li KRS küçük orta boyut (endoskopi)	104	48	Flutikazon propiyonat	400 µg od	Karışık	Nazal damla	12	Plasebo
Pentilla 2000 (1808)	RKÇ	NP'li KRS küçük orta boyut (endoskopi)	142	51	Flutikazon propiyonat	1. kol 400 µg bid, 2. kol 400 µg od	Karışık	Nazal damla	12	Plasebo
Holmstrom 1999 (1797)	RKÇ	NP'li KRS küçük orta boyut (endoskopi)	104	Belirtilmemiş	Flutikazon propiyonat	400 µg od	Sinüs cerrahisi yok	Nazal damla	12	Plasebo
Lund 1998 (1796)	RKÇ	NP'li KRS (endoskopi ve BT)	29	49,3	1. Flutikazon propiyonat 2. Beklometazon dipropiyonat	1. kol FP 400 µg bid, 2. kol Beclo 400 µg bid	Karışık	Sprey	12	Plasebo
Tos 1998 (1813)	RKÇ	NP'li KRS küçük orta boyut (endoskopi)	138	Belirtilmemiş	Budezonid	1. kol sprey 64 µg bid, 2. kol turbuhaler 100 µg/ nominal doz/ uygulanan her doz için 170 µg bid	Sinüs cerrahisi var	Sprey veya turbohaler	6	Plasebo
Holmberg 1997 (1790)	RKÇ	NP'li KRS (endoskopi)	55	54	1. kol Flutikazon propiyonat, 2. kol Beklometazon dipropiyonat	1 kol. FP 200 µg bid, 2. kol Beclo 200 µg bid	Sinüs cerrahisi var	Sprey	26	Plasebo
Mastalerz 1997 (1805)	RKÇ çapraz	Karışık KRS, aspirin duyarlılığı ile birlikte (belirtilmemiş)	15	44,7	Flutikazon propiyonat	400 µg od	Sinüs cerrahisi yok	Sprey	4	Plasebo

Tablo 6.5.1. devamı.

Çalışma	Çalışma tipi	Katılanlar (tanı ölçütleri)	Katılan sayısı	Yaş (ortalama)	Steroid tipi	Steroid dozu	Sinüs cerrahisi durumu	Steroidin uygulama yolu	Tedavi süresi (hafta)	Kıyaslama
El Naggar 1995 [1818]	RKÇ	NP'li KRS (endoskopi)	29	51,5	Beklometazon dipropiyonat	100 µg bid bir burun deliğine	Sinüs cerrahisi var	Sprey	6	Diğer burun deliğine tedavi yok
Lidlholdt 1995 [1804]	RKÇ	NP'li KRS (rinoskopi)	126	51	Budezonid	1. kol 200 µg, 2. kol 400 µg bid	Sinüs cerrahisi yok	Turbu-haler	4	Plasebo
Johansen 1993 [1800]	RKÇ	NP'li KRS, küçük orta eozinofilik polipler (patoloji)	91	52	Budezonid	200 µg bid	Sinüs cerrahisi yok	Sprey ve aeresol	12	Plasebo
Ruhno 1990 [1809]	RKÇ	NP'li KRS (belirtilmemiş)	36	46,6	Budezonid	400 µg bid	Sinüs cer-rahisi var	Sprey	4	Plasebo
Hartwig 1988 [1795]	RKÇ	NP'li KRS (endoskopi)	73	54,2	Budezonid	200 µg bid	Sinüs cer-rahisi var	Aerosol	24	Plasebo
Chalton 1985 [1791]	RKÇ	NP'li KRS (endoskopi)	30	42	Betametazon	100 µg bid	Sinüs cerrahisi yok	Nazal damla	4	Plasebo
Dingsor 1985 [1792]	RKÇ	NP'li KRS (rinoskopi)	41	49	Flunizolid	100 µg bid	Sinüs cer-rahisi var	Sprey	52	Plasebo
Land 1983 [1803]	RKÇ	NP'li KRS küçük orta boyut (endoskopi)	32	42	Beklometazon dipropiyonat	400 µg bid	Sinüs cerrahisi yok	Sprey	104	Plasebo
Drettner 1982 [1793]	RKÇ	NP'li KRS (belirtilmemiş)	25	43,8	Flunizolid	100 µg bid	Sinüs cer-rahisi var	Sprey	12	Plasebo
Holopainen 1982 [1798]	RKÇ	NP'li KRS küçük orta boyut (rinoskopi)	19	42	Budezonid	200 µg bid	Sinüs cerrahisi var	Sprey	16	Plasebo
Karlsson 1982 [1820]	RKÇ	NP'li KRS orta ve büyük boyut (belirtilmemiş)	40	49	Beklometazon dipropiyonat	400 µg od 1 ay, sonra 200 µg od	Sinüs cerrahisi var	İntra-nazal	30	Tedavi yok
Mygind 1975 [1172]	RKÇ	NP'li KRS orta ve büyük boyut (belirtilmemiş)	35	51	Beklometazon dipropiyonat	100 µg qid	Karışık	Aerosol	3	Plasebo

Tablo 6.5.2. Nazal polipli kronik rinosinüzit tedavisinde İNKS kullanan çalışmaların özeti (hiçbir çalışmada plasebo İNKS'den üstün değildir).

Çalışma	Steroid tipi	Steroid dozu	Steroidin uygulama yolu	Kıyaslama	Hastanın tedavi sonuçlarını bildirme şekli (PROM) (skorlama sistemi ve ölçek)	PROM sonuçları özeti	Endoskopik sonuçlar (skorlama sistemi ve ölçek)	Endoskopik sonuçların özeti
Chur 2010 [1822]	Mometazon furoat	100 µg (6-11 yaş) 200 µg (12-17 yaş) 1. kol od, 2. kol bid	Sprey	Plasebo	Semptom skorları (2 semptom; 0-4)	Steroid bid (%-40), od (-30%) ve plaseboya (%-28) göre daha üstün	Polip boyutunda küçülme (belirtilmemiş)	Steroid bid (%-34), od (%-26) ve plaseboya (%-24) göre daha üstün
Olsson 2010 [1172]	Flutikazon propiyonat	400 µg bid	Nazal damla	Plasebo	Genel yaşam kalitesi (SF-36; 1-5)	Mental bileşen için steroid üstün (p=0,01) fakat fiziksel bileşen için değil (p=0,08)	Yok	Yok
Ehnhage 2009 [1426]	Flutikazon propiyonat	400 µg bid	Nazal damla	Plasebo	Nazal ve astım semptom skorları (5 semptom;0-3)	Fark yok (p>0,05)	Polip skoru (0-3)	Fark yok (p değeri gösterilmemiş)
Jankowski 2009 [1799]	Flutikazon propiyonat	200 µg bid	Sprey	Plasebo	Semptom skorları 1. toplam skor (Likert;0-3) 2. VAS (3 semptom)	1.Steroid üstün (p=0,0001) 2.Steroid üstün (p-değeri gösterilmemiş)	Polip evresi (0-3)	Steroid üstün (p<0,01 sağ nostril için, p<0,001 sol nostril için)
Jorissen 2009 [1674]	Mometazon furoat	200 µg bid	Sprey	Plasebo	semptom VAS (5 semptom)	Fark yok (p=0,09)	1.Endoskopik skor (8 değişken;0-2) 2.Post-hoc endoskopik skor kombinasyonu (3 değişken;0-2)	1.Fark yok (p=0,34) 2. Steroid üstün (p=0,02)
Stjarne 2009 [1812]	Mometazon furoat	200 µg od	Sprey	Plasebo	Semptom skorları (3 semptom; 0-3)	1. Rinore için steroid üstün (p=0,04) 2. Konjesyon ve koku bozukluğu için fark yok (p-değeri gösterilmemiş)	Polip nüksü 1. hastaların yüzdesi 2. Nüks zamanı	1. Steroid (%33) plaseboya üstün (%44) 2. Steroid (175 gün) plaseboya üstün (125 gün)
Vlckova 2009 [1814]	Flutikazon propiyonat	400 µg bid	Sprey	Plasebo	Semptom skorları (7 semptom; 0-3)	Steroid plasebodan üstün (p<0,001)	Polip skoru (0-3) 1. Polip skorunda değişme 2. Yanıt veren-lerin oranları	1. Steroid plasebodan üstün (p<0,001) 2. Steroid (%57) plasebodan (%9) üstün (p<0,001)

Tablo 6.5.2. devamı.

Çalışma	Steroid tipi	Steroid dozu	Steroidin uygulama yolu	Kıyaslama	Hastanın tedavi sonuçlarını bildirme şekli (PROM) (skorlama sistemi ve ölçek)	PROM sonuçları özeti	Endoskopik sonuçlar (skorlama sistemi ve ölçek)	Endoskopik sonuçların özeti
Stjarne 2006 [1816]	Mometazon furoat	1. kol 200 µg od 2. kol 200 µg bid	Sprey	Plasebo	Semptom skorları (4 semptom; 0-3)	1.Steroid od tıkanıklık ve rinore için plaseboya üstün (p<0,05, her ikisi). Postnazal akıntı ve koku kaybı için fark yok 2.Steroid bid plaseboya üstün Tıkanıklık (p<0,01), rinore (p<0,01) ve post nazal akıntı (p<0,05). Koku kaybı için fark yok.	Polip skoru (0-3)	Steroid bid plaseboya üstün (p=0,04). Steroid od ve plasebo arasında fark yok.
Stjarne 2006b [1811]	Mometazon furoat	200 µg od	Sprey	Plasebo	Semptom skorları (3 semptom; 0-3)	Steroid plaseboya üstün (p<0,005)	Polip skoru (0-3)	Yanıt verenlerin oranına göre steroid (%41) plasebodan (%27) üstün, p=0,003
Aukema 2005 [1109]	Flutikazon propiyonat	400 µg od	Nazla damla	Plasebo	Semptom VAS (6 semptom)	Steroid plaseboya obstrüksiyon (p=0,00001), rinore (p=0,003), boğazda mukus (p=0,03) ve koku kaybı (p=0,04) için üstün. Fasiyal ağrı (p değeri gösterilmemiş) ve baş ağrısı (p=0,76) için fark yok	Araştırmacı tarafından belirlenen polip boyutu (verilmemiş)	Steroid plasebodan üstün (p=0,038)
Rowe-Jones 2005 [1821]	Flutikazon propiyonat	200 µg bid	Sprey	Plasebo	Semptom VAS (6 semptom)	Fark yok (p=0,23 "Genel olarak nasıl hissediyorsunuz" sorusu için VAS, p=0,39 toplam VAS için)	Endoskopik skor (Lund Kennedy)	1. Polip skoru için steroid plasebodan üstün (p=0,02) 2. Ödem skoru (p=0,56) ve taburculuk skoru (p=0,29) için fark yok

Tablo 6.5.2. devamı.

Çalışma	Steroid tipi	Steroid dozu	Steroidin uygulama yolu	Kıyaslama	Hastanın tedavi sonuçlarını bildirme şekli (PROM) (skorlama sistemi ve ölçek)	PROM sonuçları özeti	Endoskopik sonuçlar (skorlama sistemi ve ölçek)	Endoskopik sonuçların özeti
Small 2005 [1810]	Mometazon furoat	1. kol 200 µg od 2. kol 200 µg bid	Sprey	Plasebo	Semptom skorları (4 semptom;0-3)	1. Steroid tıkanıklık (p<0,001), rinore (p<0,05), post nazal akıntı (p<0,001) ve koku kaybı (p<0,01) için plaseboya üstün. 2. Steroid bid tıkanıklık (p<0,001), rinore (p<0,001), post nazal akıntı (p<0,01) ve koku kaybı (p<0,05) için plaseboya üstün	Polip skoru (0-3)	Steroid plaseboya üstün (od için p<0,001 ve bid için p=0,01)
Bross-Soriano 2004	1. kol flutikazon propiyonat, 2. kol beklo-metazon dipropiyonat	1. kol FP 400 µg od 2. kol Beklo 600 µg od	Sprey (SF lava-jından sonra)	Sadece SF lavajı	Yok	Yok	Polip nüksü	Steroid plasebodan üstün (Flutikazon %14,8 ve beklometazon (%25,9) (%44,4)
Dijkstra 2004 [1668]	Flutikazon propiyonat	1. kol 400 µg bid 2. kol 800 µg bid	Sprey	Plasebo	Semptom VAS (6 semptom)	Rapor edilmemiş	Polip nüksü	Fark yok (p-değeri verilmemiş)
Jurkiewicz 2004 [1819]	Flutikazon propiyonat	400 µg bid	Sprey	Tedavi yok	Semptom skorları (5 semptom; 0-10)	Steroid plaseboya üstün (p<0,01)	Endoskopi (polip varlığı)	Steroid plaseboya üstün (p<0,01)
Passali 2003 [1807]	Mometazon furoat	400 µg bid	Sprey	1. Pla-sebo 2. İntra-nazal furose-mid	Yok	Yok	Polip nüksü	Steroid (%24,2) plaseboya üstün (%30, p-değeri gösterilmemiş)
Johansson 2002 [1801]	Budezonid	128 µg bid	Sprey	Plasebo	Semptom VAS (1 semptom)	Steroid plaseboya üstün (p=0,0017)	Polip skoru (Lildholdt;0-3)	Fark yok (p=0,12)
Jankowski 2001 [1804]	Budezonid	1. kol 128 µg od 2. kol 128 µg bid 3. kol 256 µg od	Sprey	Plasebo	1. Semptom skorları (4 semptom;0-3) 2. Toplam etkinlik (0-4)	1. steroid (tüm dozlarda) plaseboya üstün (p<0,01) 2. Steroid (tüm dozlarda) plaseboya üstün (p<0,001)	Polip skoru (0-3)	Steroid (plaseboya üstün (tüm dozlarda) (p<0,01)

Tablo 6.5.2. devamı.

Çalışma	Steroid tipi	Steroid dozu	Steroidin uygulama yolu	Kıyaslama	Hastanın tedavi sonuçlarını bildirme şekli (PROM) (skorlama sistemi ve ölçek)	PROM sonuçları özeti	Endoskopik sonuçlar (skorlama sistemi ve ölçek)	Endoskopik sonuçların özeti
Filiaci 2000 (1794)	Budezonid	1. kol 140 µg bid 2. kol 280 µg od 3. kol 140 mcg od	Turbu-haler	Plasebo	1. Semptom skorları (3 semptom;0-3) 2. Toplam etkinlik (0-4)	1. Steroid (tüm dozlarda) plaseboya üstün (p<0,01) 2. Steroid (140 µg bid ve 280 µg od) plaseboya üstün (p değeri yok).	Polip skoru (0-3)	Steroid (140 µg bid; p<0,014 ve 280 µg od; p=0,009) plaseboya üstün. 140 µg od ve plasebo arasında fark yok (p değeri gösterilmemiş).
Keith 2000 (1802)	Flutikazon propiyonat	400 µg od	Nazal damla	Plasebo	Semptom skorları (4 semptom; 0-3)	Fark yok (p değeri verilmemiş).	Polip skoru (0-3)	Fark yok (p-değeri verilmemiş)
Pentilla 2000 (1808)	Flutikazon propiyonat	1. kol 400 µg bid, 2. kol 400 µg od	Nazal damla	Plasebo	Semptom skorları (3 semptom; 0-3)	1. Rinit (p<0,001) ve burun tıkanıklığı (p<0,05) için steroid bid plaseboya üstün, ancak koku hissi için üstün değil (p değeri yok) 2. steroid od rinit için üstün (p<0,05) fakat burun tıkanıklığı ve koku hissi için değil (p- değeri yok)	Polip skoru (0-3)	Yanıt verenlerin oranı bakımından steroid bid (%41) plaseboya üstün (%15) (p<0,01). Steroid od (%24) ve plasebo arasında fark yok (p-değeri verilmemiş).
Holmstrom 1999 (1797)	Flutikazon propiyonat	400 µg od	Nazal damla	Plasebo	Yok	Yok	Polip skoru (0-3)	Fark yok (p-değeri verilmemiş)
Lund 1998 (1796)	1. Flutikazon propiyonat 2. Beklome-tazon dipropiyonat	1. kol FP 400 µg bid 2. kol Beklo 400 µg bid	Sprey	Plasebo	Semptom skorları (4 semptom; 0-4)	Her iki steroid burun tıkanıklığı için plasebodan üstün (p- değeri yok). Rinit ve koku hissi için fark yok. Fasiyal ağrı ve baş ağrısı bildirilmemiş.	Polip skoru (0-3)	Flutikazon plaseboya üstün (p=0,02). Beklometazon dipropiyonat ve plasebo arasında fark yok (p-değeri gösterilmemiş)
Tos 1998 (1813)	Budezonid	1. kol sprey 64 µg bid 2. kol turbuhaler 100 µg her nominal doz/170 µg her verilen bid	Sprey veya-turbu-haler	Plasebo	1. semptom skorları (3 semptom; 0-3) 2. Koku duyusu 3. Toplam etkinlik (0-4)	1.Steroid plaseboya üstün (sprey ve turbuhaler), p<0,001) 2. Steroid plaseboya üstün (sprey ve turbuhaler), p=0,001 3. Steroid plaseboya üstün (p=0,001 sprey için ve p=0,01 turbuhaler için)	1. Polip skoru (0-3) 2. Polip sayısı (0-4)	1. Steroid plaseboya üstün (sprey ve turbuhaler, p<0,001) 2. Plaseboyla fark yok

Tablo 6.5.2. devamı.

Çalışma	Steroid tipi	Steroid dozu	Steroidin uygulama yolu	Kıyaslama	Hastanın tedavi sonuçlarını bildirme şekli (PROM) (skorlama sistemi ve ölçek)	PROM sonuçları özeti	Endoskopik sonuçlar (skorlama sistemi ve ölçek)	Endoskopik sonuçların özeti
Holmberg 1997 [1790]	1. kol flutikazon propiyonat 2. kol beklome-tazon dipropiyonat	1. kol FP 200 µg bid 2. kol Beklo 200 µg bid	Sprey	Plasebo	Semptom skorları (5 semptom; 0-3)	Toplam skorların sıfır olduğu gün sayısı bakımından flutikazon (%86) plaseboya üstün (0%) (p<0,05). Beklometazon (%19) ve plasebo arasında fark yok.	Yok	Yok
Mastalerz 1997 [1805]	Flutikazon propiyonat	400 µg od	Sprey	Plasebo	Semptom skorları (4 semptom;0-3)	Steroid plaseboya üstün (p<0,05)	Yok	Yok
El Naggar 1995 [1818]	Beklame-tazon dipropiyonat	100 µg bid bir burun deliğine	Sprey	Diğer burun deliğine tedavi yok	Yok	Yok	Yok	Yok
Lidlholdt 1995 [1804]	Budezonid	1. kol 200 µg bid 2. kol 400 µg bid	Turbu-haler	Plasebo	Semptom skorları (3 semptom;0-3)	Steroid plaseboya üstün (p<0,001 her iki doz için	Polip skoru (0-3)	Steroid plaseboya üstün (p<0,001 200 µg bid ve <0,05 400 µg bid)
Johansen 1993 [1800]	Budezonid	200 µg bid	Sprey ve aeresol	Plasebo	1. Semptom skorları (3 semptom;0-3) 2. Koku duyusu (0-3)	1. Steroid plaseboya üstün sprey ve aerosol için (p-değeri verilmemiş) 2. Fark yok (p-değeri verilmemiş)	Polip skoru (0-3)	Steroid plaseboya üstün (p<0,01 sprey ve aerosol)
Hartwig 1988 [1795]	Budezonid	200 µg bid	Aerosol	Plasebo	Semptom skorları (1 semptom;0-3)	Fark yok (p-değeri verilmemiş)	Polip skoru (0-3)	Steroid plaseboya üstün (p-değeri verilmemiş)
Chalton 1985 [1791]	Betame-tazon	100 µg bid	Nazal damla	Plasebo	Yok	Yok	Poliplerin kaybolması	Steroid plaseboya üstün (p<0,05)
Dingsor 1985 [1792]	Flunizolid	100 µg bid	Sprey	Plasebo	Semptom skorları (3 semptom;0-2)	Tıkanıklık için steroid plaseboya üstün (p<0,05). Rinore ve hapşırma için fark yok.	1. Polip sayısı (verilmemiş) 2. Polip boyutu (verilmemiş)	Steroid plaseboya üstün 1.p<0,05 ve 2.p<0,03
Land 1983 [1803]	Beklome-tazon dipropiyonat	400 µg bid	Sprey	Plasebo	Semptom skorları (3 semptom; verilmemiş)	Fark yok (p-değeri verilmemiş)	Polip boyutu (verilmemiş)	Fark yok (p-değeri verilmemiş)

Tablo 6.5.2. devamı.

Çalışma	Steroid tipi	Steroid dozu	Steroidin uygulama yolu	Kıyaslama	Hastanın tedavi sonuçlarını bildirme şekli (PROM) (skorlama sistemi ve ölçek)	PROM sonuçları özeti	Endoskopik sonuçlar (skorlama sistemi ve ölçek)	Endoskopik sonuçların özeti
Drettner 1982 [1793]	Flunizolid	100 µg bid	Sprey	Plasebo	Semptom skorları (3 semptom; 0-3)	Steroid plaseboya üstün (p<0,05)	Polip boyutu (verilmemiş)	Fark yok (p-değeri verilmemiş)
Holopainen 1982 [1798]	Budezonid	200 µg bid	Sprey	Plasebo	Semptom skorları (4 semptom; 0-3)	Fark yok (p-değeri verilmemiş)	1. Polip sayısı (verilmemiş) 2. Polip boyutu (0-3)	Polip boyutu ve sayısı bakımından steroid plaseboya üstün (p değeri gösterilmemiş)
Karlsson 1982 [1820]	Beklometazon dipropiyonat	400 µg od 1 ay, daha sonra 200 µg od	İntranazal	Tedavi yok	Yok	Yok	Polip skoru (0-3)	Steroid plaseboya üstün (p=0,003)
Mygind 1975 [1172]	Beklometazon dipropiyonat	100 µg qid	Aerosol	Plasebo	1. Semptom skorları (3 semptom; 0-3) 2. Semptomlarda değişme (-3)-(+3)	1. Steroid plaseboya üstün (p değeri gösterilmemiş) 2. Fark yok (p>0,1)	Polip boyutu (verilmemiş)	Fark yok (p>0,1)

6.5.2.7.1. Önceki cerrahinin etkisi

Topikal steroidlerin polip küçültücü etkisi, daha önce sinüs cerrahisi geçiren hastalarda geçirmeyenlere kıyasla daha fazladır (Şekil 6.5.5). Ancak semptomlarda düzelme ve nazal hava akımı, iki küme arasında istatistiksel olarak fark göstermemekteydi (Şekil 6.5.6). Çalışmaların tamamının meta-analiz havuzuna alınamaması nedeniyle kesin bir yargıya varmak zordur. Cerrahi durumuna göre İNKS'lerden yarar sağlayan hastalara ait çalışmaların özeti Tablo 6.5.3'te ve-rilmiştir.

6.5.2.7.2. Spreye karşı damlaların uygulama etkisi

Semptom kontrolünde nazal aerosoller ve turbuhalerler, nazal spreylere kıyasla daha etkin bulunmuşlardır (Şekil 6.5.7.), ancak polip boyutunda ve nazal hava yolunda pek çok değişik topikal uygulama yöntemine bağlı bir fark bulunamamıştır. Cerrahi durum değerlendirmesine benzer şekilde, tam bir yargıya ulaşmak, tüm çalışmaların meta-analiz havuzuna dâhil edilememesi nedeniyle zordur. Sprey veya damla şeklinde uygulanan İNKS'lerin yararlarını gösteren çalışmaların özeti Tablo 6.5.4'te gösterilmiştir. Daha önce sinüs cerrahisi geçiren hastalarda, doğrudan sinüs uygulaması veya yüksek hacim ve basınç uygulaması içeren bir çalışma bulunmamaktadır.

6.5.2.7.3. Modern kortikosteroidlere karşı ilk kuşak kortikosteroidlerin etkisi

Son semptom skoru (Şekil 6.5.8.a.) veya polip azalması yanıtı bakımından (Şekil 6.5.8.b.) modern kortikosteroidler ilk kuşaklara göre anlamlı bir yarar sağlıyor gibi görünmemektedir.

6.5.2.8. Nazal polipli kronik rinosinüzit tedavisinde lokal kortikosteroidlerin yan etkileri

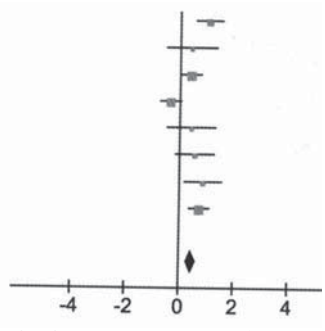
En sık görülen olaylar; burun kanaması, kaşınma, hapşırma, burun kuruması ve riniti içeren nazal irritasyondur. Bildirilen yan etkiler belirsizdir. Rinit semptomları hastalıkla ilişkili olabilir. Nadir yan etkilerin RKÇ'lerde muhtemelen saptanmadığı kabul edilmektedir. Aynı zamanda, çok nadir olmaları nedeniyle herhangi bir çalışmada, çalışma ve kontrol grupları arasında yan etki bakımından bir fark bulunamamaktadır. İntranazal steroid spreylerin piyasaya sürülme sonrası yan etkileri çok azdır. Bununla beraber, RKÇ olmayan çalışmaların verilerinde spesifik olarak yan etkilere bakılmamıştır. Nazal steroidlerin minör yan etkileri hastalar tarafından iyi tolere edilmektedir. Sağlanan yarar belirgin biçimde riskin önüne geçmektedir. Kapsama alınan çalışmalarda bildirilen yan etkiler Tablo 6.5.5'te özetlenmiştir.

Şekil 6.5.2. NP'siz KRS'de semptomlar için İNKS.

A Semptom skorları

Çalışma grubu veya altgrup	plasebo Ortalama	SD	Toplam	steroid Ortalama	SD	Toplam	Ağırlık	Std. ortalama fark IV., sabit, %95 GA
Filiaci 2000	-0,15	0,95	31	-1,15	0,91	36	%13,2	1,06 [0,55, 1,58]
Holopainen 1982	-1,71	2,11	8	-3,43	4,74	10	%3,9	0,43 [-0,51, 1,37]
Johansson 2002	0,84	42,07	48	-11,41	4,32	50	%21,9	0,41 [0,01, 0,81]
Jorissen 2009	-20,13	12,76	45	-16,13	10,42	46	%20,5	-0,34 [-0,75, 0,07]
Lund 1998	4	4,44	9	2	4,44	10	%4,2	0,43 [-0,48, 1,34]
Mastalerz 1997	0,59	4,53	15	-1,62	2,86	15	%6,5	0,57 [-0,16, 1,30]
Mygind 1975	-0,76	1,09	16	-1,72	1,07	19	%7,2	0,87 [0,17, 1,57]
Vlckova 2009	0,31	1,93	52	-1,11	1,91	54	%22,6	0,73 [0,34, 1,13]
Toplam (%95 GA)			**224**			**240**	**%100,0**	**0,46 [0,27, 0,65]**

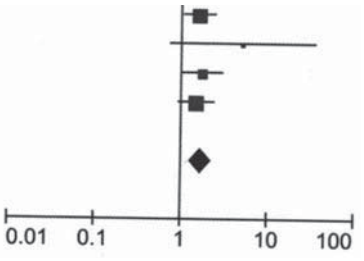
Heterojenite: Ki^2= 22,99, df= 7 (P= 0,002); I^2= %70
Toplam etki için test: Z= 4,83 (P<0,00001)



B Semptomlarda yanıt verenlerin oranı

Çalışma grubu veya altgrup	plasebo Olaylar	Toplam	steroid Olaylar	Toplam	Ağırlık	Risk Oranı M-H, Sabit, %95 GA
Filiaci 2000	27	37	14	31	%37,5	1,62 [1,05, 2,50]
Holmberg 1997	7	15	1	11	%2,8	5,13 [0,73, 35,92]
Mygind 1975	15	18	8	17	%20,3	1,77 [1,03, 3,05]
Penttila 2000	24	47	16	47	%39,4	1,50 [0,92, 2,44]
Toplam (%95 GA)		**117**		**106**	**%100,0**	**1,70 [1,28, 2,26]**
Toplam olaylar	73		39			

Heterojenite: Ki^2= 1,57, df= 3 (P= 0,67); I^2= %0
Toplam etki için test: Z= 3,69 (P= 0,0002)



Bildirilen burun kanamaları İNKS'lerin burun mukozası üzerindeki lokal etkisine bağlanabilir ve çoğunlukla burun kanaması görülen taraftaki elin kullanılmasının ve uygun olmayan tekniğin [1826] uygulanmasının neden olduğu söylenebilir. Bazıları, burun kanamasını kortikosteroidlerin vazokonstrüktör [1827] etkisine bağlamışlar ve bunu çok nadir görülen septal perforasyonun bir mekanizması olarak öne sürmüşlerdir [1828]. Öte yandan, toplumda minör burun kanamalarına sık rastlandığı, yaşları 50-64 yıl arasında olan 2197 kadın hastada, bir yıl boyunca %16,5 oranında burun kanamalarının olduğu [1829] ve spontan nazal septal perforasyonların çok nadir görüldüğü hatırlanmalıdır [1830]. Nazal biyopsi çalışmaları, uzun dönem intranazal kortikosteroid uygulanmasının nazal mukoza üzerine olumsuz bir etkisini göstermemiştir ve atrofi rapor edilen çok katlı, keratin üreten deriyle karşılaştırıldığında, tek katlı epitelden oluşan mukozada atrofi ortaya çıkmamıştır [1831-1838]. Asıl ilgi intranazal uygulamanın sistemik güvenliği üzerine yoğunlaşmıştır. İntranazal kortikosteroidlerin biyoyararlanımı <%1'den %40-50'ye kadar değişmekte ve sistemik yan etki riskini etkilemektedir [1828, 1839]. İntranazal kortikosteroid kullanımına ilişkin olası yan etkiler, büyüme üzerine, oküler, kemik ve hipotalamo-pitiüter-adrenal aks üzerindeki etkilerdir [1840]. Topikal uygulanan dozun düşük olması nedeniyle, bu çok dikkate alınacak bir durum değildir ve kapsamlı çalışmalar, süregelen tedavi sonucunda hipotalamo-pitiüter-adrenal aks üzerinde anlamlı bir etki saptamamışlardır. Bir çalışma, standart dozları 1 yıl boyunca alan çocuklarda büyüme üzerinde küçük bir etki göstermiştir. Ancak, düşük biyoyararlanımı olan intranazal kortikosteroidlerle yapılan ileriye dönük çalışmalarda bu durum saptanmamıştır ve özellikle eş zamanlı astım için inhale kortikosteroid kullanılıyorsa, intranazal formülasyonun dikkatle seçilmesi akıllıcadır [1841]. Özet olarak, intranazal kortikosteroidler çok etkilidir, bununla beraber tam anlamıyla sistemik etkilerden uzak değildir. Bu yüzden, özellikle çocuklarda uzun süreli tedaviler önerildiğinde dikkatli olunmalıdır. Ayrıca, intranazal kortikosteroidlerin sistemik yan etkileri inhale kortikosteroidlere kıyasla göz ardı edilebilecek düzeydedir.

6.5.3. Nazal polipli kronik rinosinüzit tedavisinde sistemik kortikosteroidler

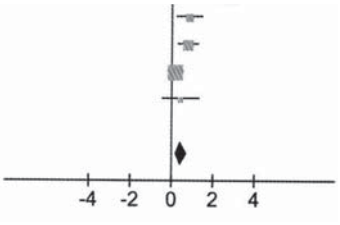
Geleneksel olarak, sistemik steroidlerin NP tedavisindeki önemli etkisi, 14 mg betametazonun tek bir enjeksiyonun sner polipektomi ile karşılaştırıldığı, açık çalışmalara dayanmaktadır [1085,1842]. Bu çalışmalarda, nazal polip boyutu, nazal semptom skoru ve nazal ekspiratuar tepe akımı üzerindeki etkiler gözlenmiştir, ancak her iki tedavinin aynı

Şekil 6.5.3. NP'siz KRS'de polip redüksiyonu için İNKS.

A Polip skoru

Çalışma grubu veya altgrup	plasebo Ortalama	SD	Toplam	steroid Ortalama	SD	Toplam	Ağırlık	Std. ortalama fark IV., sabit, %95 GA	Std. ortalama fark IV, Fixed, %95 GA
Dingsor 1985	1,7	1,9	21	0,4	0,9	20	%17,6	0,85 [0,21, 1,49]	
Hartwig 1988	1,38	1,39	31	0,5	0,74	32	%27,5	0,78 [0,27. 1,30]	
Johansson 2002	1,8	0,62	48	1,69	0,64	50	%46,1	0,17 [-0,22, 0,57]	
Lund 1998	4	4,44	9	2	4,44	10	%8,7	0,43 [-0,48, 1,34]	
Toplam (%95 GA)			**109**			**112**	**%100,0**	**0,48 [0,21, 0,75]**	

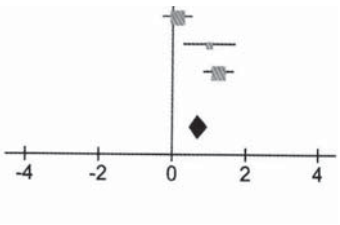
Heterojenite: Ki^2= 4,93, df= 3 (P= 0,18); I^2= %39
Toplam etki için test: Z= 3,51 (P<0,0004)



B Polip skorunda değişim

Çalışma grubu veya altgrup	plasebo Ortalama	SD	Toplam	steroid Ortalama	SD	Toplam	Ağırlık	Std. ortalama fark IV., Fixed, %95 GA	Std. ortalama fark IV, Fixed, %95 GA
Jankowski 2001	-0,43	6,94	45	-1,32	6,94	48	%43,4	0,13 [-0,28, 0,53]	
Mygind 1975	-0,35	1,22	16	-1,5	1,04	19	%14,3	1,00 [0,29, 1,71]	
Vlckova 2009	0,23	0,96	55	-0,98	0,96	54	%42,4	1,25 [0,84, 1,66]	
Toplam (%95 GA)			**116**			**121**	**%100,0**	**0,73 [0,46, 1,00]**	

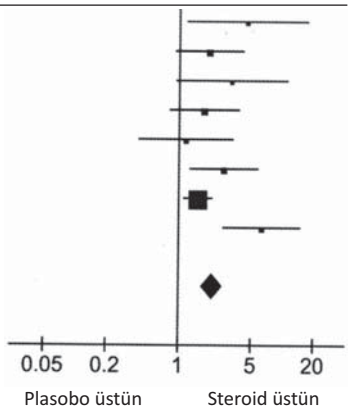
Heterojenite: Ki^2= 15,13, df= 2 (P= 0,0005); I^2= %87
Toplam etki için test: Z= 5,32 (P<0,00001)



C Polip boyutunda yanıt verenlerin oranı

Çalışma grubu veya altgrup	steroid Olaylar	Toplam	plasebo Olaylar	Toplam	Ağırlık	Risk Oranı M-H, sabit, %95 GA	Risk Oranı M-H, sabit, %95 GA
Chalton 1985	9	15	2	15	%2,6	4,50 [1,16, 17,44]	
Holmstrom 1999	15	49	8	51	%10,2	1,95 [0,91, 4,19]	
Holopainen 1982	8	10	2	8	%2,9	3,20 [0,93, 11,05]	
Keith 2000	14	52	8	52	%10,4	1,75 [0,80, 3,81]	
Lang 1983	6	18	4	14	%5,9	1,17 [0,41, 3,35]	
Penttila 2000	19	47	7	47	%9,1	2,71 [1,26, 5,84]	
Stjarne 2006b	63	153	39	145	%52,3	1,53 [1,10, 2,13]	
Vlckova 2009	31	54	5	55	%6,5	6,31 [2,65, 15,02]	
Toplam (%95 GA)		**398**		**387**	**%100,0**	**2,12 [1,68, 2,68]**	
Toplam olaylar	165		75				

Heterojenite: Ki^2= 13,38, df= 7 (P= 0,06); I^2= %48
Toplam etki için test: Z= 6,29 (P<0,00001)



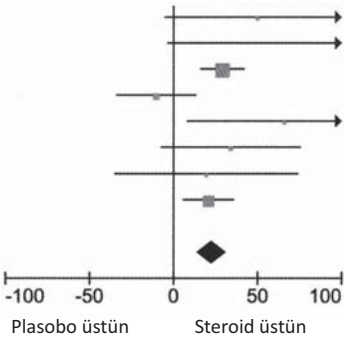
zamanda kullanılması nedeniyle, sistemik steroidlerin etkisinin lokal tedaviden ayırt edilmesi zordur. Çalışma sırasında kontrol hastalarına cerrahi uygulanmıştır.
2007'de bir Cochrane derlemesi yayımlanmasından ve Ekim 2010'da güncellenmesinden beri, sistemik kortikosteroidlerin NP'li KRS tedavisindeki etkisini destekleyen 3 tane düzey 1 (166 hasta) çalışma yapıldığı saptanmıştır. Kapsama alınan bu 3 çalışma ile beraber eklenen diğer 3 çalışmanın nitelikleri Tablo 6.5.6.'da tanımlanmıştır.
Martinez-Anton 2008 [1843] ve Benitez 2006 [1169], oral kortikosteroidle yapılan her iki çalışmada, randomize kısım için aynı veriyi kullanmışlardır (yazarla yazışma). Diğer iki çalışma ise, NP'li KRS'nin alt tipi olan allerjik fungal sinüzit ile yürütülen bir RKÇ [1572] ve idame İNKS öncesinde sistemik kortikosteroid verilen ve verilmeyenleri inceleyen yeni bir çalışmayı kapsamaktadır [1844]. Semptomlar ve polip boyutu üzerine kesinlikle orta dereceli bir etki oluşmaktadır (Tablo 6.5.7.). Ancak, kronik bir hastalıkta haklı nedenlerden dolayı kısa süreyle kullanıldığı göz önüne alındığında, tedavi etkileri de kısa sürer.
Benitez ve ark. [1169] tarafından oral tedaviyi izleyen İNKS'den oluşan bir kombinasyon tedavisi tanımlanmış ve iki haftalık prednizon tedavisini (4 gün 30 mg, izleyen 2 günde bir 5 mg'lık azaltma tedavi şeması) içeren randomize plasebo-kontrollü çalışma yürütülmüştür. İki haftalık prednizon veya

Şekil 6.5.4. NP'siz KRS'de nazal hava akımı için İNKS.

A Tepe nazal inspiratuar akım

Çalışma grubu veya altgrup	plasebo Ortalama	SD	Toplam	steroid Ortalama	SD	Toplam	Ağırlık	Std.ortalama fark IV., sabit, %95 GA
Aukema 2005	190	103,9	27	140	103,9	27	%2,4	50,00 [-5,42, 105,42]
Holopainen 1982	350	121,09	10	241,18	121,09	8	%0,6	108,82 [-3,76, 221,40]
Jankowski 2009	141,4	52,9	164	112,3	48	81	%42,9	29,10 [15,88, 42,32]
Johansson 2002	94,29	56,57	50	104,57	63,32	48	%13,2	-10,28 [-34,09, 13,53]
Lund 1998	181	64,65	10	115	64,65	9	%2,2	66,00 [7,78, 124,22]
Mastalerz 1997	170	54,22	15	136	61,97	15	%4,3	34,00 [-7,67, 75,67]
Ruhno 1990	148,58	80,3	18	129,12	87	18	%2,5	19,46 [-35,23, 74,15]
Vlckova 2009	116,8	30,28	54	96	47,98	52	%31,8	20,80 [5,46, 36,14]
Toplam (%95 GA)			**348**			**258**	**%100,0**	**23,02 [14,36, 36,67]**

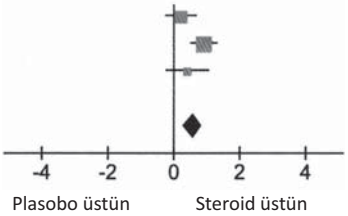
Heterojenite: Ki^2= 13,93, df= 7 (P= 0,05); I^2= %50
Toplam etki için test: Z= 5,21 (P<0,00001)



B Nazal hava akımında değişim

Çalışma grubu veya altgrup	plasebo Ortalama	SD	Toplam	steroid Ortalama	SD	Toplam	Ağırlık	Std. ortalama fark IV., sabit, %95 GA
Ehnhage 2009	-30	45	38	-40	50	30	%34,7	0,21 [-0,27, 0,69]
Holmstrom 1999	3	56	49	-52	64,3	51	%47,0	0,90 [0,49, 1,32]
Ruhno 1990	-18,68	38,8	18	-42,81	72,2	18	%18,3	0,41 [-0,25, 1,07]
Toplam (%95 GA)			**105**			**99**	**%100,0**	**0,57 [0,29, 0,85]**

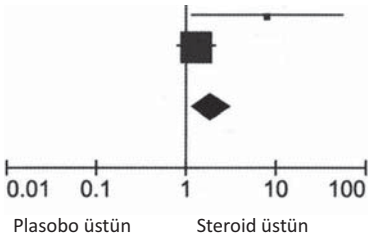
Heterojenite: Ki^2= 4,92, df= 2 (P= 0,09); I^2= %59
Toplam etki için test: Z= 3,97 (P<0,0001)



C Hava akımında yanıt verenlerin oranı

Çalışma grubu veya altgrup	steroid Olaylar	Toplam	plasebo Olaylar	Toplam	Ağırlık	Risk Oranı M-H, sabitd, %95 GA
Chalton 1985	8	15	1	15	%9,1	8,00 [1,14, 56,33]
Ruhno 1990	13	18	10	18	%90,9	1,30 [0,79, 2,15]
Toplam (%95 GA)		**33**		**33**	**%100,0**	**1,91 [1,13, 3,22]**
Toplam olaylar	21		11			

Heterojenite: Ki^2= 4,31, df= 1 (P= 0,04); I^2= %77
Toplam etki için test: Z= 2,42 (P<0,02)



plasebo sonrasında, prednizon grubu 10 haftalık intranazal BUD tedavisi ile devam etmiştir. İki haftalık tedavi sonrasında plasebo ile kıyaslandığında polip boyutunda belirgin küçülme, pek çok semptomda iyileşme ve anterior rinomanometre değerlerinde düzelme saptanmıştır. Steroid ile tedavi edilen grupta 12 hafta sonunda BT'de belirgin düzelme bulguları görülmüştür.

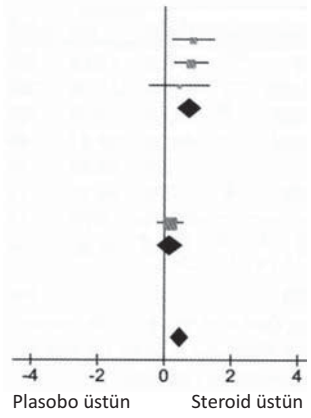
6.5.3.1. Nazal polipli kronik sinüzit tedavisinde sistemik kortikosteroidin yan etkileri

Tüm hücrelerin ortak bir glukokortikoid reseptörü kullanması nedeniyle, kortikosteroidlerin metabolik etkileri antiinflamatuar etkilerinden ayrılamaz; bu nedenle kortikosteroidler reçete edildiğinde yan etkilerini azaltıcı önlemler alınmalıdır. Doğal olarak, tedavi dozu ve süresi arttıkça yan etki görülme riski de belirgin şekilde artacaktır ve hastalığı kontrol edebilecek en düşük dozun verilmesi gereklidir. Sistemik kortikosteroid tedavisi almakta olan hastaların kemik mineral yoğunluğu üzerine olan etkilerinin farkında olmaları ve düzenli kalsiyum artı D vitamini yerine koyma tedavisi almaları önerilmektedir. Genellikle kemik yoğunluk çalışması her iki yılda bir yapılır. Yağ metabolizmasında değişiklikler olması, katabolik kas etkisi ve iştah değişiklikleri nedeniyle dikkatli beslenme, egzersiz ve kilo yönetimi yapılmalıdır. Buna ek olarak, glukoz toleransına etkisi, erken katarakt oluşumu ve hipofiz-hipotalamik aks supresyonu değerlendirilmeli ve hastalar bunların etkileri hakkında bilgilendirilmelidir.

Şekil 6.5.5. Sinüs cerrahisi durumuna göre polip skoru

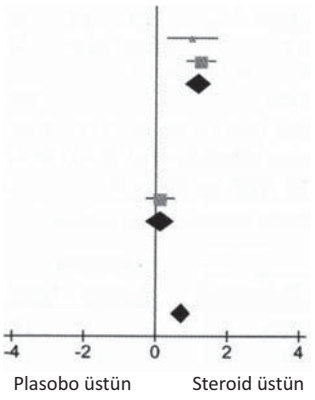
A Cerrahi durumuna göre polip skoru

Çalışma grubu veya altgrup	plasebo Ortalama	SD	Toplam	steroid Ortalama	SD	Toplam	Ağırlık	Std. ortalama fark IV., sabit, %95 GA
1.16.1 Daha önce sinüs cerrahisi yapılmış hastalar								
Dingsor 1985	1,7	1,9	21	0,4	0,9	20	%17,6	0,85 [0,21, 1,49]
Hartwig 1988	1,38	1,39	31	0,5	0,74	32	%27,5	0,78 [0,27, 1,30]
Lund 1998	4	4,44	9	2	4,44	10	%8,7	0,43 [-0,48, 1,34]
Toplam (%95 GA)			**61**			**62**	**%53,9**	**0,75 [0,38, 1,12]**
Heterojenite: Ki^2= 0,58, df= 2 (P= 0,75); I^2= %0								
Toplam etki için test: Z= 3,99 (P<0,0001)								
1.16.2 Sinüs cerrahisi olmayan hastalar								
Johansson 2002	1,8	0,62	48	1,69	0,64	50	%46,1	0,17 [-0,22, 0,57]
Toplam (%95 GA)			**48**			**50**	**%46,1**	**0,17 [-0,22, 0,57]**
Heterojenite: Uygulanabilir değil								
Toplam etki için test: Z= 0,86 (P<0,39)								
Toplam (%95 GA)			**109**			**112**	**%100,0**	**0,48 [0,21, 0,75]**
Heterojenite: Ki^2= 4,93, df= 3 (P= 0,18); I^2= %39								
Toplam etki için test: Z= 3,51 (P<0,0004)								
Altgrup farkları için test: Ki^2= 4,35, df= 1 (P= 0,04), I^2= %77								



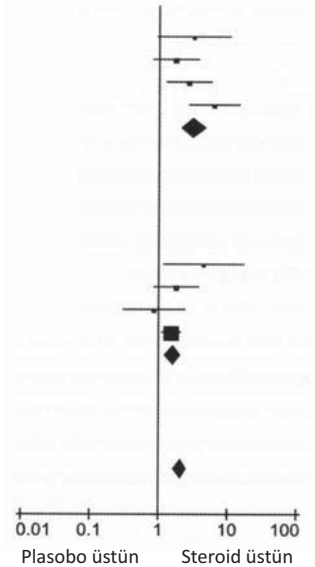
B Sinüs cerrahisi durumuna göre polip skorunda değişim

Çalışma grubu veya altgrup	plasebo Ortalama	SD	Toplam	steroid Ortalama	SD	Toplam	Ağırlık	Std. ortalama fark IV., sabit, %95 GA
1.19.1 Daha önce sinüs cerrahisi yapılmış hastalar								
Mygind 1975	-0,35	1,22	16	-1,5	1,04	19	%14,3	1,00 [0,29, 1,71]
Vlckova 2009	0,23	0,96	55	-0,98	0,96	54	%42,4	1,25 [0,84, 1,66]
Toplam (%95 GA)			**71**			**73**	**%56,6**	**1,19 [0,83, 1,54]**
Heterojenite: Ki^2= 0,37, df= 1 (P= 0,55); I^2= %0								
Toplam etki için test: Z= 6,54 (P<0,00001)								
1.19.2 Sinüs cerrahisi olmayan hastalar								
Jankowski 2001	-0,43	6,94	45	-1,32	6,94	48	%43,4	0,13 [-0,28, 0,53]
Toplam (%95 GA)			**45**			**48**	**%43,4**	**0,13 [-0,28, 0,53]**
Heterojenite: Uygulanabilir değil								
Toplam etki için test: Z= 0,61 (P<0,54)								
Toplam (%95 GA)			**116**			**121**	**%100,0**	**0,73 [0,46, 1,00]**
Heterojenite: Ki^2= 15,13, df= 2 (P= 0,0005); I^2= %87								
Toplam etki için test: Z= 5,32 (P<0,00001)								
Altgrup farkları için test: Ki^2= 14,77, df= 1 (P= 0,0001), I^2= %93,2								



C Sinüs cerrahisi durumuna göre polip boyutunda yanıt verenler

Çalışma grubu veya altgrup	steroid Olaylar	Toplam	plasebo Olaylar	Toplam	Ağırlık	Risk Oranı M-H, sabit, %95 GA
1.21.1 Daha önce sinüs cerrahisi yapılmış hastalar						
Holopainen 1982	8	10	2	8	2,9	3,20 [0,93, 11,05]
Keith 2000	14	52	8	52	10,3	1,75 [0,80, 3,81]
Penttila 2000	19	47	7	47	9,0	2,71 [1,26, 5,84]
Vlckova 2009	31	54	5	55	6,4	6,31 [2,65, 15,02]
Toplam (%95 GA)		**163**		**162**	**28,6**	**3,22 [2,10, 4,93]**
Heterojenite: Ki^2= 4,86, df= 3 (P= 0,18); I^2= %38						
Toplam etki için test: Z= 5,38 (P<0,00001)						
1.21.2 Sinüs cerrahisi olmayan hastalar						
Chalton 1985	9	15	2	15	%2,6	4,50 [1,16, 17,44]
Holmstrom 1999	15	51	8	49	%10,5	1,80 [0,84, 3,86]
Lang 1983	4	14	6	18	%6,8	0,86 [0,30, 2,46]
Stjarne 2006b	63	153	39	145	%51,6	1,53 [1,10, 2,13]
Toplam (%95 GA)		**233**		**227**	**%71,4**	**1,61 [1,22, 2,14]**
Toplam olaylar	91		55			
Heterojenite: Ki^2= 3,76, df= 3 (P= 0,29); I^2= %20						
Toplam etki için test: Z= 3,33 (P<0,0009)						
Toplam (%95 GA)		**396**		**389**	**%100,0**	**2,07 [1,64, 2,62]**
Toplam olaylar	163		77			
Heterojenite: Ki^2= 14,82, df= 7 (P= 0,04); I^2= %53						
Toplam etki için test: Z= 6,12 (P<0,00001)						



Tablo 6.5.3. İNKS'lerin plasebo ile kıyaslandığı tedavi sonuçlarının özeti.

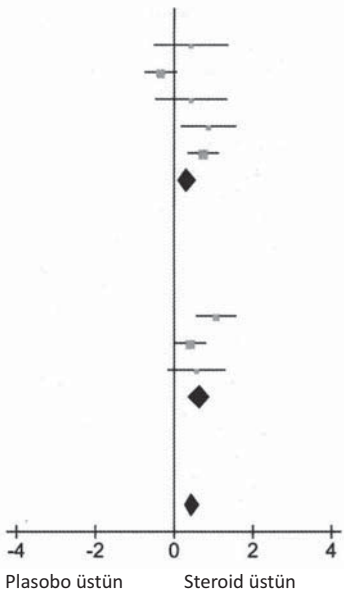
NP'li KRS	İNKS üstün	Etki yok veya plasebo üstün
Sinüs cerrahisi yok	Chalton 1985, Chur 2010, Filiaci 2000, Jankowski 2001, Jankowski 2009, Johansen 1993, Johansson 2002, Lildholdt 1995, Small 2005, Stjarne 2006, Stjarne 2006b (n=11)	Holmstrom 1999, Lang 1983, Mastalerz 1997 (n=3)
Karışık popülasyon	Aukema 2005, Keith 2000, Lund 1998, Mygind 1975, Ruhno1990, Vlckova 2009 (n=6)	Penttila 2000 (n=1)
Daha önce cerrahi	Bross-Soriano 2004, Dingsor 1985, Drettner 1982, Hartwig 1988, Holmberg 1997, Jurkiewicz 2004, Karlsson 1982, Olsson 2010, Passali 2003, Rowe-Jones 2005, Stjarne 2009, Tos 1998 (n=12)	Dijkstra 2004, El Naggar 1995, Ehnhage 2009, Holopainen 1982, Jorissen 2009 (n=5)

Tablo 6.5.4 Damla ile spreyi kıyaslayan çalışma sonuçları.

NP'li KRS	İNKS üstün	Etki yok veya plasebo üstün
Damla	Aukema 2005, Pentilla 2000, Charlton 1985 (n=3)	Olsson 2010, Ehnhage 2009, Keith 2000, Holmstrom 1999 (n=4)
Spreyler	Chur 2010, Jankowski 2009, Stjarne 2009, Vlckova 2009, , Stjarne 2006, Stjarne 2006b, Small 2005, Bross-Soriano 2004, Jurkiewickz 2004, Passiali 2003, Johansson 2002, Jankowksi 2001, Filiaci 2000, Lund 1998, Tos 1998, Holmberg 1997, Mastalerz 1997, Lidlholdt 1995, Johansen 1993, Dingsor 1985, Drettner 1982, Karlsson 1982, Mygind 1975 (n=23)	Jorissen 2009, Rowe-Jones 2005, Dijkstra 2004, Hartwig 1998, Lang 1982, Holopainen 1982 (n=6)

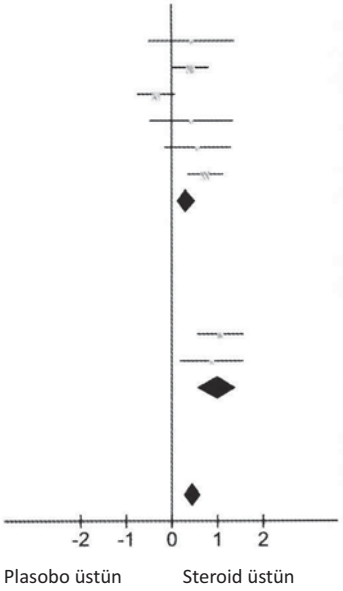
Şekil 6.5.6. NP'siz KRS'de semptomlar için İNKS

Çalışma grubu veya altgrup	plasebo Ortalama	SD	Toplam	steroid Ortalama	SD	Toplam	Ağırlık	Std. ortalama fark IV., sabit, %95 GA
1.45.1 Daha önce cerrahi yapılan hastalar								
Holopainen 1982	-1,71	2,11	8	-3,43	4,74	10	%3,9	0,43 [-0,51, 1,37]
Jorissen 2009	-20,13	12,76	45	-16,13	10,42	46	%20,5	-0,34 [-0,75, 0,07]
Lund 1998	0	4,44	9	-2	4,44	10	%4,2	0,43 [-0,48, 1,34]
Mygind 1975	-0,76	1,09	16	-1,72	1,07	19	%7,2	0,87 [0,17, 1,57]
Vlckova 2009	0,31	1,93	52	-1,11	1,91	54	%22,6	0,73 [0,34, 1,13]
Toplam (%95 GA)			**130**			**139**	**%58,4**	**0,33 [0,09, 0,58]**
Heterojenite: Ki^2= 16,50, df= 4 (P= 0,002); I^2= %76								
Toplam etki için test: Z= 2,65 (P<0,008)								
1.45.2 Daha önce sinüs cerrahisi yapılmayan hastalar								
Filiaci 2000	-0,15	0,95	31	-1,15	0,91	36	%13,2	1,06 [0,55, 1,58]
Johansson 2002	0,84	42,07	48	-11,41	4,32	50	%21,9	0,41 [0,01, 0,81]
Mastalerz 1997	0,59	4,53	15	-1,62	2,86	15	%6,5	0,57 [-0,16, 1,30]
Toplam (%95 GA)			**94**			**101**	**%41,6**	**0,64 [0,35, 0,93]**
Heterojenite: Ki^2= 3,91, df= 2 (P= 0,14); I^2= %49								
Toplam etki için test: Z= 4,34 (P<0,0001)								
Toplam (%95 GA)			**224**			**240**	**%100,0**	**0,46 [0,27, 0,65]**
Heterojenite: Ki^2= 22,99, df= 7 (P= 0,002); I^2= %70								
Toplam etki için test: Z= 4,83 (P<0,00001)								
Altgrup farkları için test: Ki^2= 2,58, df= 1 (P= 0,11), I^2= %61,2								



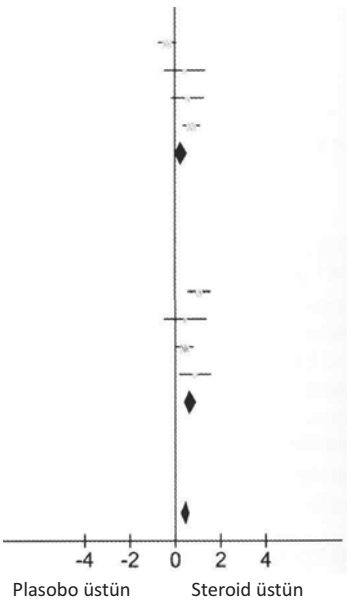
Şekil 6.5.7. NP'siz KRS'de veriliş yoluna göre İNKS

Çalışma grubu veya altgrup	plasebo Ortalama	SD	Toplam	steroid Ortalama	SD	Toplam	Ağırlık	Std. ortalama fark IV., sabit, %95 GA
1.3.1 Nazal sprey								
Holopainen 1982	-1,71	2,11	8	-3,43	4,74	10	%3,9	0,43 [-0,51, 1,37]
Johansson 2002	0,84	42,07	48	-11,41	4,32	50	%21,9	0,41 [0,01, 0,81]
Jorissen 2009	-20,13	12,76	45	-16,13	10,42	46	%20,5	-0,34 [-0,75, 0,07]
Lund 1998	4	4,44	9	2	4,44	10	%4,2	0,43 [-0,48, 1,34]
Mastalerz 1997	0,59	4,53	15	-1,62	2,86	15	%6,5	0,57 [-0,16, 1,30]
Vlckova 2009	0,31	1,93	52	-1,11	1,91	54	%22,6	0,73 [0,34, 1,13]
Toplam (%95 GA)			**177**			**185**	**%79,6**	**0,32 [0,11, 0,53]**
Heterojenite: Ki^2= 14,78, df= 5 (P= 0,01); I^2= %66								
Toplam etki için test: Z= 3,03 (P= 0,002)								
1.3.2 Nazal aerosol/turbuhaler								
Filiaci 2000	-0,15	0,95	31	-1,15	0,91	36	%13,2	1,06 [0,55, 1,58]
Mygind 1975	-0,76	1,09	16	-1,72	1,07	19	%7,2	0,87 [0,17, 1,57]
Toplam (%95 GA)			**47**			**55**	**%20,4**	**1,00 [0,58, 1,41]**
Heterojenite: Ki^2= 0,19, df= 1 (P= 0,66); I^2= %0								
Toplam etki için test: Z= 4,71 (P<0,00001)								
Toplam (%95 GA)			**224**			**240**	**%100,0**	**0,46 [0,27, 0,65]**
Heterojenite: Ki^2= 22,99, df= 7 (P= 0,002); I^2= %70								
Toplam etki için test: Z= 4,83 (P<0,00001)								
Altgrup farkları için test: Ki^2= 8,02, df= 1 (P= 0,005), I^2= %87,5								



Şekil 6.5.8. NP'siz KRS'de modern İNKS için semptomlar

Çalışma grubu veya altgrup	plasebo Ortalama	SD	Toplam	steroid Ortalama	SD	Toplam	Ağırlık	Std. ortalama fark IV., sabit, %95 GA
1.47.1 Modern kortikosteroid								
Jorissen 2009	-20,13	12,76	45	-16,13	10,42	46	%20,5	-0,34 [-0,75, 0,07]
Lund 1998	0	4,44	9	-2	4,44	10	%4,2	0,43 [-0,48, 1,34]
Mastalerz 1997	0,59	4,53	15	-1,62	2,86	15	%6,5	0,57 [-0,16, 1,30]
Vlckova 2009	0,31	1,93	52	-1,11	1,91	54	%22,6	0,73 [0,34, 1,13]
Toplam (%95 GA)			**121**			**125**	**%53,8**	**0,28 [0,03, 0,54]**
Heterojenite: Ki^2= 14,44, df= 3 (P= 0,002); I^2= %79								
Toplam etki için test: Z= 2,16 (P= 0,03)								
1.47.2 İlk kuşak kortikosteroid								
Filiaci 2000	-0,15	0,95	31	-1,15	0,91	36	%13,2	1,06 [0,55, 1,58]
Holopainen 1982	-1,71	2,11	8	-3,43	4,74	10	%3,9	0,43 [-0,51, 1,37]
Johansson 2002	0,84	42,07	48	-11,41	4,32	50	%21,9	0,41 [0,01, 0,81]
Mygind 1975	-0,76	1,09	16	-1,72	1,07	19	%7,2	0,87 [0,17, 1,57]
Toplam (%95 GA)			**103**			**115**	**%46,2**	**0,67 [0,39, 0,95]**
Heterojenite: Ki^2= 4,43, df= 3 (P= 0,22); I^2= %32								
Toplam etki için test: Z= 4,77 (P<0,00001)								
Toplam (%95 GA)			**224**			**240**	**%100,0**	**0,46 [0,27, 0,65]**
Heterojenite: Ki^2= 22,99, df= 7 (P= 0,002); I^2= %70								
Toplam etki için test: Z= 4,83 (P<0,00001)								
Altgrup farkları için test: Ki^2= 4,12, df= 1 (P= 0,04), I^2= %75,7								



Tablo 6.5.5. Çalışmaya alınan NP'li KRS çalışmalarında İNKS'ye bağlı yan etki bildirimleri.

Çalışma	Steroid grubu n (%)	Plasebo grubu n (%)	Bildirilen olay açıklaması	Yorum
Chur 2010 (1822)				Tüm gruplarda 24 saatlik idrarda serbest kortizol düzeyinde fark yok.
Ehnhage 2009 (1426)	22(73)	18(47)		%70 hafif, %23 orta, %7 ciddi
Jankowski 2009 (1799)				Tüm gruplarda yan etki sıklığı benzer.
Jorissen 2009 (1674)	10(63)	16(62)	Baş ağrısı, sinüzit, soğuk algınlığı	Nadir ciddi olay
Stjarne 2009 (1812)	11(14)	9(11)	Epistaksis, dispepsi, tıkanıklık, baş ağrısı, hapşırma, bulantı, burun konjesyonu, rinore, cilt irritasyonu	Yan etkilerin çoğunluğu hafif veya orta
Vlckova 2009 (1814)	13(24)	11(20)	Epistaksis	Ciddi yan etki yok. Sabah kortizolü değişmemiş.
Stjarne 2006 (1816)	54(53)	54(51)	Solunum yolu enfeksiyonu, baş ağrısı, epistaksis	Yan etkilerin çoğunluğu hafif veya orta.
Stjarne 2006b (1811)	93(61)	68(47)	Epistaksis	Yan etkilerin çoğunluğu hafif veya orta. Tüm epistaksisler hafif.
Small 2005 (1810)	56(49)	64(55)	Epistaksis, baş ağrısı	Yan etkilerin çoğunluğu hafif veya orta ve çalışma tedavisi ile ilgisiz.
Djikstra 2004 (1668)				Steroid grubunda epistaksis insidansı daha yüksek değil.
Jankowski 2001 (1804)	16(33)	5(11)	Kanlı burun akıntısı, baş ağrısı, bronkospazm	Olayların çoğunluğu hafif veya orta.
Filiaci 2000 (1794)			Viral enfeksiyon, karın ağrısı, bronşit, solunum yolu enfeksiyonu	%80'i hafif-orta.
Keith 2000 (1802)	12(23)	9(17)	Baş ağrısı, epistaksis, viral solunum yolu enfeksiyonu	Ciddi olay yok. Gruplar arasında serum kortizol seviyeleri açısından fark yok.
Penttila 2000 (1808)	21(45)	27(57)	Solunum yolu enfeksiyonu, epistaksis	Ciddi olay yok. Olay insidansları bakımından gruplar arası fark yok.
Holmstrom 1999 (1797)	14(14)	18(18)	Epistaksis, boğaz irritasyonu, burun kuruluğu	Sabah serum kortizol seviyesinde değişim yok ve tüm tedavi grupları arasında toplam ters olay insidansı açısından fark yok.
Lund 1998 (1796)	7(70)	3(33)	Astım, solunum yolu enfeksiyonu, epistaksis	Ciddi olay yok
Tos 1998 (1813)			Solunum yolu enfeksiyonu, nazal mukozal kan, rinit, bronkospazm, baş ağrısı	Ciddi olay yok
Lildholdt 1995 (1804)			Baş ağrısı, kuruluk	Ciddi olay yok
Johansen 1993 (1800)			Kuru burun, epistaksis, baş ağrısı	Tedavi grupları arasında fark yok.
Ruhno 1990 (1809)	6(33.3)	5(27.8)	Epistaksis, baş ağrısı, sersemlik	Ciddi olay yok
Hartwig 1988 (1795)	9(25)	1(3)	Burun kanaması, nazal irritasyon	
Dingsor 1985 (1792)	6(30)	10(48)	Kaşıntı, boğaz kuruluğu, hapşırma, kan izleri, bulantı	Hiçbir hastada anormal plazma kortizol düzeyi yok.
Drettner 1982 (1793)	4(36)	7(64)	Nazla irritasyon, kanla boyalı mukus, burunda kabuk, göz irritasyonu, katarakt, farinks irritasyonu	
Holopainen 1982 (1798)			Geçici nazal batma ve hafif boğaz irritasyonu.	Her iki grupta sabah ortalama kortizol düzeyi bakımından tedavi öncesinde ve 4 ay sonrası arasında fark yok.
Mygind 1975 (1172)	8(44)	0(0)	Nazal enfeksiyon	

Tablo 6.5.6. NP'li KRS tedavisinde sistemik kortikosteroid kullanılan çalışmaların özellikleri.

Çalışma	Çalışma tipi	Katılanlar (tanı ölçütü)	Katılan sayısı	Yaş (ortalama)	Steroid tipi	Steroid dozu	Sinüs cerrahisi durumu	Steroid uygulama yöntemi	Tedavi süresi (hafta)	Kıyaslama
Vaidyanathan 2011 (1844)	RKÇ	NP'li KRS (orta-büyük)	58	49/52	Prednizolon	25 mg günlük	Aktifte %23 ve plasebo da %30	Oral	2	Plasebo
Rupa 2010 (2066)	RKÇ	AFS	24	32/35	Prednizolon	6 hafta boyunca 50 mg günlük sonra 6 haftada azaltma	%100 cerrahi öncesi	Oral	12	Plasebo
Van Zele 2010 (928)	RKÇ	NP'li KRS, cerrahi sonrası nüks etmiş veya masif polipler (endoskopi)	47	53.2	Metilprednizolon	5 gün boyunca 32 mg sonraki 5 gün boyunca 16 mg ve 10 gün 8 mg	Verilmemiş	Oral	20/7	1. Antibiyotik grubu, 2. Plasebo grubu
Martinez-Anton 2008/ Benitez 2006 (1843, 1169)	RKÇ	NP'li KRS, orta-büyük boyutta (endoskopi ve BT ile)	32	54.2	Prednizon	4 gün boyunca günlük 30 mg, sonra 2 günde bir 5 mg azaltılarak	Cerrahi yok	Oral	2	Tedavi yok
Alobid 2006 (2067)	RKÇ	NP'li KRS, (endoskopi ve BT)	78	50	Prednizon	4 gün boyunca günlük 30 mg sonra 2 günde bir 5 mg azaltılarak	Hastaların %15,4'ünde geçirilmiş sinüs cerrahisi	Oral	10/7	Tedavi yok
Hissaria 2006 (2068)	RKÇ	NP'li KRS, (endoskopi)	41	48.5	Prednizon	50 mg günlük	Hastaların %51,2'sinde daha önce geçirilmiş sinüs cerrahisi	Oral	2	Plasebo

Tablo 6.5.7. NP'li KRS tedavisinde oral kortikosteroid kullanılan çalışmaların sonuçlarının özeti.

Çalışma	Steroid tipi	Steroid dozu	Steroid uygulama yöntemi	Kıyaslama	Hasta beyanına göre tedavi sonuç değerleri (PROM) (skorlama sistemi ve ölçü)	PROM sonuçları özeti	Endoskopik sonuçlar (skorlama sistemi ve ölçü)	Endoskopik sonuçların özeti
Vaidyanathan 2011 [1844]	Prednizolon	2 hafta, 25 mg günlük	Oral	Plasebo	Total nazal semptom skoru (VAS) ve mRQLQ	Steroid üstün, ortalama fark 0,15 (0,02-0,04) p=0,001	Polip skoru (0-6)	Ortalama fark steroid lehine 1,8 (–2,4'ten – 1.2'ye) p<0,001
Rupa 2010 [2066]	Prednizolon	6 hafta günde 50 mg 6 haftada azaltılma	Oral	Plasebo (tüm hastalara İNKS)	Semptom skoru (8 soru)	Steroid grubunda semptomlarda tam düzelme (p<0,0001)	Kupferberg skoru	Steroid grubunda tam düzelme (p<0,0001)
Van Zele 2010 [928]	Metilprednizolon	5 gün 32 mg günde, izleyen 5 gün 16 mg günde ve 10 gün için 8 mg günde	Oral	Plasebo (ek olarak doksisiklin kolu)	Semptom skoru (4 semptom)	Tüm semptomlarda 4. haftada düzelme, 12. haftada bütün semptomlar için fark yok	Polip skoru (0-4)	8. haftaya kadar düzelme, 12. haftada fark yok
Martinez-Anton 2008/Benitez 2006 [1843, 1169]	Prednizon	4 gün boyunca günde 30 mg, her iki günde bir 5 mg azaltma (2 hafta)	Oral	Tedavi yok	Semptom skoru (2 semptom; 0-3)	Steroid plaseboya üstün (p<0,01)	Yok	Yok
Alobid 2006 [2067]	Prednizon	4 gün boyunca günde 30 mg, her iki günde 5 mg azaltma	Oral	Tedavi yok	1. Semptom skoru (2 semptom;0-3), 2. Yaşam kalitesi (SF-36)	1. Steroid üstün (p<0,05) 2. Steroid üstün (p<0,05)	Polip skoru (0-3)	Steroid üstün (p<0,05)
Hissaria 2006 [2068]	Prednizon	Günde 50 mg	Oral	Plasebo	1. Semptom skoru (RSOM-31; 6 nazal semptom;1-5), 2. Yaşam kalitesi (total RSOM-31; 31 semptom;1-5)	1. Steroid üstün (p<0,005) 2. Steroid üstün (p<0,05)	Polip skoru (polip boyutunda küçülme yüzdesi): 1 endoskopi & 2.MRG	1. Steroid üstün (p<0,005) 2. Steroid üstün (p<0,05)

Açıklama	Kanıt seviyesi	Öneri düzeyi
Lokal		
İNKS'ler NP'li KRS hastalarında semptomları ve hasta ifadesine dayalı sonuçları iyileştirir	A	1a
Cerrahi sonrası İNKS'ler daha büyük etkiye neden olurlar	A	1a
NP'li KRS hastalarında İNKS kullanımı burun solunumunda objektif düzelmeye neden olur	A	1a
İNKS sadece minör yan etkilere yol açar	B	2b
Modern İNKS'ler (potansiyel olarak daha düşük yan etkileri olmasına rağmen) ilk nesil İNKS'ler ile kıyaslandığında daha iyi klinik etkiye sahip değildir	A	1a
Sistemik		
Sistemik kortikosteroidler NP'li KRS tedavisinde yararlıdır, ancak etkileri tedavi sonrası belli bir süre devam eder	A	1a

6.5.4. Kanıta dayalı öneriler

NP'li KRS tedavisinde hem İNKS hem de sistemik kortikosteroidlerin etkili olduğuna dair yeterli kanıt bulunmaktadır. Ancak, NP'li KRS ve bu durumun kronikliği (tedavinin yetersizliğinden daha çok doğal seyri nedeniyle) hakkında bilgilerin artması ve pek çok tedavinin astımdaki lokal kortikosteroid tedavisine benzer bir gelişim göstermesi gerekmektedir. Dolayısıyla steroidin kısa süreli yararlarının, olası uzun dönem yan etkileri ile dengelenmesi gerekmektedir. Lokal tedaviler etkili görünmektedir, ancak İNKS'lerin etkin biçimde sinüslere dağılımının sağlanması tedavi yanıtını büyük ölçüde etkileyebilir.

6.6. NP'li KRS'nin antibiyotiklerle tedavisi

NP'li KRS tedavisinde 3 haftalık sistemik doksisiklin tedavisi plasebo ile kıyaslandığında diğer semptomları değil, polip boyutunu ve postnazal akıntıyı azaltmaktadır

6.6.1. NP'li KRS'de kısa süreli antibiyotik tedavisi

İki yeni plasebo-kontrollü çalışma bulunmaktadır. NP'li KRS gelişiminde endotoksin üreten stafilokokların düzenleyici etkisinin olduğunu belirten teori ilgi çekmiştir. Van Zele ve ark. tarafından yürütülen plasebo- kontrollü çalışmada, 3 haftalık metilprednizolon (1 hafta 32 mg, 1 hafta 16 mg ve sonunda 1 hafta 8 mg) ile doksisiklinin (ilk gün 200 mg daha sonra 100 mg) 20 günlük uygulaması plasebo ile karşılaştırılmıştır.

Bir diğer plasebo-kontrollü çalışma, Schalek ve ark [1845] tarafından yapılmıştır, enteretoksin üreten S. aureus suşlarının pozitif olduğu 23 FESC hastası 3 haftalık oral anti-stafilokokal antibiyotikler (kinolon, amoksisilin/klavulanat veya ko-trimoksazol) veya plasebo alması için randomize edilmiştir. Her iki grup cerrahi öncesinde, 3 ve 6. ayda endoskopik polip skoru ve SNOT-22 ile değerlendirilmiştir. Antibiyotik kullanan grupta çok az derecede daha iyi yanıtlar alınmakla beraber, anlamlı değere ulaşmamıştır. İnflamatuar belirteçler kanda ve nazal salgılarda incelenmiş, polip boyutu ölçülmüş ve semptomlar kayıt edilmiştir. Metilprednizolon polip boyutu ve semptomlar üzerine kısa ama dramatik bir etki göstermiştir. Çalışmanın devam ettiği 12 hafta boyunca doksisiklin, plaseboya kıyasla polip boyutunda anlamlı ancak küçük bir etkiye sahiptir. Doksisiklin postnazal akıntı üzerine anlamlı etki göstermiş, diğer yakınmalarda değişikliğe yol açmamıştır. Nazal salgıların incelenmesi, doksisiklinin metallomatriks protein-9 (MMP-9) ile beraber miyeloperoksidaz (MPO) ve eozinofilik katyonik proteini (ECP) azalttığını ortaya koymaktadır. Ancak QOL ölçümleri bulunmamaktadır ve bu çalışma grubunda doksisiklinin QOL üzerine bir etkisinin olup olmadığı anlaşılamamaktadır [928].

Tablo 6.6.1. NP'li KRS tedavisinde kısa dönem antibiyotik kullanan plasebo kontrollü RKÇ'ler.

Çalışma	İlaç	N	Zaman/ doz	Semptom etkisi	Kanıt düzeyi
Schalek 2009 [1845]	Plasebo kontrollü anti-stafilokokal antibiyotik	23	3 hafta	3 ve 6 ayda anlamlı olmayan etki, endoskopi, SNOT-22	1b (-)
Van Zele 2010 [928]	Plasebo kontrollü doksi-siklin	47	3 hafta/ 100 mg gün	Polip boyutunda ve postnazal akıntıda azalma, postinfla-matuar belirteçlerde azalma	Ib

1b(-): Negatif tedavi sonuçlu Ib çalışma.

Sonuç

Bir RKÇ, 3 hafta doksisiklin kullanımının plasebo ile karşılaştırıldığında, polip boyutu ve postnazal akıntı üzerine küçük bir etkisinin olduğunu, ancak diğer semptomlar üzerine bir etkisinin olmadığını göstermektedir. Örneklem sayısının az olduğu ikinci bir çalışma ise, etkiye doğru bir eğilim göstermektedir. (Kanıt düzeyi 1b) (Öneri C).

6.6.2. NP'li KRS'de uzun süreli antibiyotik tedavisi

Çalışma gruplarının uygun şekilde polipli ve polipsiz olarak tanımladığı çok az çalışma bulunmaktadır. Ancak polip boyutu üzerine etkiyi vurgulayan en az 3 açık çalışmaya rastlamak mümkündür.

Kontrol grubu olmayan bir çalışmada, KRS ve nazal polibi olan 20 hasta, 3 ay boyunca, günde 400 mg klaritromisin ile tedavi edilmiştir. Poliplerin boyutunun küçüldüğü grupta, IL-8 düzeyi azalmış ve poliplerin herhangi bir değişiklik göstermediği gruba kıyasla, makrolid tedavisinden önce anlamlı derecede daha yüksek değerlerde bulunmuştur [1846]. Bir başka kontrollü olmayan çalışmada, 40 hasta, tek başına 150 mg roksitromisin veya bir antihistaminik (azelastin) ile kombine edilerek 8 hafta boyunca tedavi edilmiştir. Küçük polipler ufalma eğiliminde olmuş ve bu eğilim hastaların yaklaşık yarısında gözlenmiştir [1702]. Açık, n=12 olan küçük bir çalışmada, 150 mg roksitromisin 150 mg x1 kullanılmış, IL-8 düzeyinde azalma ve BT'de havalanmada iyileşme gözlenmiştir [1704].

Sonuç

Az sayıda açık çalışmada, hasta semptomları ve polip boyutu üzerine bir miktar etki gözlenmiştir. Orta derecede görünen bu etki sistemik steroidlerden daha uzun sürebilir, ancak QOL ölçütleri bulunmamaktadır ve hastalar için klinik yarar

bugüne kadar tam olarak araştırılmamıştır. Bu tedavi seçeneğinin değerlendirilmesi için daha ileri çalışmalar gerekmektedir (Kanıt düzeyi III. Önerinin gücü C).

6.6.3. NP'li KRS'de topikal antibiyotik tedavisi

NP'li KRS tedavisinde topikal antibiyotik kullanımına ilişkin bir veri bulunmamaktadır.

6.6.4. KRS'de antibiyotik tedavisinin yan etkileri

6.6.4.1. Bakteriyel direnç üzerine etkisi

Uzun dönem antibakteriyel tedavinin bir sonucu, özellikle minimum inhibitör konsantrasyonlara ulaşmayan düşük dozlu tedaviler kullanıldığında dirençli bakteriyel suşların ortaya çıkmasıdır. Birinci basamaktan elde edilen verilere göre grup A streptokok tonsillitinde artan makrolid reçeteleri sonucunda artan direnç, tehlikeli düzeylere ulaşmıştır [1714, 1715]. Öte yandan üçüncü basamakta veriler yüzeyseldir. Videler ve ark., azitromisini 12 hafta boyunca kullanmışlar, tedaviden önce makrolid direnci 50 kültürden 3'ünde varken, tedavi sonrasında 43 kültürden 4'ünde dirençli suşlar saptamışlardır [1709]. Azitromisin ile tedavi edilen kistik fibrozis (KF)'li hastalarda son derece patojen olan Mycobacterium abscessus'un artan insidansı endişe vericidir. Bu etki olasılıkla azitromisinin otofajik ve fagozomal degredasyonu önleyici etkisine bağlıdır [1716-1717]. Bu durum KRS hastalarında bildirilmemiştir.

6.6.4.2. Diğer yan etkiler

Antibiyotiklerin iyi bilinen yan etkileri şunlardır: gastrointestinal rahatsızlık, cilt döküntüsü, geçici karaciğer enzim yükselmesi. Videler ve ark., 78 hastayı içeren çalışmalarında, azitroprim grubunda 1 kas ağrısı ve klaritromisin ile tedavi edilen 2 hastada hafif cilt döküntüsü bulmuş, trimetoprim-sülfametoksazol grubunda da hiç yan etki saptamamışlardır. Yirmi günlük doksisiklin tedavisinin metilprednizolon ve plasebo ile karşılaştırıldığı çalışmada, gruplar arasında yan etki açısından fark bildirilmemiştir. Ancak nadir yan etkiler, küçük klinik çalışmalardan daha çok ulusal yan etki kayıtlarında toplanır. Makrolid tedavisine bağlı işitme kaybı çok nadir bir yan etkidir, ancak KOAH'lılar üzerinde yapılan yeni, geniş bir çalışmada bildirilmiştir [1696].

6.6.4.3. KRS'de antibiyotik tedavisinin yan etkileri hakkında sonuç

İster azitromisin veya klaritromisin veya roksitromisin olsun, uzun dönem antibiyotik kullanımının güvenilirliğinin KRS'li hastalarda farkına varılmıştır, bu daha çok KF'deki ispatlanmış uzun dönem kullanımından dolayı kabul görmüştür. Doksisiklinin akne ve rosasea uzun dönem tedavisinde kullanımına ilişkin uzun süreli deneyim bulunmaktadır. Trimetoprim-sülfametoksazol uzun zamandan beri enfeksiyona yatkınlık gösteren pediatrik ve yetişkin hastalarda immün yetmezlik ve idrar yolu enfeksiyonları için kullanılmıştır. KRS dışındaki tedavi alanlarından elde edilen deneyimlere göre, belirtilen antibiyotiklerle uzun süreli tedavi, göreceli olarak güvenlidir. Ancak makrolidlerin, dikumarol, antiepileptik ilaçlar, terfenadin, metotreksat ve antidepresanlar gibi diğer ilaçlarla etkileşimi, akılda bulundurulmalıdır. Dirençli bakteri suşlarının gelişimini gözlemlemek amacıyla, 3 ayda bir nazal sürüntü kültürleri alınması önerilir.

6.7. NP'li KRS'de diğer medikal tedavi

6.7.1. Özet

Güncel veriler, NP'li KRS tedavisinde anti-IgE, anti-IL-5, non allerjik hastalar için antihistaminikler, antimikotikler, immünsüpresanlar, furosemid, lökotrien antagonistleri, aspirin desensitizasyonu, kapsaisin ve bazı diğer medikal tedaviler hakkında öneri oluşturmak için yetersizdir.

6.7.2. Giriş

EP^{3}OS 2007 basımında [8], polipli veya polipsiz KRS ve akut rinosinüzit tedavisinde antibiyotik ve steroid dışı tedavi seçenekleri ayrı bir bölümde tartışılmıştır. Etiyolojideki ve patofizyolojideki ve aynı zamanda tedavi prensiplerindeki farklılıklar nedeniyle yazarlar, yetişkin polipli ve polipsiz KRS tedavisini ayrı bölümlerde ele almaya karar vermişlerdir. Bu analize kabul edilecek çalışmalar için daha katı kısıtlamalar kullanılmış, sadece RKÇ'ler ve 2007 sonrası yayımlanan çalışmalara odaklanılmıştır. Bunun sonucu olarak daha önceki EPOS'ta yer alan çalışmaların tamamına yer verilmemiştir. Anti-IgE ve anti-IL-5 antikorları hakkındaki yayınların analizi de dâhil edilmiştir. Bunun ötesinde, yer alan yayınlar için daha derin analizler gerçekleştirilmiştir. Antihistaminikler hakkındaki bölüm gözden geçirilmiştir. Topikal amfoterisin B hakkındaki bölüm, yeni, kapsamlı Cochrane analizi nedeniyle değiştirilmiştir. En az iki çalışma bulunması durumunda, oluşturulan tablolar RKÇ'ler ile sınırlandırılmıştır. Bir sütun eklenerek, hastaların önceden cerrahi geçirip geçirmediği bilgisi verilmiştir. Her bir madde grubu için en ilgili yan etkiler ve öneri dereceleri belirtilmiştir.

6.7.3. Anti-IgE

Bazı çalışmalarda, polipli KRS hastalarında total IgE düzeyi; nazal salgılarda, nazal polip homogenizatlarında ve kan serumunda kontrol ile kıyaslandığında daha yüksek bulunmuştur. Serum ve doku IgE düzeylerini düşüren omalizumab(R), selektif olarak insan IgE'sine bağlanan rekombinan DNA ürünü, insan özellikleri verilmiş IgG1k monoklonal antikorudur. Omalizumab(R)'nin orta-şiddetli allerjik astım hastalarının tedavisinde kullanımı onay almıştır. Gözleme dayalı iki çalışma [1847,1848], 8 hasta ile 1 pilot çalışma [1849] ve 1 olgu serisi [1850] NP'li KRS hastalarında omalizumab(R) kullanımının yararlı etkilerini göstermiştir. Pinto ve ark., sinüs cerrahisi dâhil olmak üzere standart tedaviye dirençli 14 (12/14 nazal polipli) hastada randomize,

çift-kör, plasebo-kontrollü bir çalışma yürütmüşlerdir [963]. Tedavi öncesi serum total IgE düzeylerinin 30-700 IU/mL olması, çalışmaya alınma için gerekli görülmüştür. Tüm hastalara, diğer medikal tedavilerin üzerine 6 ay boyunca 4 haftada bir omalizumab(R) her bir serum IgE/mL IU için 0,016 mg/kg subkütan enjeksiyonu veya plasebo uygulanmıştır. Ana sonuç ölçütü koronal BT kesitlerinde tedavi öncesi ve sonrasındaki sinüs opasifikasyon derecesidir. Omalizumab(R) tedavisi alan hastaların sinüs opasifikasyon değişimi %11,9 iken, bu oran plaseboda %5,9 bulunmuştur (p<0,391). SNOT-20 skorları, olfaktör test skorları, endoskopi skorları, nazal lavajda eozinofiller ve TNIA değerleri gibi çeşitli ikincil sonuç ölçütlerinde anlamlı değişim gözlenmemiştir. Bu çalışma, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA)'nin omalizumaba bağlı anafilaktik yan etki uyarıları üzerine çalışmaya dâhil edilme sorunları nedeniyle zayıf kalmıştır. Omalizumab yaklaşık her 1000 hastadan birinde anafilaksiye yol açmaktadır [1851]. Omalizumab kardiyovasküler olaylar, trombositopeni veya kanser riskini arttırabilmektedir [1852]. Güncel verilere dayanılarak, NP'li KRS'nin tedavisinde omalizumab önerilmemektedir (Öneri düzeyi: C). Büyük ölçüde daha önce cerrahi geçiren hastaların verilerinden yararlanılmıştır.

6.7.4. Anti-IL-5

IL-5, eozinofil büyümesi, olgunlaşması ve aktivasyonu için anahtar etkinleştiricidir. NP'li hastaların polip homogenizatlarında, nazal salgılarında ve kan serum örneklerinde yüksek seviyelerde IL-5 saptanmıştır. Mepolizumab (Glaxo Smith Kline) ve reslizumab (Schering Plough), kan ve dokularda eozinofil sayısını azaltan insani özellikler verilmiş anti-IL-5 antikorudur [1853, 1854]. Her iki antikorun Faz II ve III çalışmaları devam etmektedir. Hipereozinofilik sendromunun kısıtlı bir popülasyonda mepolizumab ile tedavisi, 2004 yılında (EU/3/04/213) Avrupa Komisyonu tarafından desteklenmiştir. NP'li KRS hastalarında anti-IL-5 antikor tedavisi ile ilgili iki çalışma saptanmıştır.

Çift-kör, plasebo-kontrollü, randomize, iki-merkezli Faz I/II çalışmada, bilateral nazal polipli 24 hasta, tek doz intravenöz (iv) infüzyonla reslizumab 3 mg/kg veya 1 mg/kg veya plasebo için randomize edilmiştir (yani her tedavi kolu için 8 hasta). Enjeksiyon sonrası gözlem dönemi 36 haftadır. Tedavi grupları arasında yan etki açısından belirgin fark saptanmamıştır. Farmakokinetik veri ve çalışmadan çıkma hakkında detaylı bulgu sağlanmamıştır. Primer sonuç ölçütü olarak her bir burun deliği için tekrarlanan değerlendirmelerdeki endoskopik polip skorları kullanılmıştır. Sekonder sonuç ölçütleri olarak tepe nazal inspiratuar hava akımı ve nazal semptom skorları kullanılmıştır. Hiçbir aşamada tedavi ve plasebo grupları arasında semptom skorları veya tepe inspiratuar nazal hava akımı değerleri arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Başlangıç verileri ile kıyaslandığında 1 mg/kg doz uygulanan grupta 12. haftadaki polip skor değerleri belirgin olarak azalmış, ancak kontrol grubunun değerlerine göre azalmamıştır. Doz-yanıt ilişkisi gözlenmemiştir. Her iki aktif grupta kan eozinofil sayısı belirgin şekilde azalmış, enjeksiyonu izleyen 8-19 haftalık dönemde rebound eozinofiliyi düşündürecek şekilde keskin bir artış göstermiştir. Nazal salgılarında IL-5 düzeyleri > 40 pg/mL olan hastalar, anti-IL-5 ile tedavi edildiğinde 8 basamaklı polip skorlama sisteminde, en az 1 polip skoru kadar azalma göstermişlerdir [931].

Daha ileri, randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü çalışmada, NP'li KRS hastaları, 750 mg mepolizumabın 2 tek doz iv uygulamasını (28 gün aralıklı) (20 denek) veya plasebo (10 denek) almışlardır. Enjeksiyon sonrası gözlem süresi 48 haftaydı. Birincil sonlanım noktası, ilk enjeksiyondan 8 hafta sonra (ikinci enjeksiyondan 4 hafta sonra) 8 basamaklı endoskopik polip skorunda azalma saptanmasıydı. İkincil sonuç ölçütleri ise BT'deki sinüs opasifikasyonu, TNIA ve semptom skorları idi. Eksik olan verilerin tamamlanması için son gözlem verileri kullanılmıştır. Yan etkilerin sayı ve şiddeti tedavi grupları arasında fark göstermemiştir. Tedavi grubunda polip skorları 1,30 ±1,72 (SD) skor puanı iyileşirken, kontrol grubunda değişmemiştir (0,00 ± 0,94), bunun sonucunda tedavi farkı 1,30±1,51 skor puanı olmuştur (p=0,028, Mann-Whitney U testi). Ayrıca, tedavi kolunda daha düşük sinüs opasifikasyonu gözlenmiştir [932].

Bu klinik denemelerin sonuçları, seçilmiş NP'li KRS hastalarında anti-IL-5 antikorlarının tedavide bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Astım hastalarındaki yeni reslizumab çalışmasında, nazofarenjit, halsizlik ve farengolarengeal ağrı sık rastlanılan yan etkilerdir [1855]. Daha önce cerrahi geçirmemiş hastalara ait veri bulunmamaktadır.

6.7.5. Antihistaminikler

NP'li KRS hastalarında antihistaminiklerle ilgili bir adet randomize, plasebo-kontrollü çalışma bulunmuştur. Rezidüel veya rekürren nazal polipleri olan cerrahi geçirmiş 45 hasta, 3 ay boyunca günde iki defa setrizin 20 mg (n=23) veya plasebo (n=22) tedavisi almıştır. Eş zamanlı ilaç olarak astım tedavisi için günde 800 µg inhale steroid kullanımına izin verilmiştir. Endoskopik polip boyutu, izlem ziyaretlerinde nazal semptomlar ve günlük nazal semptom kayıtları, sonuç ölçütleri olarak kullanılmıştır. Çalışmanın primer sonlanım noktası tanımlanmamış ve güç analizleri sağlanmamıştır. Her bir grupta 18 hasta belirlendiği şekilde çalışmayı tamamlamış ve IT analiz uygulanmıştır. Kayıp verilerin nasıl ele alındığı belirtilmemiştir. Yan etkiler tedavi kolları arasında eşit olarak dağılım göstermiştir. Çalışma süresi boyunca polip sayısı ve boyutları aynı kalmıştır. İzlem ziyaretlerinde semptom skorları tedavi kolları arasında anlamlı bir fark göstermemiştir. Günlük nazal semptom kayıtlarında, nazal hipersekresyon (1-4, 5-8 ve 9-12 haftalar

arasında), hapşırma (1-4 ve 5-8 haftalar arasında) ve burun tıkanıklığı (9-12 haftalar arasında) için semptom skorları <=1 olan daha az sayıda gün gözlemlenmiştir. Ancak, günlük kayıtlarda nazal hipersekresyon ve hapşırma için >1 olan gün sayısı tüm çalışma grubunda nadirdi. Çoklu test için uyarlama bildirilmemiştir [1856]. Setirizin, güvenli bir antihistaminiktir. Yan etkileri sersemlik, ağız kuruluğu ve yorgunluktur. Güncel verilere göre setirizinin, NP'li KRS tedavisinde kullanılması önerilmemektedir (Öneri derecesi: D) Eş zamanlı nazal allerjisi olan hastalarda antihistaminikler kullanılabilir (Öneri derecesi: C). Daha önce cerrahi geçirmemiş hastalara ait veri bulunmamaktadır.

6.7.6. Antimikotikler

Eozinofilik rinosinüzit, invaziv olmayan, sıklıkla nazal poliplerin eşlik ettiği kronik eozinofilik sinüs inflamasyonudur. Bnet ve Kuhn [721] tarafından eozinofilik mukus olarak tanımlanan eozinofil yıkım ürünleri içeren koyu sinüs sekresyonları, bu hastalık için karakteristiktir. Eğer histolojik olarak, fungal kültür veya moleküler yöntemlerle fungal yapılar tespit edilirse, eozinofilik fungal rinosinüzit terimi daha uygun olacaktır. Eozinofilik fungal rinosinüzit, daha ileri olarak, eğer sinüs içinde bulunan fungal yapılara karşı oluşmuş IgE aracılı allerji için yapılan tanısal test pozitif ise, allerjik fungal rinosinüzit (AFRS) olarak adlandırılmaktadır. Bu, sinüs mukozasında biriken fungal antijenlere karşı oluşan IgE aracılı mukozal hipersensitivite reaksiyonu olarak düşünülmektedir [1857]. Eğer mayalara karşı Tip I allerji testi negatif ise, ancak fungal yapıların bulunduğu eozinofilik mukus varsa, non-allerjik fungal eozinofilik rinosinüzit terimi kullanılmaktadır [2069]. Eozinofilik mukus fungal yapılar olmaksızın da olabilir, o zaman hastalık non-fungal eozinofilik mukus rinosinüziti olarak sınıflandırılmaktadır.

Kronik rinosinüzit olan hemen hemen tüm hastalarda fungal elemanların saptanması ve allerjik mukusun varlığına dayanarak, Ponikau ve ark., KRS'ye genellikle mukozal yüzeyde bulunan fungal elemanlara karşı oluşan disregüle, ancak IgE bağımlı olmayan immün yanıtın sebep olduğunu öne sürmüşlerdir [592, 702]. Bunun sonucunda, mantar yükünün azaltılması tüm KRS alt tiplerinde hastalık şiddetini etkilemelidir. Bu hipotez, fungal hastalığı tedavi etmekten daha çok bu anlayışı kanıtlamaya hizmet eden bir seri araştırmaya yol açmıştır. Bu çalışmalarda, eozinofilik mukus ve/veya mantarın saptanmasına bakılmaksızın, AAO-HNS veya EPOS tanımlamalarına göre KRS hastaları çalışmaya alınmıştır [8, 1205].

6.7.6.1. Topikal amfoterisin B

KRS tedavisinde antifungalleri kullanan çalışmaların çoğunda, amfoterisin B ya nazal sprey ya da nazal irrigasyon olmak üzere, topikal uygulanmıştır. Bu çalışmalara dâhil edilen hastaların çoğunluğu, polipli KRS'den yakınmaktaydı. Ancak bütün çalışmalarda nazal poliplerin varlığı açıkça belirtilmemekteydi. Topikal amfoterisin B çalışmaları EPOS'un son baskısında ayrıntılı olarak tartışılmıştır. O zamandan beri, topikal amfoterisin B tedavisi 2 derleme makalesinde ve 1 Cochrane analizinde gözden geçirilmiştir. Yazarlar, polipli KRS hastalarının tedavisinde topikal amfoterisin B'nin kullanılmasının doğru olmadığı sonucuna ulaşmışlardır [1585, 1858, 1859].

Amfoterisin B'nin oral alımdan sonra sistemik biyoyararlanımı yoktur. Topikal nazal uygulamadan sonra rastlanan yan etkiler, lokal irritasyon ve nadiren hoşa gitmeyen koku hissidir. Güncel verilere dayanarak, polipli KRS tedavisinde topikal amfoterisin B kullanımı önerilmemektedir (Öneri derecesi: A).

Diğer bir antifungal ile nazal tedavi hakkında başka bir çalışma tanımlanmıştır. Kontrollü olmayan bir çalışmada, daha önce allerjik fungal sinüzit tedavisi alan ve klinik semptomları kötüleşen hastalar sistemik steroid ve/veya sistemik itrakonazol yanında, nazal flukonazol sprey kullanmışlardır. Stabil hastalık veya iyileşme, 12/16 hastada gözlemlenmiştir [1860].

6.7.6.2. Sistemik antifungal tedaviler

Fungal rinosinüzit olduğu doğrulanmış hastalara postoperatif sistemik antifungal tedavisi uygulayan 1 kontrollü ve az sayıda kontrolsüz çalışma bulunmaktadır.

Kennedy ve ark., ileriye dönük olarak mantar pozitif ve mantar negatif KRS hastalarında oral terbinafin ile plaseboyu karşılaştırmışlardır. Nazal irrigasyon örneklerinin

Tablo 6.7.1. NP'li KRS tedavisinde anti-IL-5.

Yazar	İlaç	Çalışma tasarımı	Etkin ilaç (n)	Kontrol (n)	Sinüs cerrahisi sonrası hasta sayısı	Etki	Kanıt düzeyi
Gevaert ve ark. 2006 [931]	Reslizumab 1 iv enjeksiyon; 1 mg/kg veya 3 mg/kg	Randomize, çift kör, plasebo kontrollü	16	8	Hepsi	Negatif	2
Gevaert ve ark. 2011 [932]	Mepolizumab 2 iv enjeksiyon, 750 mg	Randomize, çift kör, plasebo kontrollü	20	10	Hepsi	Pozitif	2

1b(-): Negatif tedavi sonuçlu Ib çalışma.

kültürlerinde mantar pozitif saptananlarda bile terbinafin, KRS semptomlarının iyileşmesinde veya radyolojik görünümde gelişme sağlamamıştır [1861].

Seiberling ve ark., maksimal tıbbi ve cerrahi tedaviye yanıt vermeyen AFRS ve non-allerjik eozinofilik fungal rinosinüziti olan 23 hastayı geriye dönük olarak incelemişlerdir. Rekürren hastalığa sahip olgular itrakonazolü günde iki defa 100 mg dozda, 6 ay süre ile kullanmışlardır. Karaciğer yan etkileri nedeniyle 3 hastada tedavi kesilmiş, 4 hastada yanıt alınmamış ve değişik derecelerde semptom iyileşmesi gözlenen 16 hastada oral steroid kullanımının ve endoskopide mantar mukus/poliplerin azaldığı saptanmıştır [1584]. Rains ve Mineck, AFRS olan 139 hastaya yönelik dosya taraması yapmışlar ve hastalık yinelemesi gösteren olgularda yüksek doz itrakonazolün yararını bildirmişlerdir [1862]. Chan ve ark., cerrahi tedaviye, oral kortizona ve nazal amfoterisin B spreyine yanıt vermeyen fungal eozinofilik rinosinüzit olan 32 hastayı, en az 3 ay oral itrakonazol ile tedavi etmişlerdir. Tedaviyi izleyen dönemde 12 hastada endoskopik bulgularda düzelme olmuş, 15 hastada değişiklik olmamış ve beşinde kötüleşme olmuştur. Total serum IgE düzeyleri etkilenmemiştir [1863]. Rupa ve ark., mantar pozitif eozinofilik rinosinüzitli 12 hastayı sinüs cerrahisinden sonra nazal steroid ve 12 hafta boyunca 200 mg/gün itrakonazol ile tedavi etmişlerdir. Bir hasta dışında tüm hastalarda çalışma süresi içinde rekürrens olmuştur [1572].

Uzun dönem itrakonazol tedavisi, bulantı ve halsizlik gibi oldukça fazla yan etkiye yol açmaktadır. Asıl önemli sorun, hastaların %4'ünde görülen serum alanin transferaz seviyelerinin yükselmesi ile ortaya çıkan karaciğer toksisitesidir. Konjestif kalp yetmezliği, itrakonazol tedavisinin nadir bir yan etkisidir. İtrakonazol çok sayıda ilaç ile etkileşmektedir. İlaç etkileşimi konjestif kalp yetmezliği riskini artırabilir.

Güncel verilere dayanarak, polipli KRS tedavisinde sistemik antifungal tedavi önerilmemektedir (Öneri derecesi: A).

6.7.7. Furosemid

Aerosolize edilmiş furosemid, akut astım ataklarının tedavisinde kullanılmıştır [1864]. Furosemidin anti-astmatik etkisini açıklamak için, kas gevşetici prostaglandinleri arttırması, inflamatuar hücrelerden mediyatör üretimini engellemesi ve hava yolu epitelinde iyon değişimini düzenlediği gibi, çok sayıda mekanizma öne sürülmüştür [1865].

Kontrollü, kör olmayan bir çalışmada, 64 polipli KRS hastası endonazal cerrahi sonrasında furosemid nazal sprey (günlük 200 µg) kullanmıştır. Çalışmada kontrol grubundaki 40 hasta tedavi almamıştır. Randomizasyon yönteminin ayrıntısı belirtilmemiştir. Altı yıl sonra, furosemid grubunda 4 ve kontrol grubunda 12 olguda hastalık yinelemesi gözlenmiştir ($p<0,01$). Çalışma dışında kalanların nasıl ele alındığına dair ayrıntılar belirtilmemiştir [1866]. Passali ve ark., 2003 yılında nazal polipli 170 hastada endonazal cerrahiyi takiben topikal furosemid tedavisinin uzun dönem sonuçlarını yayımladılar. 1991'den 1997 yılına kadar hastalar furosemid veya kontrol tedavisini almaları için rastgele seçilmişlerdir. 2000 yılındaki rapordaki hastaların da bu değerlendirmeye alındığı anlaşılmaktadır. Furosemid 2 mL izotonik sodyum klorür ile bire bir seyreltilerek nazal sprey olarak uygulanmaktaydı (her bir burun deliğine günde 100 µg). Bir ay tedavi verilip, 1 ay tedavi verilmemekteydi. Tedavisiz izlem dönemleri daha sonra aşamalı olarak uzatıldı. Kontrol grubuna herhangi bir tedavi verilmedi. 1998 yılında kontrol tedavisi kesilerek yerine mometazon verildi. Hastalar mometazon spreyi, her bir burun deliğine günde 2 püskürtme olacak ve furosemid grubundaki gibi aylık tedavi kesilme dönemlerini de içerecek şekilde almışlardır. Herhangi bir yan etki bildirilmemiştir. Furosemid grubunda 97 hastanın 17 (%17,5)'sinde, kontrol grubunda 40 hastanın 12 (%30)'sinde ve mometazon grubunun 33 hastasının 8 (%24,2)'inde nazal polip relapsı gözlenmiştir ($p>0,2$) [1807].

Randomizasyon şekli, izlenen hasta sayısı, çalışmadan çıkan hasta oranı ve kayıp verilerin nasıl idare edildiği bildirilmemiştir. Bunun sonucu olarak, bu iki çalışmanın değerini yorumlamak zor olmaktadır. Randomize çalışmada, 40 NP'li KRS hastası endonazal cerrahiden önceki 7 gün boyunca, rastgele olarak oral metilprednizolon (1 mg/kg/gün) veya jet nebülizerden (20 mg/gün furosemid ayarlı) 6,6 mmol/l furosemid solüsyonu/10 dakika tedavilerinde birini almak üzere ayrılmıştır. Randomizasyon yönteminin ayrıntıları verilmemiştir. On iki hastanın daha önceden geçirilmiş sinüs cerrahisi vardır ("nüks"). Çalışmanın sonlanım noktaları, nazal semptom skorları ve tedavi öncesi ve sonrasındaki endoskopik polip skorlarıdır. Furosemid grubunda serum potasyum düzeyleri ve kan basınçları, her bir inhalasyondan önce ve 1 saat sonrasına kadar izlenmiştir. Sistemik diüretik etkisi gözlenmemiştir. Total semptom skorları metilprednizolon grubunda 15,50±3,44'ten (ortalama±SD) 9,55±3,55'e ve furosemid grubunda 15,60±3,91'den 9,80±3,69'a düşmüştür (her ikisi de $p<0,01$). Nazal polip skorları metilprednizolon grubunda 2,38±0,67'den 1,95±0,78'e ve furosemid grubunda 2,23±0,89'dan 1,68±0,89'a düşmüştür (her ikisi de $p<0,01$) [1867].

Oral alım sonrası furosemidin biyoyararlanımı yaklaşık olarak %60'tır. Nazal emilim için veri bulunmamaktadır. Oral furosemidin temel yan etkileri, sıvı ve elektrolit dengesizlikleridir. Güncel verilere dayanarak, (postoperatif) uzun dönem nazal furosemid tedavisi önerilmemektedir (Öneri derecesi: D). Preoperatif kısa dönem, yüksek doz nazal furosemid tedavilerinin olası yararlarını ortaya koymak için ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6.7.8. İmmünsüpresanlar

Glukokortikoid bağımlı astımda, metotreksat gibi immünsüpresanlar steroid dozunun azaltılmasında yararlı olabilir [1868]. İki anekdotal rapora göre nazal polipler gerileyebilir, bunlardan biri steroid bağımlı astımda metotreksat kullanılması diğeri ise nazal poliplerle beraber malign süreçlerin eş zamanlı bulunduğu durumdur [2070, 2071]. Güncel verilere dayanarak, polipli KRS tedavisinde immünsüpresanların kullanımı önerilmemektedir (Öneri derecesi D).

6.7.9. Lökotrien antagonistleri

Ragab ve ark., astım ile beraber görülen nazal polipoziste ek olarak verilen montelukast tedavisinin etkinliğini ve tolerabilitesini değerlendirmişlerdir. Uzun dönem intranazal kortikosteroid gibi medikal tedaviye dirençli NP'li KRS olan 44 [24 aspirinle alevlenen solunum hastalığı (AASH) olan] yetişkine; intranazal ve inhale steroide ek olarak oral montelukast (10 mg/gün) 3 ay süresince verilmiştir. Ana sonuç değişkeni; klinik semptomlar, muayene, akustik rinometri ve TNIA sonuçlarına dayanan klinik skordur. Hastaların çoğunluğunda klinik iyileşme gözlenmiştir. Nazal polip skorunda, hastalarda AASH olup olmamasına bağlı olmaksızın belirgin iyileşme saptanmıştır [1515].

Tek-kör, randomize, plasebo-kontrollü, çapraz tasarımlı çalışmada, 24 astımlı ve ESC sonrası NP'li KRS hastası bir araya toplanmıştır. Bir grup 4 haftalık plasebo dönemi ile başlayıp, 6 haftalık montelukast (10 mg/gün) tedavisi ile devam ederken, diğer grup 6 haftalık montelukast tedavisi ile başlamış ve 4 hafta boyunca plasebo ile devam etmiştir. İstatistiksel analiz çapraz tasarıma özgü sorunları açıklamıyordu ve bu tür bir çalışma kurgusu için veri sunumu uygun değildi. Montelukast tedavisi boyunca, burun tıkanıklığı için skorlar 1,8'den 0,6'ya, rinore için 1,5'ten 0,6'ya ve kaşınma için 0,6'dan 0,25'e düşmüştür. Benzer bir şekilde, koku kalitesinde 2,0'dan 0,3'e düzelme ve toplam semptom skorlarında 5,9'dan 1,75'e düşme gözlenmiştir (p<0,001). Plasebo periyodunda semptomlarda belirgin bir değişim gözlenmemiştir. Nazal endoskopi skorlarında da belirgin düzelme kaydedilmiştir. Nazal lavajlarda pek çok pro-inflamatuar belirtecin düzeldiği saptanmıştır [1869].

Kontrollü, kör olmayan bir çalışmada, AASH eşlik etmeyen 26 polipli KRS hastası, uzun dönem nazal steroid tedavisinin sonuna eklenen 3 aylık, günde 10 mg montelukast ile tedavi edilmiştir. Çalışmayı tam olarak tamamlayan 24 hastanın 3 aylık dönem öncesi ve sonrasındaki semptom skorları değerlendirilmiştir. Semptomlar 17 (%71) hastada iyileşmiş ve 7 (%29) hastada aynı kalmış veya kötüleşmiştir. Eş zamanlı nazal allerjisi olan hastalar olmayanlara göre daha iyi yanıt vermişlerdir [1870]

Kontrollü, kör olmayan çalışmada, 26 polipli hasta sistemik steroid tedavisinin üstüne günde iki defa 10 mg zafirlukast veya günde dört defa 600 mg zileuton kullanmışlardır. Yedi aylık tedavi süresi başlamadan önce ve sonra nazal semptomlar değerlendirilmiştir. On dört hastada eş zamanlı astım ve iki hastada da AASH bulunmaktaydı. Sonuçta 36 hastanın 26 (%72)'sında antilökotrien tedaviye başlanması ile semptomlarda iyileşme gözlenmiştir. Hastaların hiçbirinde kötüye gidiş olmamıştır. Kalan 10 (%28) hastada değişiklik görülmemiştir [1871]
Kontrollü, kör olmayan çalışmada, 20 polipli ve bronşiyal astımlı hasta, bir yıllık nazal ve inhale steroid tedaviye ilaveten, 10 mg/gün montelukast tedavisi almıştır. Çalışma sonlanım noktası nazal polip skorları ve tedavi öncesi ve sonrasında alınan BT kesitlerindeki sinüs opasifikasyonudur. On bir hastada nazal allerji ve sekiz hastada öykü bulgularına göre AASH bulunmaktaydı. Tedavi boyunca nazal polip ve BT skorlarında belirgin düzelme gözlenmiştir [1872].

Tablo 6.7.2. NP'li KRS tedavisinde sistemik antifungal tedavi..

Yazar	İlaç	Çalışma tasarımı	Etkin ilaç (n)	Kontrol (n)	Sinüs cerrahisi sonrası hasta sayısı	Etki	Kanıt düzeyi
Kennedy 2005 [1861]	Terbinafin 625 mg/gün	Randomize, çift kör, plasebo kontrollü	25	28	Hiçbiri çalışmaya girmeden önceki 3 ay içinde cerrahi geçirmemiş	Negatif	Ib(-)#
Rupa 2010 [1572]	İtrakonazol 200 mg günlük + oral prednizolon (etkin) ile sadece itrakonazol (kontrol)	Randomize, çift kör, kontrollü	12	12	Hepsi	Negatif*	Ib(-)#

*İtrakonazol alan gruptaki 1 hasta dışında hepsinde gözlem sırasında hastalık nüksü var
Ib (-): Negatif tedavi sonuçlu Ib çalışma.

ESC'yi izleyen dönemde, Mostafa ve ark. astımın eşlik etmediği 40 nazal polipli hastayı, bir yıl boyunca günlük 10 mg montelukast veya günlük 400 µg beklometazon nazal sprey almak üzere rastgele ayırmışlardır. Çalışma sonlanım noktası, hastalık nüksü ve nazal semptom skorlarıdır. Hastalık yineleme sıklığında bir fark saptanmamıştır. Nazal beklometazon; nazal tıkanıklık, burun akıntısı ve hapşırma açısından montelukasta göre üstün bulunmuştur. Montelukastın etkinlik başlangıcı geçtir, maksimum tedavi etkinliği tedaviden 6 ay sonra görülmüştür [1873]. Randomize, plasebo-kontrollü bir çalışmada, nazal polipli 20 hasta montelukast 10 mg/gün ile tedavi edilmiş ve 10 hasta 4 hafta boyunca plasebo almıştır. Nazal polip skorları, nazal salgılarda eozinofilik katyonik protein (ECP) ve modifiye Juniper skorunu kullanan sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi (HRQL), tedaviden önce ve sonra değerlendirilmiştir. Nazal polip skorlarında ve ECP düzeylerinde anlamlı değişiklik gözlenmemiştir. Bazı HRQL değişkenleri açısından tedavi grubunda daha iyi değerler elde edilmiştir [1874]. Dağılım gizliliği olmayan RKÇ'de, ardışık 38 bilateral nazal polipleri olan yetişkin hasta, 14 gün boyunca oral prednizolon ve 8 hafta boyunca budezonid nazal sprey (n=18) ile tedavi edilmiştir. Yirmi denek benzer tedaviyi 8 hafta boyunca 10 mg/gün montelukast eklenerek almıştır. Eş zamanlı nazal allerji, montelukast tedavisi alan hastalarda daha sık görülmüştür. Sonuçlar nazal semptom skorları ve SF-36 HRQL sorgulaması ile değerlendirilmiştir. Sadece steroid kullanan deneklerle kıyaslandığında, 8 hafta boyunca montelukast kullananlarda baş ağrısı, yüz ağrısı ve hapşırma gibi yakınmalar için semptom skorlarında anlamlı düşme saptanmıştır. Ancak, montelukast tedavisi toplam semptom skorunda veya burun tıkanıklığı, koku azalması veya burun akıntısı gibi semptom skorlarında anlamlı değişime yol açmamıştır [1875].

Lökotrien antagonistlerin yan etkileri ciltte döküntü, kişilik veya davranış değişiklikleri, tremor veya sallanma ve bazen sinüs semptomlarında ve astımda kötüleşmedir. Güncel veriler, polipli KRS tedavisinde lökotrien antagonistlerin kullanımını desteklememektedir. Lökotrien antagonistleri NP'li KRS tedavisinde önerilmemektedir (Öneri derecesi A).

6.7.10. Aspirin desensitizasyonu

Aspirinle alevlenen solunum hastalığı (AASH); NP'li KRS, bronşiyal astım, aspirin ve diğer non-steroidal antiinflamatuar ilaçlar gibi siklooksijenaz-1 (Cox-1) inhibitörlerine karşı aşırı duyarlılıkla karakterizedir [1525]. Tanı, temel olarak hasta öyküsüne ve aspirin provokasyon testlerine dayanır [1506]. AASH hastalarında aspirinin tetiklediği süre 24-72 saat kadar devam edebilir ki, bu dönemde hastalar tekrarlayan aspirin uygulamalarına yanıtsızlaşır ve klinik iyileşme bulguları sergilerler [1876]. Bu gözleme dayanarak, pek çok nazal ve oral aspirin desensitizasyon protokolü geliştirilmiştir. En yaygın kullanılanı, aşamalı olarak doz yükseltilerek günde iki kez oral uygulanan 625 mg aspirin verilen Scripps-klinikleri oral aspirin desensitizasyon protokolüdür [1525].

Her ne kadar bazı olgu serileri oral aspirin desensitizasyonunun zayıf klinik yararının olduğunu öne sürmekte ise de [1526, 1877], AASH hastalarında randomize, plasebo-kontrollü oral aspirin desensitizasyonu çalışması tanımlanmamıştır. Çapraz tasarımlı bir çalışmada, 25 AASH hastası bir aylık ilaçsız aralarla ayrılan üç ay boyunca üç farklı dozda oral aspirin veya plasebo ile tedavi edilmiştir. Her iki faz çalışmasında semptom skorları ve eş zamanlı ilaç kullanımı birbiriyle tek yönlü t-testi ile kıyaslanmıştır. Yayında randomizasyon şekli ayrıntılı sunulmamıştır. Aspirin döneminde daha az semptom ve steroid kullanımı gözlenmiştir. Alt solunum yolu semptomları, birinci saniyede zorlu ekspiratuvar hacim (FEV1) değerleri ve prednizon dâhil anti-astmatik ilaç kullanımı ASA tedavisi sırasında daha iyi değildir [1825].

Bir klinik çalışmada, aspirin provokasyon testine pozitif tepki veren 14 hasta en az bir yıl süre ile günde 100 mg veya 300 mg aspirin kullanmıştır. Bir yıllık aspirin tedavisinin sonrasında, 100 mg aspirin alan hastaların tamamında (%100; %95 GA, %59-100) polipler yinelemiştir. Üç yüz mg alan grupta hiçbir hastanın endoskopik bakısında polipler yinelememiştir (%0; %95 GA, %0-41) [1878]. Lizin-aspirinin nazal uygulanması ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonu riskini ve oral aspirin desensitizasyonuna bağlı gastrointestinal yan etkilerin sıklığını azaltmaktadır. Bazı geriye dönük çalışmalar, nazal lizin-aspirin tedavisinin yararlarını bildirmektedir [1824, 1529]. Randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü, çapraz tasarımlı çalışmada, nazal lizin-aspirin testi pozitif olan AASH hastaları 6 ay boyunca her 48 saatte bir 16 mg lizin-aspirin veya plasebo kullanmışlardır.Yirmi iki hastanın kabul edildiği çalışmada, analiz için 11 hasta uygun bulunmuştur. Ölçülen parametrelerin çok değişkenli analizinde, plasebo ile kıyaslandığında topikal lizin-aspirin alan hastalarda anlamlı klinik fayda saptanmamıştır [1528].

Oral aspirin desensitizasyonu, şiddetli aşırı duyarlılık tepkisi ve gastrointestinal yan etki riski ile birliktedir. Güncel verilere dayanarak, AASH hastalarında oral veya nazal aspirin desensitizasyonunun yararının zayıf olduğu belirtilmektedir. Aspirin desensitizasyonunun klinik çalışmalar dışında kullanılması önerilmemektedir (Öneri derecesi D).

6.7.11. Kapsaisin

Sinüs cerrahisi sonrasında nazal kapsaisin tedavisi, iki olgu serisinde ve bir RKÇ'de tanımlanmıştır [1879-1881]. RKÇ'de, 29 hastaya beş hafta boyunca haftada bir kez, 20 dakika süre ile kapsaisin emdirilmiş pamuklar her iki burun deliğinde ilerletilerek orta meaya uygulanmıştır. Yaş ve cinsiyet bakımından eşleştirilmiş 22 hasta, sadece kapsaisin taşıyıcısı (%70 etanol) ile tedavi edilmiştir. Nazal semptom skorları ve nazal endoskopi skorları ana sonuç ölçütleridir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, kapsaisin ile tedavi edilen

hastalarda anlamlı derecede daha düşük nazal polipozis evresi görülmüştür (p<0,001) [1879] (Öneri derecesi: C)

6.7.12. Diğer bazı medikal tedaviler

Nazal dekonjestanlar [1882], mukolitikler [1883], postoperatif serum fizyolojik duşlar [1738] veya spreyler [1884], Manuka balı (1587), proton pompa inhibitörleri veya fitopreparatlar gibi tek çalışmaya veya deneyime dayanan çok sayıdaki topikal veya sistemik ajanın NP'li KRS tedavisinde kullanılması önerilmemektedir (NP'li KRS için veri bulunmamaktadır).

6.8. NP'li KRS'de kanıta dayalı cerrahi

6.8.1. Giriş

NP'ler KRS hastalarının %20'sinde bulunmaktadır. Klinik, radyolojik ve histolojik verilere göre, NP'li KRS hastalarında, polipsiz olanlara kıyasla mukozal inflamatuar tepkiler daha yoğundur ve cerrahi sonrasında relaps oranı daha yüksek olma eğilimindedir [1885].

Nazal poliplerin tedavisinde cerrahi tedavi, maksimal medikal tedaviye yanıt vermeyen hastalar için düşünülmelidir. FESC, poliplerin ve polipoid mukozanın temizlenmesi ve sinüs ostiumlarının açılmasını kapsamaktadır. İnflamatuar dokunun alınması ve inflamasyonu arttıran antijen yükünün azaltılması ve aynı zamanda sinüs havalanmasının ve mukosiliyer temizlenmenin artması, FESC'nin nazal polipozis semptomlarının tedavi edilmesindeki olası etki mekanizmalarıdır.

NP'lerin optimal cerrahi tedavisi henüz tanımlanmamıştır. Cerrahi tedaviye esas olacak klinik verinin bir araya getirilmesini zorlaştıran çok sayıda etken bulunmaktadır. Çok sayıda çalışma polipli ve polipsiz KRS ayırımını yapmamıştır. Ancak ayırımın yapıldığı çalışmalarda da ayırımın preoperatif klinik dayanaklara (poliplerin orta meada görünüp görünmemesine) göre yapılması da kendi başına yetersizliktir. Polibin gözlenmediği çok sayıdaki olguda, cerrahi sırasında sinüs içinde belirgin polipoid mukoza gözlenmiştir. Medikal tedavi ve optimum sonucun elde edilmesini sağlayacak uygun kapsamdaki cerrahi tedaviyi karşılaştıracak çok az sayıda RKÇ bulunmasından dolayı bu karşılaştırma genellikle bilinmemektedir. FESC bir yaklaşımı tanımlamaktadır ve standardize edilmiş bir operasyon değildir. İşlemlerin etkinliği, genişliğine de bağlı olabilir ve etkinlik değerlendirmesi için uygulanan işlemlere özgü ayrıntıların dikkatlice yorumlanması gerekmektedir.

Polip cerrahisi sonrası başarı, poliplerin idiyopatik olmasından veya AASH, KF veya primer siliyer diskinezi gibi altta yatan mukozal durumdan etkilenmektedir. Bununla birlikte, hem idiyopatik hem de sekonder nazal poliplerde cerrahinin uzun dönem etkinliği postoperatif dönemde reçetelendirilen medikal tedavi şemasından ve aynı zamanda bu şemaya uyumdan oldukça etkilenmektedir.

Bu bölümde, cerrahinin etkinliğine ilişkin kanıtlar gözden geçirilecek ve tek başına medikal tedavi ile karşılaştırılacaktır. Cerrahinin, medikal tedavinin yetersiz kaldığı durumlarda gerektiği ortak düşüncesi nedeniyle, bu karşılaştırmayı yapmak kolay değildir. Cerrahinin boyutu sorunu incelenecek ve altta yatan hastalıkların ve medikal tedavilerin cerrahi sonuca etkileri özetlenecektir. Nazal polip cerrahisinde yüksek oranda revizyon gerekli olduğundan, burada endoskopik modifiye Lothrop prosedürü gibi ikinci basamak tedavilerin rolü tartışılacaktır.

6.8.2. Nazal polipozis cerrahisinin etkinliği

Nazal polipozis için uygulanan endoskopik sinüs cerrahisi, genellikle güvenli ve etkin bir yöntem olarak bildirilmektedir

Çok sayıdaki çalışma, nazal poliplere uygulanan sinüs

Tablo 6.7.3. NP'li KRS tedavisinde lökotrien antagonistleri.

Yazar	İlaç	Çalışma tasarımı	Etkin ilaç (n)	Kontrol (n)	Etki	Kanıt düzeyi
Schaper 2011 [1869]	Montelukast (10 mg/gün)	Randomize, plasebo kontrolü, çapraz tasarımlı	24	24	Pozitif	Ib
Stewart 2008 [1875]	Montelukast (10 mg/gün)2)	Randomize, kör olmayan	20	182	Negatif	Ib(-)*
Pauli 2007 [1874]	Montelukast (10 mg/gün)	Randomize, çift kör, plasebo kontrolü	20	10	Negatif	Ib(-)
Mostafa 2005 [1873]	Montelukast (10 mg/gün)	Randomize, çift kör	20	201	Negatif	Ib(-)

* Ib (-): Negatif tedavi sonuçlu Ib çalışma.

cerrahisinin nazal semptom kontrolünü uzatabildiği ve QOL'de düzelmeye neden olabildiğini göstermiştir. Dalziel ve ark., 1978 ve 2001 yılları arasında yayımlanan 33 makaleyi incelemişlerdir [1886]. Bu derleme, FESC ameliyatını Caldwell-Luc veya diğer ameliyatlarla karşılaştıran üç çalışmayı (n=240), değişik yaklaşımları kıyaslayan üç randomize olmayan çalışmayı (n=2,699) ve 27 olgu serisini (n=8,208) kapsamaktadır. Yedi çalışmaya sadece polipli ve 26 çalışmaya da polipli ve polipsiz KRS hastaları dâhil edilmiştir. Hastaların %75-90'ı, semptomlarını iyileşmiş veya çok iyileşmiş diye değerlendirmişlerdir. Toplam komplikasyon oranı düşük olarak bildirilmiştir (geleneksel yöntemlerde %0,8 iken FESC'de %1,4). Bu çalışmaya göre hastaların büyük bir çoğunluğu için FESC güvenli ve etkin bir tedavidir.

Ulusal Karşılaştırmalı Denetime katılan 3,128 hastanın üçte ikisini [2176] NP'li KRS oluşturmaktaydı [1757]. Bu ileriye dönük kohort çalışmasında, NP'li KRS hastalarının cerrahi sonrası 3, 12 ve 36. aylarda SNOT-22 skorları bakımından NP'siz KRS hastalarına kıyasla daha fazla yarar sağladıkları gösterilmiştir. On ikinci ayda hastaların %3,6'sına ve 36. ayda %11,8'ine revizyon cerrahisi uygulanmıştır [1757].

6.8.3. NP'siz KRS ile karşılaştırıldığında nazal polipler için cerrahinin etkinliği

NP'li KRS hastaları için uygulanan FESC'nin etkinliği en az NP'siz KRS hastalarında uygulanan kadar iyidir

NP'li hastalara, polipsiz olanlara kıyasla daha fazla oranda tekrarlayan cerrahiler uygulanması gerektiğine dair kanıtlar bulunmaktadır [1887]. Revizyon oranları yüksek olmasına rağmen, NP'li KRS hastaları sinüs cerrahisi sonrasında daha fazla iyileşme gösterebilirler [1757]. Geniş bir seride, tıbbi tedaviye dirençli 251 hastaya (polipli 86 ve polipsiz 165) FESC uygulanmış ve hastalar en az 12 ay izlenmiştir. Semptom skorları her iki grupta da anlamlı derecede düzelmiştir ($p<0,001$). İki grup arasında, polipsiz hastaların daha fazla iyileşen orofaringeal semptomları dışında, anlamlı bir fark oluşmamıştır [1888].

Bir diğer seride, polipli 43 hasta, ESC öncesi ve sonrasında polipsiz 76 hasta ile karşılaştırılmıştır. Ortalama izlem süresi 1,5 yıl idi. Hastalar, BT kesitleri, QOL değerlendirmesi ve görsel analog ölçekleri ile ileriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Objektif skorlar kötü bulunmasına rağmen, polipli hastalar şaşılacak şekilde hem cerrahi öncesinde hem de sonrasında daha iyi QOL skorları ve daha az fasiyal ağrı veya baş ağrısı bildirmişlerdir [1885].

6.8.4. Medikal tedavi ile kıyaslandığında poliplerde cerrahi tedavinin etkinliği

NP'li KRS hastaları cerrahi veya medikal tedaviyi almak üzere randomize edildiğinde, FESC'nin etkinliği medikal tedaviye (sistemik steroid tedavisini kapsayan) eşittir

Nazal polipoziste cerrahi tedavi, medikal tedavinin yeterli semptom rahatlamasını sağlayamadığı duruma kadar genellikle düşünülmediği için, medikal ve cerrahi tedavi etkinliğinin uygun klinik karşılaştırmasını yapmak zor olmaktadır, çünkü bu tedavi seçeneklerinin endike olduğu hasta grupları birbirinden farklıdır.

Öte yandan, tedavi edilmemiş hastalar medikal veya cerrahi tedavi almak üzere randomize edilirlerse, bu yaklaşımların göreli etkinliği için bir kıyaslama yapılabilir. Medikal ve cerrahi tedavinin KRS QOL'deki etkinliğini değerlendiren RKÇ'de, 90 hasta, cerrahi veya medikal tedavi öncesinde, 6 ve 12 ay sonrasında değerlendirilmiştir [15]. KRS'nin hem medikal hem de cerrahi tedavisi SNOT 20 ve SF-36'nın ($p<0,05$) tüm alanlarında iyileşmeye yol açmış, medikal ve cerrahi gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). NP'lerin varlığı medikal veya cerrahi tedavi ile elde edilen sonuçları olumsuz etkilememiştir. Bir diğer çalışma, NP'li 109 hastayı kapsamaktadır [1889]. Randomize olarak toplam 53 hasta 2 hafta boyunca oral prednizon almış ve 56 hastaya da ESC uygulanmıştır. Tüm hastalara 12 ay boyunca intranazal budezonid uygulanmıştır. Hastalar nazal semptomlar, polip boyutu ve QOL açısından değerlendirilmiştir. Medikal ve cerrahi tedavi sonrasında 6 ve 12. aylarda SF-36'nın tüm alanlarında genel anlamlı düzelmeler göstermiş, genel popülasyondakine yakın düzeyler elde edilmiştir. Medikal ve cerrahi tedavi sonrasındaki 6 ve 12. aylarda nazal semptomlar ve polip boyutunda iyileşme olmuştur. Bu bulgular, medikal ve cerrahi tedavilerin her ikisinin de QOL'yi düzeltme yönünde benzer etkileri olabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışmalar seçilmemiş hastalarda medikal ve cerrahi tedavinin birbirine göre etkinliği üzerine ilginç bir içgörü kazandırmış olmasına rağmen, hiçbiri medikal tedaviye dirençli hastalara cerrahi uygulanan, günümüzde kabul edilmiş uygulama rehberlerini yansıtmamaktadır.

6.8.5. Tedavinin kapsamı

NP'li KRS hastalarında mükemmel sonucu elde etmek için gereken cerrahinin kapsamı tanımlanmamıştır. Bazı bildirimler, daha geniş işlemlerle daha iyi sonuçlar alınabileceğini öne sürmektedirler

KRS'yi tedavi etmek için çok çeşitli cerrahi işlemler yapılmaktadır ve güncel olarak çok büyük bir çoğunluğu endonazal olarak uygulanmaktadır. Polipektomiyle tedavi tek başına burun tıkanıklığı yakınmasını iyileştirmesine rağmen, aynı zamanda yüksek yineleme riski de taşımaktadır [1887, 1890]. Jankowski ve ark., 1997 yılında şiddetli nazal polipozis olan hastalarda burun tıkanıklığı ve polip yineleme oranlarını ileriye dönük olarak kıyaslamıştır, iki farklı cerrah tarafından (gruplar arasında kıyaslamayı azaltmak için) 39 hastaya radikal etmoidektomi (nazalizasyon) ve 37 hastaya fonksiyonel etmoidektomi uygulanmıştır [1767]. Nazalizasyon uygulanan grupta yineleme oranı anlamlı derecede az, %22,7 iken, fonksiyonel etmoidektomi grubunda %58,3 olarak saptanmıştır. Toplam işlevsel yarar da nazalizasyon grubunda anlamlı derecede yüksek olarak bildirilmiştir ve nazal polipozisin tedavisinde tam etmoidektomi uygulanmasının inkomplet etmoidektomiye kıyasla daha uzun süre iyileşmeye yol açtığını düşündürmektedir.

Daha yeni bir çalışmada, geniş FESC uygulanmış olan 149 hasta, geriye dönük olarak revizyon oranları ve komplikasyonlar açısından incelenmiştir [1891]. İngiltere Ulusal Karşılaştırmalı Anketindeki hastalar ile anterior etmoidektomi ile sınırlı cerrahi uygulanan polip hastaları kıyaslanmıştır. Cerrahiden 36 ay sonra, geniş cerrahi uygulanan gruptan 5 hasta revizyon cerrahisine gitmiştir ve bu oran Ulusal Anketin rakamlarından anlamlı bir şekilde düşüktür (%12,3'e karşın %4,0, p=0,006). Perioperatif istenmeyen olay oranı benzerdir (%6,6'ya karşı %7,4). Geniş cerrahi uygulanan grupta SNOT-22 skorlarında, preoperatif dönemden (ortalama 39) postoperatif döneme (ortalama 8) belirgin iyileşme saptandı. Bu çalışma, deneyimli bir rinolog tarafından uygulandığında, geniş sinüs cerrahisinin hasta güvenliğinden ödün vermeksizin düşük revizyon oranlarına neden olacağına dair bazı kanıtlar sunmuştur.

6.8.5.1. Frontal reses cerrahisi

Frontal reses bölgesinde mukozal kalınlaşma, kolaylıkla frontal sinüsün akım yolunda bir engel oluşturabilmektedir. ESC'nin ilk geliştiği yıllarda, postoperatif skarlanma sonucu resesin kolayca tıkanma olasılığı nedeniyle, frontal reses diseksiyonu uygulamak konusunda çekince duyulmaktaydı. Ancak geçen yıllar içinde bu bölgenin anatomisinin daha bilinir olması ve diseksiyon için aletlerin gelişmesi ile etkileyici açık kalma oranları bildirilmiştir. Klinik etkinliğe dair kanıtların yeni bir derlemesi, KRS'de frontal reses cerrahisinin genellikle yüksek başarı oranıyla uygulandığının klinik kanıtlarını sunmaktadır, ancak bazı seriler küçüktür ve izlem süreleri görece kısadır [1892]. Bu derleme, polipli ve polipsiz KRS ayırımı yapmamaktaydı. Chan ve ark., frontal sinozotomi (Draf II a) uygulanan eozinofilik KRS'li (çoğunluğunda klinik olarak nazal polip vardı) 58 hastanın ortalama 61,6 aylık izlem sonuçlarını bildirmişlerdir. Bu seride %85 gibi yüksek açık kalma oranı (eozinofilik olmayan nazal poliplerde elde edilen %90 açık kalma oranından çok az düşük olmasına rağmen) elde edilmiştir. Bu seri, deneyimli cerrah tarafından uygulanan frontal sinüzotominin uzun dönem açık kalacağını göstermiştir [1893]. Friedman, frontal sinüzotomi (Darf IIa) uygulanan, benzer şekilde uzun izlemi bulunan 152 hasta için, %71,1 gibi biraz daha az oranda açık kalma bildirmiştir [1894]. Bu hastaların çoğunda nazal polipler vardır ve bu seride frontal sinüs obstrüksiyonunun en sık nedenleri tekrarlayan polipler veya skar oluşumudur.

6.8.5.2. Maksiller sinüse yaklaşımlar

Maksiller sinüs içinden polipoid mukozayı olabildiğince tam olarak temizlemek amacıyla kullanılan güçlendirilmiş aletlerin hedefe ulaşabilmesi için, anterior antromiler yapılmaktadır. Bu tür bir manevranın FESC sonuçları açısından etkinliğinin incelendiği az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu tür bir çalışmada, polip temizliği için kanin fossa yaklaşımı ile orta mea antrostomisi sonuçları kıyaslanmıştır [1895]. On iki aylık izlemde kanin fossa yaklaşımının geleneksel orta meatal antrostomiye kıyasla yararı gösterilememiştir, ancak her iki grupta sayı azdır. Yazarlar kanin fossa yaklaşımını orta mea antrostomisi ile ulaşılamadığı durumlarda şiddetli mukozal hastalığın temizlenmesi için yararlı bir yöntem olarak tanımlamalarına rağmen, bu yaklaşım nazal poliozis hastalarında daha iyi subjektif veya objektif cerrahi sonuçları garantilememektedir. Ancak, olgu kontrol çalışmaları, benzer hastalık şiddeti olanlarda kanin fosa yaklaşımının bu şekilde yaklaşılmadan tedavi edilenlere göre daha iyi sonuçlar verdiğini göstermiştir [1896, 1897].

Kronik hastalanmış maksiller antrum için bir diğer yaklaşım da, antrum medial duvarının sert damak seviyesine kadar indirilmesidir. Bu işlem alt konkanın en azından bir bölümünün kısmen alınmasını gerektirmektedir ve mega-antrotomi olarak adlandırılmaktadır. Cho ve Hwang, tedaviye dirençli maksiller sinüs hastalığı olan 28 hastalık bir seride uygulanan 42 mega-antrostomiyi bildirmiştir [1457]. Tüm hastalara daha önceden maksiller sinüs cerrahisi yapılmıştır (işlem ortalaması 2,3). Postoperatif en son muayenede, hastaların %74'ü yakınmalarında tam düzelme tanımlarken, %26'sı kısmi iyileşme belirtmişlerdir. Komplikasyon olmamıştır, revizyon oranı ise %0'dır.

6.8.6. Perioperatif tıbbi bakım

NP'li KRS hastalarında uzun postoperatif topikal kortikosteroid kullanılması, FESC sonrası sonuçları iyileştirebilecek gibi görünmektedir

Nazal polipozis hastalarında uygulanan sinüs cerrahisinin etkinliğinin gösterilmiş olmasına rağmen, tek tedavi seçeneği olarak düşünülmesinden ziyade, olguların hastalık yükünü azaltan ve postoperatif medikal tedavi etkinliğini artıran bir seçenek olarak değerlendirilmelidir. Cerrahi olarak alınan poliplerin postoperatif agresif medikal tedavi verilmediğinde yineleme eğilimi bulunmaktadır.

Oysa ki cerrahi tedavi, inflamasyon miktarını azaltmak için kullanılabilir, böylece medikal tedavi daha etkin hâle gelebilir ve yineleme oranı azalabilir. Bir çalışmada, 109 (77 polipli hasta) hasta FESC sonrası altıncı haftada flutikazon sprey başlanmak üzere randomize edilmiştir. Flutikazon grubunda 5 yıldaki görsel analog skor değerlerindeki değişimler anlamlı derecede iyi bulunmuş ve plasebo grubunda anlamlı derecede daha fazla prednizolonla ilaç kürü reçetelendirilmiştir [1821].

Polipli hastalara postoperatif dönemde sistemik steroid verilmesinin postoperatif hastalık seyri üzerine belirgin bir etkisinin olduğuna dair kanıt bulunmaktadır. Randomize, plasebo-kontrolü bir çalışmada, perioperatif (preoperatif 5 gün ve postoperatif 9 gün) prednizon tedavisi alan hastaların plasebo alanlara kıyasla 6. ayda daha sağlıklı görünen kaviteleri olmuştur [1898]. Ancak perioperatif prednizon kullanımının semptom skorları üzerine etkisi yoktur.

6.8.7. Nazal poliplerde revizyon cerrahisinin etkinliği

Revizyon cerrahisi rekürren nazal polipoziste iyi sonuçlarla uygulanabilir. Tedaviye dirençli frontal sinüs hastalığı, endoskopik modifiye Lothrop işlemi ile iyi başarı oranı ve görece az morbidite ile uygulanabilir

Polip ve polipoid mukozanın titiz bir şekilde temizlenmesi, anatomik sınırlarına kadar ostiumların açılması ve optimal postoperatif bakımdan sonra bile bazı olgularda hastalık yineleyecektir. Frontal reses, muhtemelen postoperatif çok kolay skar oluşması ve rekürren inflamasyon nedeniyle, nükslerin en sık görüldüğü yerdir.

Çok sayıda çalışma, ESC başarısını etkileyen prognostik etkenleri incelemiş ve önceki ESC öyküsü, düşük cerrahi başarısına katkıda bulunan bir etken olarak belirlenmiştir. Ancak bu her zaman doğru değildir. Yeni bir çalışmada, NP'li KRS hastalarına uygulanan primer (101 olgu) ve revizyon (24 olgu) FESC sonrası sonuçlar 6 ve 12. aylarda SNOT-20 ve nazal endoskopi skorları kullanılarak bildirilmiştir [1895]. Postoperatif dönemde, subjektif ve objektif cerrahi sonuçlar iki grup için istatistiksel olarak farklı değildi. Ayrıca izlem süresi boyunca ek ilaç gereksinimi ve cerrahi başarısızlık nedeniyle ek cerrahi gereksinimi olan hastaların oranları her iki grup için benzerdi.

Revizyon cerrahisinin sınırları, BT kesit sonuçları rehberliğinde belirlenmektedir. Eğer sinüs ostiumunda stenoza veya obstrüksiyona yol açan sinüs hücresi veya septasyon varsa, bunların alınması gereklidir. Ancak, şiddetli nazal polipozis varlığında frontal reses hücrelerden tamamen temizlense de, reses yumuşak doku veya neo-osteogenezise bağlı daralmakta veya kapanmaktadır. Buradan çıkarım, frontal resesin anatomik sınırların biraz ötesinde genişletilmesi gerektiğidir. Endoskopik modifiye Lothrop işleminde, geniş ortak bir ostium yaratmak üzere frontal sinüs tabanı ve intersinüs septum rezeke edilir [1899]. Ardışık 122 hastaya endoskopik modifiye Lothrop işlemi uygulanan çok yeni bir çalışmada, frontalin açık kalma oranı %90'dır [1900]. Yakın zamanda, endoskopik modifiye Lothrop işlemi uygulanan 612 olguyu içeren bir meta-analiz bildirilmiştir [1901]. Bu hastaların yaklaşık %30'unda nazal polipozis vardı. Verileri elde edilebilen hastaların %95,9'unda açıklık ve %82,2'sinde semptom iyileşmesi gözlenmiştir. Toplam başarısızlık oranı (daha sonra cerrahi gereksinimi) %13,9 idi. Bildirilen komplikasyon düşüktü. Bu meta-analiz, frontal sinüzotomi uygulandıktan sonra eğer frontal sinüzit devam ediyorsa, endoskopik modifiye Lothrop işleminin iyi bir seçenek olduğunu öne sürmektedir. Bu operasyon frontal sinüs obliterasyonuna benzer başarı oranlarını, daha az morbidite ile sunabilecek gibi görünmektedir.

6.8.8. Nazal poliplerin cerrahi tedavisinin komplikasyonları

Ciddi orbital veya kafa tabanı komplikasyonu görülme sıklığı yeni bildirilen serilerde çok düşüktür

Nazal polipozis için FESC uygulanmasından sonra çok sayıda önemli komplikasyon bildirilmiştir. Neyse ki, zaman içinde bildirilen ciddi komplikasyonlar azalma eğilimdedir ve majör orbital, intrakraniyal veya vasküler yaralanma riski şimdilerde çok düşüktür.

Dalziel ve ark.nın 2006'da FESC'nin güvenliği ve etkinliği üzerine yaptıkları sistematik derlemede, üç RKÇ'ye, dört randomize olmayan kıyaslamalı çalışma ve 35 olgu serisi dâhil edilmiştir [1902]. Majör komplikasyonların %0 ile %1,5 ve minör komplikasyonların %1,1 ve %20,8 arasında dağılım gösterdiği bildirilmiştir. Enfeksiyon, FESC prosedürlerinin %16'sında ve konvansiyonel işlemlerin %28'inde bildirilmiştir. Derlenen tüm çalışmalarda hastalık yinelemesi %4 ile %60 arasında, median %20 olarak bildirilmiştir. Revizyon cerrahisi sonrası yineleme, %3 ile %42 arasında, median %6 oranında görülmüştür.
İngiltere ve Galler Ulusal Ankette polipozis ve kronik rinosinüzit cerrahisinde komplikasyon oranları ortaya koyulmuştur [1903]. Nazal polipli 2176 (%69,1) hasta olmak üzere toplam 3123 hasta, çalışmaya dâhil edilmiştir. Hastaların yaklaşık %40'ına basit polipektomi ± antral yıkama uygulanmış ve cerrahilerin çoğunluğu endoskopik olarak gerçekleştirilmiştir. Mikrodebrider, girişimlerin %16,5'inde kullanılmıştır. Majör komplikasyonlar olguların %0,4'ünde, minör komplikasyonlar %6,6'sında görülmüştür. Aşağıdaki özelliklerin varlığı, komplikasyon oranları arasındaki farkı istatistiksel olarak anlamlı kılmıştır; polipozis evresi, mikrodebrider kullanımı, artan Lund-Mackay skoru, yüksek Amerikan Anestezi Topluluğu skoru ve önceki sinonazal cerrahi varlığı.
Ecevit ve ark. tarafından yapılan geriye dönük çalışmada, polipli KRS'li 90 (177 taraf) olgu, polipsiz KRS'li 49 (98 taraf) olgu ile mikrodebridera bağlı komplikasyon oranları açısından kıyaslanmışlardır [1904]. Nazal polipli grup için minör ve majör komplikasyon oranları sırasıyla %11,8 ve %0,5'tir. Cerrahi sırasında, sadece bir majör komplikasyon rapor edilmiştir; operasyon sırasında onarılan bir beyin omurilik sıvı (BOS) kaçağı. Polipsiz KRS cerrahisinde komplikasyon oranı %4'tür. Her iki grubun komplikasyon oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,0001).
Devars du Mayne ve ark.nın geriye dönük tıbbı kayıtların incelendiği çalışmalarında, radikal etmoidektomi (n=77) veya polipektomi (n=50) uygulanan hastaların sonuçları ortaya konulmuştur [1905]. Polipektomi grubunda daha az komplikasyon (%18,3'e karşı %8) görülmesine rağmen, her iki grupta da ciddi komplikasyon gözlenmemiştir. Tümü polip yinelemesi nedeniyle olmak üzere radikal etmoidektomi grubundan yedi hastaya (dördü polip yinelemesi, ikisi etmoidofrontal mukosel ve biri nazofrontal duktus stenozu için) ve polipektomi grubundan dört hastaya bir kez daha cerrahi gerekmiştir.
Bajaj ve ark., günübirlik cerrahi olarak FESC sonuçlarını ortaya koyan olgu kaydı incelemesi bildirmişlerdir [1906]. Yüz beş hastanın %62,8'inde hem KRS hem de NP vardı. Çalışmada bildirilen tek komplikasyon, 7 hastada görülen kanamadır. Beş hasta primer olarak kanamış ve ameliyathanede tamponlanmış ve bu hastalardan birinde tampon konulmasını gerektirecek 2 kanama tekrarı olmuştur.

6.9. Medikal ve cerrahi tedavi başarısızlıklarının sebepleri de dâhil olmak üzere eşlik eden hastalıkların polipli veya polipsiz kronik rinosinüzit tedavi sonuçlarına etkisi

6.9.1. Özet

Polipli veya polipsiz KRS tedavisinde potansiyel olarak pek çok etken bulunmaktadır. Hastalığın yaygınlığı, astım, AASH, KF ve biyofilm oluşumunun olumsuz etkisinin olduğu gösterilmiştir. Allerji, sigara ve inflamasyon tipi gibi bazı etkenler için çalışmalar birbiriyle çelişmektedir.
Cinsiyet KRS tedavi sonuçlarını etkilemiyor gibi görünmektedir. Yaşlı ve düşkün hastalarda FESC sonrası daha belirgin iyileşme görülebilir.

6.9.2. Yaşlılarda sinüs cerrahisi

Genel olarak yaşlı KRS semptomatolojisinde ve QOL'de bir fark bulunmamıştır [1187, 1907, 1908]. FESC'den 6 ay sonra, hasta yaşlarına göre ayrılan üç grup arasındaki objektif endoskopik bulgular ve subjektif semptomlarda iyileşmenin kıyaslandığı bir çalışmada; 20 pediatrik (5-18 yaş), 20 yetişkin (19-65 yaş) ve 20 geriatrik (65 yaş üstü) hasta karşılaştırılmıştır. FESC öncesi polip yaygınlığı veya Lund-Mackay skoru istatistiksel olarak her üç yaş grubu arasında farklı değildi ve olfaktör etkilenme dışında subjektif cerrahi sonuçlar bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulunmamaktaydı. Öte yandan endoskopik bulgulara dayalı objektif sonuçlar pediatrik grup (%45) için en kötü iken, geriatrik grup en iyi sonuçları göstermiştir (%90). Her üç grup arasında objektif sonuçlar arasındaki fark belirgindi ve çoklu lojistik regrasyon analizine göre hasta yaşı cerrahi sonuç için prediktif değişkendi [1907]. Ayrıca Sil ve ark.nın çalışmasında, ileri yaş ile endoskopik polip skorunun objektif iyileşme belirtileri ve nazal mukosiliyer temizleme zamanı arasında belirgin pozitif korelasyon vardı, ancak semptomatoloji ile korelasyon yoktu [1909]. Bu daha iyi objektif sonuçlar Reh tarafından doğrulanmamakla birlikte yaşlı grubu sadece 18 hastadan oluşmaktaydı [1908]. Yinelemelerin analizi, opere edilen 192 NP'li KRS hastasının geriye dönük çalışmasında yapılmıştır. Yinelemelerin yaş, cinsiyet, pürülan nazal akıntı, fasiyal ağrı, anozmi, post nazal akıntı, baş ağrısı, nazal allerji ve astım ile ilişkisinin olmadığı gözlenmiştir [1910].
Geriye dönük olgu kontrol çalışmasında, FESC sonuçları 65 yaş üstü 46 KRS hastası ile 18-64 yaş arası 522 hastada karşılaştırılmıştır [1911]. Yaşlı hasta grubunda genç gruba kıyasla komplikasyonlar belirgin olarak daha sık oluşmuştur. Özellikle, orbital komplikasyonlar yaşlı hasta grubunda daha sık gözlenmiştir (düzey III). Jiang ve Su, 65 yaş üstü 171 KRS hastasını, 837 yetişkin hasta ve 16 yaşından genç 104 hasta ile komplikasyon oranları açısından geriye dönük olarak karşılaştırmışlardır. Geriatrik grupta oransız olarak daha fazla operatif komplikasyon payı olduğunu bulmuşlardır. Her üç grupta tedavi sonuçları benzer bulunmuştur [1912]. ESC

sonuçları her iki grupta da KRS'si olan 65 yaş üstü 180 hastanın, 180 (18-65 yaş) yetişkin ile kıyaslandığı bir çalışma ile değerlendirildi. Diabetes mellitus'un hastanı yaşı kadar olmasa da, komplikasyonlar için risk etkeni olduğu gösterilmiştir [1913].

Sonuç: KRS yaşlılarda sık karşılaşılan bir durumdur. Cerrahi öncesi ve sonrasında bildirilen semptomatoloji daha genç hasta popülasyonundan farklı değildir ve postoperatif objektif bulgular yaşlılarda daha iyi gibi görünmektedir. Ancak iki raporda da daha yüksek komplikasyon oranları bulunmuştur. Bunun ötesinde, genel anestezi daha yüksek riskler içerir ve BOS kaçağı gibi ciddi komplikasyonlar sonrası iyileşme daha kötü olabilir.

6.9.3. Cinsiyet

Çalışmaların çoğunda, KRS'li kadınlarda hastalığın daha hafif seyretmesine rağmen daha şiddetli semptomlar sergilendiği bildirilmektedir ve bu, cinsiyet bakımından yanıt biçimindeki sistematik farka bağlıdır [1187, 1914, 1915]. NP'li veya NP'siz KRS'li 514 hastanın yer aldığı ileriye dönük çalışmada, yüz ve baş ağrısı kadınlar arasında daha yaygın iken, burun tıkanıklığı erkekler arasında daha yaygındır. Bu, NP'siz KRS tanısının kadınlar arasında daha sık iken, NP'li KRS tanısının erkekler arasında daha sık olmasıyla kısmi olarak açıklanabilir. Cinsiyet bakımından, diğer bulunan semptomların iyileşmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır [1915]. Diğer çalışmaların çoğu da, erkek ve kadınlar arasında FESC sonrası iyileşmelerin benzer olduğunu göstermiştir [1909, 1910, 1915].

6.9.4. Başlangıçta hastalığın yaygınlığı

BT kesitleri ile ileri hastalık tablosu saptanan olgularda, NP'ler için uygulanan endonazal cerrahi sonrasında yineleme riski daha fazladır [1910]. BT kesit skorları ve polip skorları postoperatif sistemik medikasyon gerekliliği için en güçlü prediktörlerdir [1909].

6.9.5. Primere karşı revizyon cerrahisi

Tedaviye dirençli KRS hastalarında revizyon FESC'nin sağladığı semptomatik rahatlama, primer FESC uygulanan hastalarınkine benzerdir [1785, 1918]. Ancak, bir çalışmada, primer cerrahi uygulanan hastalarda iyileşme, revizyon cerrahisi uygulanan hastalara kıyasla 2 kat daha fazla olmuştur [1189].

6.9.6. İnflamasyon tipi

İnflamasyon tipinin tedaviye etkisi çelişkilidir. Makrolidlerin, NP'li KRS hastalarında, şiddetli BT bulguları varlığında, astım, düşük IgE ve polip dokusunda artmış eozinofil infiltrasyonu olanlarda, daha az etkinliği var gibi görünmektedir [1708, 1713].

BT, sinüs evresi ve periferik eozinofil düzeyi arasında belirgin pozitif korelasyon bulunmaktadır. Anormal eozinofil sayılarının (> 550 hücre/mikroL) %89'u, 12 veya daha yüksek BT skoru ile birliktedir. Total IgE, hastalığın BT evresi ile korelasyon göstermemektedir [1919].
İki çalışmaya göre, total periferal eozinofil sayısının 520/mikroL veya üzerinde olması veya mukozal eozinofili olması durumunda, KRS cerrahisi sonrasında yineleme görme eğilimi artmaktadır [878, 1920]. Ancak bir başka çalışmaya göre, yüksek düzeyde eozinofili olan KRS'li hastalar, postoperatif nazal kortikosteroidler ile tedavi edildiklerinde daha az rekürren sinonazal hastalıktan şikâyetçi olmaktadırlar [27].

6.9.7. Astım

Bronşiyal astım sıklıkla NP'li veya NP'siz KRS'ye eşlik etmekte ve sinüs cerrahisi sonuçları üzerine etkisi bulunabilmektedir. Astım prevalansının KRS hastalarında normal popülasyona göre daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bir çalışma, 145 ardışık KRS hastasında astımın KRS ile birlikteliğinin prevalansını değerlendirmiştir. Astım prevalansı normal yetişkin popülasyonda %5 olmasına karşın, çalışmada %23,4'tür. Bu hastalar ayrıca anlamlı derecede yüksek polip prevalansına (%22, p=0,004), koku bozukluk oranına (%6, p=0,001) ve nazal konjesyon oranına (%60, p=0,037) sahipti. KRS tedavisinde primer sinüs cerrahisi gereksinimi açısından astımın eşlik edip etmemesi fark yaratmamaktadır, ancak astımı olan hastaların anlamlı bir şekilde daha fazla revizyon cerrahisi gereksinimi olmaktadır (ortalama 1,5'e karşın 2,9) (p=0,0003) [1921].

Eş zamanlı astımı olan KRS olgularında daha şiddetli sinüs hastalığı bildirilmiştir [746, 762, 1922, 1923]. Klinik olarak, polip ve astımın birlikte olduğu KRS hastalarında daha yüksek BT skorları, daha şiddetli burun tıkanıklığı ve hipozmi ve daha şiddetli astım varken, poliplerin olmadığı ve astımın eşlik ettiği KRS hastaları daha şiddetli baş ağrısı ve postnazal akıntı yaşamaktadırlar [746, 1922-1924]. İki majör astım çalışmasının verilerine dayanarak, astım hastalarının kendi rinosinüzit değerlendirme anketleri incelenmiştir [1925]. Hasta ifadesine dayalı rinosinüzit prevalansı, çalışmaya katılan 2500 hastanın %70'inde bildirilmiştir. Eş zamanlı rinosinüziti bulunan astım hastalarında daha fazla astım alevlenmesi, daha kötü astım semptomları, daha kötü öksürük ve daha kötü uyku kalitesi gözlenmiştir. Eş zamanlı astım bulunan KRS hastalarında sinüs cerrahisi sonuçlarını araştıran çalışmalar, tutarsız sonuçlar sunmaktadır [1417]. İki geriye dönük analizde, eş zamanlı astım varlığı daha kötü postoperatif endoskopik bulgularla birliktedir [1761, 1775], ancak diğer sonuç parametreleri üzerinde bağımsız etkisi bulunmamaktadır (düzey IV). Tutarlı bir şekilde, postoperatif semptom skorları hem astımlı olanlarda hem de olmayanlarda anlamlı düzelme gösterdi, ancak postoperatif endoskopik bulgular astımlı olanlarda daha

kötüydü. Tüm çalışmalarda olmamak üzere [1910, 1926], NP'li KRS ve NP'siz KRS hastalarında FESC sonrası rekürrens açısından ana belirleyici aspirin intoleransı eşlik etsin veya etmesin, astım varlığıdır [878, 1521, 1923].

6.9.7.1. NP'siz KRS'de astım

Tüm yaşlarda KRS ve astım güçlü bir şekilde (uyarlanmış OR: 3,47; %95 GA: 3,20-3,76) bir arada görülür [1927]. Eş zamanlı astım, NP'siz KRS hastalarında sıktır [122]. Tüm çalışmalarda olmamak üzere [1926], NP'siz KRS hastalarında astım, FESC sonrası rekürrens için ana belirleyici olarak gösterilmiştir [878, 1923].

6.9.7.2. NP'li KRS'de astım

Astım, NP'li KRS olan beyaz hastalar arasında NP'siz KRS'ye kıyasla daha fazla görülmektedir, ancak aynı durum Çinli hastalardaki polipler için geçerli değil gibi görünmektedir [565, 621]. Tüm çalışmalarda olmamak üzere [1926], aspirin intoleransı ile birlikte ya da olmadan, KRS hastalarında astım, FESC sonrası rekürrens için ana belirleyici olarak gösterilmiştir [878, 1923].

6.9.7.3. Tedavinin bronşiyal astım üzerine etkisi

Lund [1928] ve Scadding [1929] tarafından, sinüs cerrahisi ve KRS'nin medikal tedavisi bronşiyal astım seyrini ne yönde değiştirebilir sorusu incelenmiştir. Yazarlar kanıtların belirsiz yapısını tanımlamışlar ve kanıtların ağırlığının yararlı etkileri düşündürdüğü sonucuna varmışlardır. Daha sonra yayımlanan çalışmalar bu görüşü destekler niteliktedir [1416, 1924, 1930, 1931]. Bir olgu serisine, eş zamanlı astımı olan 50 KRS'li hasta dâhil edilmiştir [1924]. Ragab ve ark., 43 astım hastasının dâhil olduğu, sinüs cerrahisi ve medikal tedavinin randomize olarak uygulandığı, polipli veya polipsiz KRS hastalarında tedavi sonuçlarını kıyaslayan ileriye dönük bir değerlendirme bildirmişlerdir [1423]. Sonuç parametreleri, astım semptomları, kontrol, FEV1, tepe akımı, nefesteki nitrik oksit, ilaç ihtiyacı ve çalışmanın başlangıcından 6 ve 12 ay sonra hastaneye yatıştır. Her iki tedavi seçeneğinde de toplam astım kontrolü anlamlı derecede iyileşmiş, ancak nazal polip alt grubunda iyileşmenin sağlanabildiği medikal tedavi sonrası, daha iyi devam ettirilmiştir. Polip hastalarında medikal tedavi, nefesteki azalan nitrik oksit ve artan FEV1 bakımından, cerrahiye kıyasla üstün bulunmuştur. İki hastanın astımları postoperatif kötüleşmiştir. KRS'nin tedavisi ister medikal ister cerrahi olsun, eşlik eden astıma yararlı olur; nazal polipozis ile ilişkili olanlar medikal tedaviden daha fazla yarar görür (Düzey 1b). Haruna ve ark., buna ek olarak makrolidlerle tedavide, astımın negatif faktör olduğunu göstermişlerdir [1713]. Palmer ve ark., ESC uygulanan ardışık 75 astımlı KRS hastası içinden seçilen 15 steroid bağımlı astımlı KRS hastasını, geriye dönük dosya kayıtlarından incelemişlerdir [1932]. Sonuç parametreleri, oral prednizon toplam dozu ve alındığı gün sayısı ve sinüs cerrahisinin uygulandığı yılda cerrahi öncesi ve sonrası antibiyotik kullanımıdır. Çalışma ölçütlerini karşılayan 15 hastanın 14'ünde postoperatif toplam oral prednizon gün ihtiyacı azalmıştır. Antibiyotik kullanımı da azalmıştır (p<0,045), preoperatif ortalama dokuz hafta antibiyotik kullanımına karşı postoperatif yedi hafta kullanım söz konusudur (Kanıt düzeyi IV).

Sonuç
Açıkçası, çeşitli karışık önermeler eş zamanlı astım olmasının KRS cerrahi tedavisi üzerine etkisini henüz tam olarak tanımlamamıştır. Yakın yıllarda basılan yayınlarda, eş zamanlı görülen astım tedavisinde, KRS'nin cerrahi tedavisinin olumlu etkisinin olduğu ağırlıklı olarak yer almaktadır. Ancak kanıt düzeyi düşüktür [122].

6.9.8. Aspirinle alevlenen hastalık (AASH)

AASH bulunan KRS hastalarının çoğunda difüz, yaygın rinosinüzit bulunmaktadır [762]. AASH hastaları genellikle daha şiddetli astım ile başvurur [1519]. AASH tutarlı bir şekilde sinüs cerrahi sonuçlarını olumsuz etkilemektedir [1419, 1420, 1504, 1517, 1933, 1934]. Aspirin intoleransı olan ve olmayan hastaların yakınmaları ESC sonrası anlamlı derecede iyileşmektedir, ancak BT kesitlerinde iyileşme aspirin intoleransı olmayanlarda, olanlara göre daha fazladır [1519]. FESC her iki gruptaki hastalarda da yararlı olmasına rağmen, AASH hastalarının, aspirini tolere edebilen hastalarla kıyaslandığında, anlamlı derecede daha iyi sonuçları ve azalmış inhale kortikosteroid ihtiyacı vardır [1518]. FESC sonrası kokunun düzelmesi, eş zamanlı görülen AASH'nin varlığından anlamlı derecede etkilenmektedir [1520]. AASH'si olan hastaların, astımı olmayan veya triaddan sadece astımı olanlarla karşılaştırıldığında, rekürrens sonrası ikinci cerrahiye gitme eğilimi anlamlı şekilde (risk-olasılık oranı, 2,7; %95 GA, 1,5-3,2; p < 0,01) fazla gibi görünmektedir [1521].

Sonuç
AASH'nin eşlik ettiği KRS hastaları daha yaygın sinüs hastalığı nedeniyle zorluk yaşamaktadırlar. Sinüs cerrahisinden yarar görmektedirler, ancak bu AASH olmayan hastalara kıyasla daha azdır. Hastalık rekürrensine aspirin toleranslı KRS hastalarına göre daha fazla yatkındırlar ve revizyon cerrahisine daha sık giderler.

6.9.9. Allerji ve atopi

Çalışmaların çoğunda, allerji tanısı tek başına pozitif deri "prick" testi ve/veya serum spesifik IgE tayinlerine dayanılarak konulmuştur. Bu atopiyi gösterir, ancak allerjik rinit (AR) tanısı, özellikle persistan AR tanısı için yeterli olmayabilir [1933]. Tutarlı bir şekilde, KRS hastalarında bildirilen atopi %50 ile 80 arasında değişmektedir ki bu genel popülasyondakinden yüksektir. Geniş kesitsel bir çalışmada, AR grubu içinde kronik sinüzitin risk oranı 4,5 olarak gösterilmiştir [1935]. Atopik hastalarda KRS daha şiddetli seyretme eğilimindedir [530, 1623, 1936-1940]. Atopi, polipli ve polipsiz KRS ile eşit derecede ilişkilidir [1941]. Cerrahi sonuçlarına allerjinin potansiyel negatif etkisi üzerine çeşitli

çalışmalar bulunmaktadır. Atopinin olumsuz etkisi olduğuna dair çok sayıda çalışma bulunmaktadır [1775, 1887, 1900]. Ancak, az sayıda çalışma atopi ile bir bağ oluşturamamaktadır. Yeni çalışmalara göre allerji, tedavi başarısızlığı için belirleyici gibi görünmemektedir [1926, 1942-1944].

6.9.10. Kistik fibrozis

KF'de, NP'li veya NP'siz KRS görülmektedir [1945]. KF hastalarındaki KRS'nin inflamatuar profili, KF olmayan KRS hastalarındakinden farklıdır [18, 1482, 1945]. Kalıcı Pseudomonas aeruginosa kolonizasyonu sık bir bulgudur. Paranazal sinüsler genellikle farklı bakteriyel alt popülasyonları barındırmaktadır ve kolonizasyonun erken dönemlerinde sinüslerden alt solunum yoluna göç var gibi görünmektedir; bu da sinüslerde bağımsız adaptasyon ve evolüsyon olduğunu akla getirmektedir. Paranazal sinüsler muhtemelen adapte olmuş ve zaman zaman akciğerlere ekim yapan P. aeruginosa kolonileri için korunmuş bir hücre oluşturur ve sonuçta kronik akciğer enfeksiyonlarının gelişmesinin önünü açar [1437].

Akciğer transplantasyonundan sonra, 37 KF hastasına sinüs cerrahisi uygulanmış ve mikrobiyolojik incelemeler için tekrarlayan sinüs aspiratları ve bronkoalveolar lavajlar elde edilmiştir. Sinüs cerrahisi %54 hastada başarılı (üç veya daha az P. aeruginosa aspiratları) ve %27 hastada kısmen (4 veya 5 pozitif aspirat) başarılıdır [1459]. Sinüs aspiratları ve bronkoalvelolar lavajlarda bakteriyel üreme açısında kuvvetli bir korelasyon izlenmiştir ($p<0,0001$). Başarılı sinüs tedavisi trakeobronşit ve pnömoni sıklığının azalmasına yol açmış ($p=0,009$) ve bronşiyolitis obliteransın görülme sıklığında daha düşük olma eğilimine neden olmuştur ($p=0,23$) (Kanıt düzeyi IV). Aylık antimikrobiyal yıkamalar ile takip edilerek FESC ile tedavi edilen (n=32) grup, postoperatif yıkama yapılmayan geleneksel sinüs cerrahisi grubu (n=19) ile karşılaştırılmıştır. FESC ve antral yıkama ile izlenenlerin hasta başına daha az ameliyat olduğu ve 1 yıl (%10'a karşın %47) ve 2 yıllık (%22'ye karşın %72) izlemde tekrarlayan cerrahilerin azaldığı izlenmiştir (Kanıt düzeyi IV). Bütün çalışmalar, sinüs cerrahisinin alt solunum yollarına olumlu etkisi olduğunu göstermemektedir [1946]. Genel olarak FESC sonrası belirgin iyileşme olmaktadır, ancak sıklıkla rekürrensler gözlenmektedir [1947, 1948]. KF hasta grubunda başlangıçtaki hastalık şiddeti kötü olmasına rağmen, komorbid KF olan yetişkinlerde objektif ve QOL iyileşme düzeyleri, KF'si olmayan hastalarla benzerdir [1456].

Sonuç

KF hastaları, sıklıkla şiddetli KRS'den, özellikle medikal tedaviye dirençli difüz poliplerden yakınırlar. Nüks etme eğilimi nedeniyle, semptomatik rahatlama için sıklıkla tekrarlayan sinüs cerrahileri gerekmektedir. KF hastalarında, paranazal sinüsler, akciğer enfeksiyonlarını tetikleyen P. aeruginosa için bir kaynak olarak görev yapar. Takip eden lokal antibiyotik yıkamaları, rekürren KRS ve akciğer enfeksiyonlarını engellemeye yardımcı olacaktır.

6.9.11. İmmün disfonksiyon

KRS ile beraber görülen immün yetmezlik durumları, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu, kemik iliği transplantasyonu (KİT) ve humoral immün yetmezlikleri kapsar.

6.9.11.1. HIV pozitif/AIDS hastaları

HIV pozitif hastalar için ilk tedavi seçeneği medikaldir, dirençli olgularda tanımlanmış organizmalar hedef alınır. Cerrahi tedavi, hedeflenen organizmalara yönelik tedavinin yanıt vermediği durumlar için saklanmalıdır. Sabini ve ark., 16 kazanılmış immün yetmezlik (AIDS) hastasında uyguladıkları ESC deneyimlerini geriye dönük olarak incelemişlerdir [563]. Ortalama 16 aylık izlem süresi boyunca, ESC uygulanan 14 hasta preoperatif durumlarına göre iyileşmişlerdir (Kanıt düzeyi IV). Bir geriye dönük olgu serisi çalışmasında, 1987 ve 1998 yılları arasında ESC uygulanan 106 HIV pozitif hasta değerlendirilmiştir [1949]. 1987 ve 1991 yılları arasında sadece etkilenen sinüsü hedefleyen minimal invaziv sinüs cerrahisi uygulanması, sadece %20 klinik iyileşme sağlamıştır. 1992'den sonra yazarlar HIV pozitif hastalarını sfenoetmoidektomi, orta mea antrostomisi ve frontal reses drenajı gibi daha geniş cerrahilerle tedavi ederek, CD4 sayımlarından bağımsız olarak %75 oranında klinik iyileşme sağlamışlardır (Kanıt düzeyi IV). İki olgu serisinde, Murphy ve ark., medikal tedaviye dirençli 30 HIV pozitif KRS hastasında klinik sonuçları gözlemlemişlerdir [1950]. Sonuç parametreleri, koku testleri, semptom skorları ve iyi hissetme kalitesi değerlendirmesidir. ESC sonrası semptomlar ve iyi hissetme kalite skorları iyileşmiş, ancak koku eşiklerinde anlamlı düzelme olmamıştır (Kanıt düzeyi IV). AIDS hastaları invaziv fungal sinüzit geliştirebilirler. Erken saptanması durumunda, cerrahi ve antifungal tedavi kombinasyonu yararlı olabilir [1951, 1952].

6.9.11.2. Kemik iliği transplantasyonu

KİT, kazanılmış immün yetmezliğin sık bir sebebidir. Allojeneik KİT, yaklaşık olarak %40 oranında akut veya KRS ile birliktedir [1953]. Sinüzit geliştiren 18 KİT hastanın sinüs mikrobiyolojisi, antral ponksiyonla ve orta meadan alınan sürüntülerden elde edilen 41 mikrobiyolojik örnek ile incelendi [1954]. En sık izole edilen ajanlar P. aeruginosa ve Serratia marcescens gibi gram-negatif bakterilerdi. Gram-pozitif bakteriler %27 oranında izole edildi. Örneklerin %16'sından değişik mantarlar izole edildi. Kırk bir örneğin beşinde antral ponksiyon ve nazal sürüntüler arasında mikrobiyolojik tutarlılığa rastlandı. Kennedy ve ark., sinüs ve

paranazal dokularda invaziv fungal enfeksiyonu kanıtlanmış 29 kemik iliği alıcısını bildirmişlerdir (1692 KİT uygulananların %1,7'si). Tüm hastalar cerrahi girişime ek olarak, amfoterisin, rifampin ve koloni stimülan faktör gibi medikal tedaviler almıştır. Cerrahi tedavi, minimal invaziv girişimlerden medial maksillektomiye varan dağılım göstermekteydi. Başlangıçtaki fungal enfeksiyona bağlı mortalite oranı %62'dir. Hastaların %27'sinde başlangıç enfeksiyonu iyileşmiş ancak hastalar diğer sebeplerden ölmüştür. Kraniyal veya orbital tutulum ve/veya kemik erozyonu olduğunda prognoz kötüdür. Geniş cerrahinin ESC'ye üstünlüğü bulunmamaktadır (Kanıt düzeyi IV). Sinüs cerrahisinin uygulandığı 311 KİT hastasının 28'i geriye dönük olarak incelenmiştir [1956]. Fungal sinüzit gözlenmemiştir. Agresif cerrahi yüksek mortaliteye yol açmıştır, oysa ki yoğun postoperatif bakım ile birlikte sınırlı cerrahi yaklaşımların uygun olduğu kanıtlanmıştır (Kanıt düzeyi IV).

6.9.11.3. Edinsel olmayan immün yetmezlikler

Sık görülen değişken immün yetmezlik, ataksia telenjektazia veya "X-linked agammaglobunemia" gibi hümoral immün yetmezlik hastaları, KRS gelişmesi bakımından yüksek risk taşımaktadırlar [1543, 1957-1959]. Chee ve ark., medikal tedaviye dirençli şiddetli KRS yakınması olan 79 hastayı, 316 polipli veya polipsiz KRS hastası arasından seçti [560]. Elli yedi hastaya daha önce bir veya daha fazla sinüs cerrahisi uygulanmıştı. Dâhil edilen 79 hastanın yaklaşık olarak %30'unda azalmış T-hücresi işlevi vardı ve yaklaşık olarak %20'si bir çeşit immünoglobülin yetmezliğine sahipti. Yüzde 10 oranında hastaya sık görülen değişken immün yetersizlik tanısı konuldu. Benzer şekilde, uzun süreli rinosinüzit olan çok sayıda hastada, özellikle IgG3 alt sınıfı olmak üzere hümoral immün yetmezlikler tespit edildi [1633, 1960]. Ayrıca Carr ve ark. tıbbi tedaviye dirençli KRS hastalarında, düşük serum IgA, immünizasyon öncesi düşük anti-pnömokokal titreleri ve spesifik antikor eksikliğinin prevalansının daha yüksek olduğunu göstermişlerdir [1533].
Ancak, sinüs mantar topu, polipli veya polipsiz KRS'si olan seçilmemiş hastalarda hümoral immün yetmezlikler, genel popülasyondan daha sık değildir [1961]. Yakın zamanda, izole immünglobülin veya IgG alt sınıf eksiklikleri sorgulanmış ve KRS hastalarında protein ve kapsüler polisakkaridlerin aşı yanıtlarının hümoral immün işlevleri ölçmek için daha uygun olduğu öne sürülmüştür [1962, 1963, 1964, 1965]. İmmün yetmezlik hastalarına uygulanan cerrahinin sonuçları diğer KRS'ler ile benzer gibi görünmektedir [1544, 1966].

Sonuç
Elde olan küçük serilere göre HIV pozitif hastalarda, KİT hastalarında ve edinsel olmayan immün yetmezlik hastalarında ESC etkili görünmektedir. Mantar enfeksiyonunun görüldüğü KİT hastalarında geniş cerrahi, FESC'ye üstün değildir. Edinsel olmayan immün yetmezliklerde cerrahi sonuçlar diğer KRS hastaları ile benzerdir.

6.9.12. Yorgunluk

Yorgunluk, KRS hastalarında yaygın bir semptomdur [75] ve fasiyal basınç, baş ağrısı ve burun akıntısı şiddet skorlarına yakın şiddet skorları vardır. FESC'nin yorgunluk üzerine etkisini ölçen bir meta-analizde, yorgunlukta havuzlanmış majör KRS kriterlerindeki iyileşmeye eşit anlamlı iyileşme bildirilmiştir [1967]. Çeşitli gruplarda FESC'nin yorgunluk yanıtlarını değerlendiren 11 bağlantısız araştırmanın alt grup analizinin yapıldığı bir çalışmada, şiddetli yorgunluk gözlenen hastaların daha az şiddetli yorgunluğu olan hastalara kıyasla, daha belirgin iyileşme gösterdikleri saptanmıştır [1968]. Preoperatif yorgunluk şiddeti KRS ve nazal polipozis hastalarında sadece KRS olan hastalarınkinden daha azdır; ancak preoperatif yorgunluk fibromiyalji veya depresyon hastalarında daha şiddetlidir.

6.9.13. Fibromiyalji

KRS ve komorbid fibromiyaljisi olan hastalar FESC sonrası, yaş, cinsiyet ve hastalık şiddeti bakımından kontrol edilmiş fibromiyalji olmayan hastalarla benzer QOL iyileşmesi göstermektedir [1969].

6.9.14. Biyofilm

Bakteriyel biyofilm oluşumu; pozitif kültür sonuçları, önceki sinüs cerrahisi ve örnek toplamadan önceki ay steroid kullanımı ile anlamlı şekilde ilişki göstermektedir; ancak poliplerin, Samter triadı, uyku apnesi, sigara, yaş veya cinsiyet ile anlamlı ilişkisi yoktur [1970].

Değişik biyofilm türleri değişik hastalık fenotipleri ile birliktedir. H. influenzae biyofilmleri tipik olarak hafif hastalıklarda iken, S. aureus daha şiddetli, cerrahiye dirençli örüntü ile birliktedir [692]. Biyofilm olan hastalar preoperatif olarak daha şiddetli hastalığa ve postoperatif kalıcı semptomlara, devam eden mukozal ödeme ve enfeksiyonlara sahiptir [686, 693, 1923, 1971]. Astım ve biyofilm oluşturan bakteri varlığının, KRS revizyon cerrahisi ile bağımsız olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir [1923].

6.9.15. Sigara

Sigara içmenin FESC sonuçları üzerine etkisi açık değildir. Çalışmaların çoğu, sigara içmenin FESC sonuçları üzerine bir etkisinin olmadığını göstermektedir [770, 1972-1974]. Buna rağmen bir çalışma, artmış sigara içiciliğinin daha kötü postoperatif endoskopi skorlarına katkıda bulunabileceğini öne sürmüştür [770]. Bir diğer çalışma, sigara içilmesinin preoperatif semptomları etkilemediğini, ancak sigara içenlerin daha kötü postoperatif sonuçları olduğunu göstermiştir [763].

6.9.16. Mesleksel maruziyet

Mesleksel ajanlara maruz kalmanın, mesleksel solunum yolu hastalıklarına neden olacağı çok iyi bilinmektedir [1975]. Yeni bir çalışma, mesleki ajanlara maruz kalmanın, revizyon cerrahisine gereksinim duyulmasından anlaşılacağı üzere, KRS oluşması ve sebat etmesi için bir risk faktörü olduğunu göstermiştir[1976].

6.9.17. Gastroözofageal reflü

Chambers ve ark. [1941] 182 hastada sadece gastroözofageal reflü hastalığının zayıf semptomatik iyileşme için istatistiksel olarak anlamlı prediktör faktör olduğunu göstermiştir. Ancak, birçok diğer çalışma bu sonuçları tekrar edememiştir ve gastroözofageal reflü KRS'yi oluşturmaktan daha çok, semptomlarını taklit ediyor gibi görünmektedir [1788].

6.9.18. Osteit

Yeni bir retrospektif çalışmada, osteit derecesi neredeyse lineer bir yanıtla doğrudan revizyon cerrahi sayısı ile ilişkilidir. Ancak, çalışmanın doğası nedeniyle bunun neden sonuç ilişkisine bağlı veya ikincil gelişen bir durum olduğu açıklanamamıştır [1388]. Postoperatif tedavi sonuçları ve osteit arasındaki ilişkiyi ortaya koyan bir çalışma, bir bağlantı için kanıt ekleyerek benzer sonuçları göstermiştir [1778] (Kanıt düzeyi IV).

6.10. Pediatrik kronik rinosinüzit tedavisi

6.10.1. Özet

Çocuk KRS'si yetişkinlerdeki gibi iyi çalışılmamıştır. Hastalığın oluşmasına bakteriyolojik ve inflamatuar etkenler dâhil olmak üzere çok sayıda etken katkı sağlamaktadır. Bu duruma pediatrik yaş grubunda en belirgin katkı sağlayan adenoidlerdir. Başlıca tedavisi, cerrahinin medikal tedaviye yanıt vermeyen kesim için saklanması koşulu ile, medikaldir.

6.10.2. Çocuk kronik rinosinüzitinin medikal tedavisi

6.10.2.1. Antibiyotikler

Literatürde çocuklarda KRS tedavisinde antibiyotik kullanımını destekleyen iyi kanıtlar yoktur. Otten ve ark., yaşları 3 ile 10 arasında değişen, en az 3 ay pürülan burun akıntısı, rinoskopide pürülan belirtiler ve direkt filmlerde unilateral veya bilateral maksiller sinüs anormallikleri ile tanımlanan 141 KRS'li çocuğu incelemişlerdir [1977]. Hastaların aşağıda yer alan 4 tedaviden birini 10 gün boyunca seçim olmaksızın almaları sağlanmıştır: Serum fizyolojik burun damlası (plasebo), ksilometazolin 0,5 burun damlası ile birlikte amoksisilin 250 mg po günde üç kez, anestezi altında maksiller sinüs drenajı ve yerinde bırakılan kateter ile en az 5 gün boyunca yıkama, drenaj ve amoksisilin ve ksilometazolin kombinasyonu ile drenaj ve yıkama. Tedavi sonrasında hastalar, 26 haftaya kadar izlenmiş ve öykü bulguları, fizik muayene veya maksiller sinüs filmlerine dayanarak tedaviler arasında kür oranları açısından bir fark bulunmamıştır. Tüm grup için kür oranı %69 civarındadır. Bu çalışmanın, tedaviler arasında anlamlı bir fark göstermemiş olmasına rağmen, randomizasyon ve körleştirme eksikleri ve plasebo grubunun sürekli serum fizyolojik damlatmasının yararı olabileceği gibi, bazı metodolojik kısıtlılıkları da bulunmaktadır. Ayrıca, bu çalışma etmoid sinüslerin durumunu ortaya koymamış ve objektif değerlendirme seçeneği olarak direkt grafiler kullanılmıştır. Aynı grup, daha sonra yaptıkları bir çalışmada, yaşları 2 ve 12 arasında değişen, ilk çalışmalarındaki gibi KRS olarak tanımlanan 79 çocuğa sefaklor (20 mg/kg/gün) ve plasebo kullanarak randomize çift-kör çalışma gerçekleştirmişlerdir [1978]. Tüm hastalara ponksiyon ve yıkama uygulanmış ve 1 hafta boyunca sefaklor veya plasebo almak üzere randomize edilerek 6 hafta izlenmişlerdir. Altı hafta sonra, sefaklor (%64,8) ve plasebo (%52,5) alan çocuklar arasında iyileşme oranları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu çalışmanın tedavi sonuçlarını etkileyebilecek sınırlamaları, tüm çocuklara ilk önce ponksiyon ve yıkama uygulanması, daha gruplara ayrılmadan bunun bütün hastalara yarar sağlayıp antibiyotiği gereksiz kılmış olabilmesi ve sinüsleri değerlendirmek için direkt filmler kullanılmasıdır.

KRS'li çocuklarda antibiyotiklerin herhangi bir süreyle kullanılmasını destekleyen iyi kanıtlar bulunmamasına rağmen, günlük uygulamada, bu çocuklar sıklıkla akut rinosinüzit bölümünde yer alan antibiyotiklerin aynısı ile ancak tipik olarak daha uzun, 3 ve 6 hafta arasında değişen sürelerle tedavi edilmektedir. Bu uygulamayı destekleyen verinin olmaması nedeniyle, antimikrobiyal direnç riskinin artması olasılığı karşısında tedavinin gerekliliği tartılmalıdır. Ayrıca, gerçekte tedavi edilenin KRS mi yoksa önceden var olan kronik bir hastalığın üstüne binmiş akut alevlenme mi olduğunu tespit etmek zordur. Kullanılan antibiyotiğin tipi, genellikle ülkeden ülkeye göre değişebilen yerel direnç yapısına bağlıdır. Ek olarak, belirli coğrafik bir bölgede sıkça görülen bakteriyi kapsayacak en dar spektrumlu antibiyotiğin kullanılması önerilebilir.
Özetle, geçerli veriler çocuklarda KRS tedavisinde kısa dönem antibiyotik kullanımını desteklememektedir (Öneri gücü derecesi: B). Çocukların KRS tedavisinde uzun dönem antibiyotik kullanımının yeri olabilir (erişkin KRS eş değeri) (Öneri gücü derecesi: D).
İntravenöz antibiyotik tedavisi, maksimal medikal tedaviye yanıt vermeyen KRS tedavisinde ESC'ye bir alternatif olarak çalışılmıştır. Yaşları 10 ay ile 15 yıl arasında değişen KRS'li 70 çocuğun geriye dönük analizinde, Don ve ark., maksiller sinüs yıkaması ve selektif adenoidektomi sonrası kültür yönlendirmesi ile belirlenen antibiyotiğin 1-4 hafta

kullanılmasının, semptomlarda %89 tam iyileşme sağladığını bulmuşlardır [1979]. En sık kullanılan iv sefuroksimi, ampisilin sulbaktam, tikarsilin klavulanat ve vankomisin izlemektedir. Başarılı sonuçlarına rağmen, yüzeyel tromboflebit (%9), yerleştirme sırasında venotomi gerektiren telin çıkması (%1) ve serum hastalığı, psödomembranöz enterekolit ve ilaç ateşi gibi antibiyotik ilişkili komplikasyonlar, tedaviye bağlı olumsuz etkiler görülmektedir. Benzer bir geriye dönük çalışma, yaşları 1,25 ve 14,5 arasında dağılan, medikal tedaviye dirençli KRS'si olan 22 çocuğu değerlendirmiştir [1980]. Hepsine adenoidektomi, maksiller sinüs aspirasyonu ve irrigasyonu uygulanmış ve iv kateter yerleştirilerek kültüre dayalı iv antibiyotik tedavisine semptomların kaybolmasına kadar devam edilmiştir (ortalama tedavi süresi 5 hafta). Tüm hastalarda, iv tedavinin sonunda semptom kontrolüne ulaşılmış ve %89'unda KRS semptomlarında uzun dönem iyileşme gözlenmiştir (iv tedavi kesildikten >12 hafta sonra). Geriye dönük tasarım, randomizasyonun olmaması ve plasebo kollarının olmaması bu çalışmaların değerini sınırlamaktadır. Bunun ötesinde, sinüse irrigasyon/aspirasyon ve adenoidektomi gibi girişimlerin uygulanıyor olması nedeniyle, iv antibiyotik tedavisinin yararlı olduğunu iddia etmek zordur. Bundan dolayı, çocuklarda KRS tedavisi için tek başına iv antibiyotik tedavisi desteklenmemektedir (Öneri derecesi: C).

6.10.2.2. Kortikosteroidler

KRS'si olan çocuklarda intranazal kortikosteroidlerin etkisini değerlendiren RKÇ bulunmamaktadır. Ancak, yetişkinlerde polipli veya polipsiz KRS tedavisinde kanıtlanmış yararı (Bölüm 6.1ve 6.5'e bakınız) ve çocukların AR tedavisinde kanıtlanmış etkinliği ve güvenliği nedeniyle, intranazal kortikosteroidler KRS tedavisinde ilk sıra seçenek hâline gelmiştir [1981, 1982, 1983]. Yakın bir zamanda, bulgu ve belirtilerin 3 aydan daha uzun sürdüğü ve BT anormallikleri gösteren çocuk KRS'sinde, randomize, plasebo-kontrollü çift-kör bir çalışma yürütülmüştür [1984]. Tüm çocuklar 30 gün boyunca amoksisilin/klavulanat ile tedavi edilmiş ve tedavinin ilk 15 gününde metilprednizolon veya plasebo almak üzere randomize edilmişlerdir [1 mg/kg/gün (maksimum 40 mg) 10 gün, 0,75 mg/kg/gün 2 gün, 0,5 mg/kg/gün 2 gün ve 0,25 mg/kg/gün 1 gün]. Çocukların ortalama yaşı 8 yıl ve total BT skoru hafif-orta derecede hastalık düşündürecek şekilde 11-12 (maksimal skor=24) idi. Tedavi sonuçları başlangıç ile karşılaştırıldığında, her iki gruptaki tüm parametrelerde (semptom ve BT skorları) anlamlı düzelme saptandı ve bu, tek başına antibiyotik ve antibiyotik ve steroid birlikte kullanıldığında, başlangıçla karşılaştırıldığında her ikisinin de sonuçları iyileştirdiğini düşündürmekteydi. Bundan başka, oral steroidlerin plaseboya ek olarak öksürük, BT kesitleri, nazal obstrüksiyon, postnazal akıntı ve total semptom skorları üzerine anlamlı ek etkisi vardı. Ne yazık ki, antibiyotiklerin tek başına etkinliğinin kanıt gücü plasebo grubunun yokluğu nedeniyle azalmaktadır, ancak antibiyotiklerin steroid ile kombinasyonunun tek başına antibiyotiğe üstünlüğü bu çalışma ile desteklenmiştir. Çocuklarda, NP'li ve NP'siz KRS tedavisinde nazal kortikosteroidler ilk seçenektir (Öneri derecesi: D).

6.10.2.3. Yardımcı tedaviler

Nazal irrigasyonlar ve dekonjestanların rinosinüzit ataklarının sıklığının azalmasına yardımcı olduğu düşünülmüştür. Michel ve ark., 2005 yılında randomize, ileriye dönük, çift-kör, kontrollü çalışmada, bir ile iki-altı yaş arası çocuklarda 14 günlük tedavi (1-2 sprey) boyunca izotonik serum veya nazal dekonjestan kullanımının etkilerine bakmışlardır [1985]. Değerlendirilen sonuçlar mukozal inflamasyon ve nazal açıklıktır. Her iki grupta da, gruplar arası anlamlı fark olmaksızın iyileşmenin saptandığı gözlenmiştir. Serum fizyolojik sprey ile yan etki gözlenmemiştir. Dekonjestan grubunda, bu tür ilaçların aşırı kullanım potansiyeli olduğunu gösterecek şekilde reçetelendirilenden %120 daha fazla kullanım olmuştur. Rinitis medikamentoza olgusu bildirilmemiştir.

Yeni bir Cochrane derlemesi, serum fizyolojiğin tedavisiz izlem, plasebo, diğer tedavilere ek veya karşı olarak kullanıldığı durumda karşılaştırmaların yapıldığı RKÇ'leri analiz etmiştir [1736]. Üçü çocuklarda yürütülmüş olmak üzere, toplam 8 çalışma dâhil olma kriterlerini karşılamaktaydı. Çalışmalar, geniş bir yelpazedeki uygulama tekniklerini, kullanılan serum fizyolojiğin ozmolaritesini ve karşılaştırıcı tedavileri kapsamaktaydı. Serum fizyolojiğin tek başına kullanıldığında KRS semptomlarının tedavisinde yararlı olduğuna dair kanıtlar vardı. Ayrıca tedaviye serum fizyolojik eklendiğinde yararlı olduğuna ve serum fizyolojiğin intranazal steroid kadar etkin olmadığına dair kanıtlar bulunmaktadır. Serum fizyolojik ne şekilde verilirse verilsin iyi tolere edilmektedir. Daha yeni bir çalışmada, Wei ve ark., randomize, ileriye dönük, çift-kör bir çalışmada, KRS olan 40 çocuğu, 6 hafta boyunca günde bir kez serum fizyolojik veya serum/gentamisin irrigasyonu uygulayarak değerlendirmiştir [1986]. Her iki grupta 3 hafta sonunda QOL skorlarında ve 6 hafta sonunda da BT skorlarında anlamlı düzelmeler görülmüş ve gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır; bu durum serum fizyolojik irrigasyonuna gentamisin eklenmesinin ek bir yarar sağlamadığını göstermektedir.

Klinisyenler, KRS tedavisi için antihistaminikler ve lökotrien modifiye ediciler gibi diğer tedavileri, özellikle allerjik rinitteki etkinliği nedeniyle elbette ki denemektedirler. Ancak etki potansiyelleri hakkında ve çocuklardaki KRS bağlamında yararlı olduklarına dair bir veri bulunmamaktadır. Bu ajanların kullanımını, kanıtlanmış AR'lı çocuklar için saklamaktayız.

6.10.3. Çocuklarda kronik rinosinüzitin cerrahi tedavisi

Adenoidektomi, opere edilen çocukların %50'sinde KRS semptomlarının iyileşmesinde başarılıdır. Bunun, semptomların tek başına adenoide bağlı olmasına mı, yoksa sinüs hastalığına katkıda bulunan adenoid dokusunun ortadan kalkmasına mı bağlı olduğu açıklığa kavuşmamıştır

Rinosinüzit için cerrahi girişim, genellikle maksimal medikal tedaviye yanıt vermeyen KRS hastalarında düşünülmektedir. Bunu tanımlamak zordur, ancak genellikle bir dizi antibiyotik ve intranazal ve/veya sistemik steroidler kullanılmakta ve uygulayıcılar ve uygulama yerlerine bağlı geniş farklılık göstermektedir. Antral irrigasyon ve sinüs balon dilatasyonuyla birlikte veya tek başına adenoidektomi ve FESC, en çok tercih edilen tedavi yöntemleridir.

6.10.3.1. Antral irrigasyon ve sinüs balon dilatasyonuyla birlikte veya tek başına adenoidektomi

KRS hastalarında adenoidin alınmasının ardında yatan gerekçe kaynağını, adenoidlerin nazofarengeal bakteri deposu (daha önce açıklandığı gibi) olması ve olasılıkla pek çok semptoma adenoidin kendisinin yol açtığı hipotezinden almaktadır. Yakın zamanda bir meta-analiz, KRS olan çocukların tedavisi için tek başına adenoidektomi uygulanmasının yararını değerlendirmiştir [(1987)]. Derlemeye, ölçütleri karşılayan 9 çalışma dâhil edilmiştir. Ortalama örnek büyüklüğü 46 birey ve ortalama yaş 5,8 (4,4-6,9 yaş) idi. Tüm çalışmalar, adenoidektomi sonrası hastaların yarısı veya daha fazlasında sinüzit semptomlarının veya tedavi sonuçlarının adenoidektomiden sonra iyileştiğini göstermiştir. Dokuz çalışmanın sekizi meta-analize girmek için benzer uygunluktaydı ve bunlarda adenoidektomi sonrası anlamlı derecede iyileşen hastaların oranı %69,3'tü. Ramadan ve Tiu, 10 yıllık dönemden sonra adenoidektominin başarısızlıklarını bildirmiş ve 7 yaşından daha küçük ve astımı olan çocukların adenoidektomi sonrası başarısızlık yaşama eğiliminde olduğunu ve ileride kurtarma FESC'si gerektireceğini bulmuştur [(1988)].

Maksiller antral irrigasyon sıklıkla adenoidektomi ile bir arada uygulanmaktadır. Bu eklenen girişimin etkinliğini araştırmak için, Ramadan ve ark., KRS için adenoidektomi uygulanan 60 çocuğu (uzamış medikal tedaviye rağmen semptomatik ve pozitif BT kesitleri olan) analiz etmişlerdir, bunların 32'sinde ayrıca sinüs yıkaması yapılmış ve orta meatustan alınan kültüre uygun antibiyotik uygulanmıştır [(1989)]. Tüm çocuklar postoperatif 2 hafta boyunca antibiyotik almışlar ve sonuçlar ameliyattan sonra en erken 12 ay sonra değerlendirilmiştir. Sadece adenoidektomi uygulanan hastaların 12. ayda başarı oranı %61 iken, sinüs yıkaması ile birlikte adenoidektomi uygulanan çocukların başarı oranı daha yüksek olup, %88 idi. Yüksek Lund-Mackay BT skoru ve astımı olan çocuklarda yıkama ile birlikte adenoidektomi uygulamasıyla, tek başına adenoidektomiye kıyasla daha fazla başarı elde edilmiştir. Benzer bir geriye dönük çalışmada, Criddle ve ark., KRS (hepsinde ısrarcı yakınmalar ve 7/23 pozitif BT kesitleri) için sinüs yıkaması ile beraber adenoidektomi uygulandıktan sonra bir dizi postoperatif

Tablo 6.10.1. NP'li KRS tedavisinde antibiyotik+steroid etkisi.

Yazar	Girişim	Yaş dağılımı	Tedavi sonucu	Kanıt değeri
Ozturk 2011 [(1984)]	Amoksisillin/klavulanat PO x 30 gün ve metilprednizolon veya plasebo PO x 15 gün	6-17 yaş	BT kesitleri ve semptom skorları, kombinasyon tedavisi grubunda daha fazla olmak üzere hepsinde düzelmiş	Ib
Adappa 2006 [(1980)]	İntravenöz antibiyotik (5 hafta)+ maksiler irrigasyon ve adenoidektomi	1-14 yaş	KRS semptomlarında %89 uzun dönem iyileşme (tedaviden >12 ay sonra)	III
Don 2001 [(1979)]	İntravenöz antibiyotik +maksiler irrigasyon ve adenoidektomi	10 ay-15 yaş	%89 semptomlarda tam iyileşme	III
Otten 1994 [(1978)]	Ponksiyon ve yıkama sonrası 1 hafta PO sefaklor veya plasebo ile randomizasyon	2-12 yaş	6 haftada düzelme oranlarında fark yok	Ib(-)*
Otten 1988 [(1977)]	SF burun damlası (plasebo), ksilometazolin %0,5 burun damlası + amoksisilin 250 mg PO TID, anestezi altında maksiller sinüs drenajı ve irrigasyon ve drenaj irrigasyon ile ksilometazolin+ amoksisilin 10 gün kullanılması	3-10 yaş	6 ve 26 haftada gruplar arasında tam iyileşme bakımından fark yok	IIa(-)**

* Ib (-): Negatif tedavi sonuçlu Ib çalışma.
**IIa(-): Negatif tedavi sonuçlu IIa çalışma.

antibiyotik (ortalama 5,8 hafta süren) kullanan 23 çocuğu incelemişlerdir [1990]. Oral antibiyotik verilen süreçte iyileşme saptanmamışsa, küçük bir oranda çocuğa iv antibiyotik verilmiştir. İntravenöz antibiyotik gereksinimi göstermeyen 18 hastanın %78'inde uzun dönem iyileşme bildirilmiştir. Bu veriler, antral yıkamanın adenoidektominin etkinliğini arttırdığını ve ayrıca iyi sonuçlar almak için uzun dönem iv antibiyotik uygulanmasının gerekli olmayabileceğini göstermiştir.

Balon sinüplasti, Amerika Birleşik Devletleri'nde 2006 yılında FDA tarafından çocuklarda kullanım onayı almıştır ve çocuklarda yapılan ön çalışma işlemin güveni ve yapılabilir olduğunu göstermiştir [1991]. Bu çalışmada, kanülasyon başarısı %91 idi ve hedeflenen sinüs çoğunlukla maksiller sinüs idi. Balon kateter ile kanülasyonun en sık başarısızlık nedeni hipoplastik maksiller sinüsün varlığı idi. Çoğu cerrah, floroskopi ve sahip olduğu risklerden kaçınmak için sinüs kanülasyonunu doğrulamak amacıyla ışıklandırılmış kateter kullanmaya başlamıştır. Yeni, randomize olmayan ileriye dönük değerlendirmede, maksimal medikal tedavi başarısızlığı olan çocuklarda, KRS tedavisi için balon kateter sinüplasti ile adenoidektomi kıyaslandı [1992]. Tedavi sonuçları cerrahiden bir yıl sonra SN-5 skorlarına ve revizyon cerrahi gereksinimine göre değerlendirilmiştir. Balon sinüplasti uygulanan 24/30 (%80) hasta semptomlarında iyileşme gösterirken, adenoidektomi sonrası aynı oran 10/19 (%52,6) şeklinde gerçekleşmiştir ($p<0,05$). Balon hastalarının bir kısmına irrigasyon uygulandığından, bu çalışmada etkinin irrigasyon veya dilatasyondan hangisine bağlı olduğunu ortaya koymak zordur. Sonuçta, eldeki cerrahi verilerin çoğu maksimal medikal tedaviye yanıtsız KRS tedavisinde sinüs irrigasyonu ile birlikte adenoidektominin, çocuklar için ilk seçenek olduğunu desteklemektedir. Adenoidektomi ile kombine edilen balon sinoplastinin irrigasyona ek yarar sağlayıp sağlamadığı, bugüne kadar elde edilen verilerle bilinememektedir (Öneri derecesi: C).

6.10.3.2. Fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi (FESC)

Pediatrik popülasyonda FESC sonuçlarının meta-analizi, bu cerrahi tedavi yönteminin semptomları azaltmakta %88 başarı ve düşük komplikasyon oranına sahip olduğunu göstermektedir [1993]. Başlangıçta FESC'nin yüz gelişimi üzerine olası istenmeyen etkileri hakkındaki endişeler, Bothwell ve ark.nın, postoperatif 10 yıla kadar izlemi olan, FESC'nin pediatrik yüz gelişimi üzerine niteliksel veya niceliksel bir etkisinin olmadığının gösterildiği uzun dönem izlem çalışması ile yatışmıştır [1994]. Pek çok yazar, çocuk FESC'sinde sınırlı yaklaşımları savunmaktadır; belirgin obstrüksiyonun uzaklaştırılması (polipler ve konak bulloza gibi) ve anterior bulla etmoidektomi ve maksiller antrostomi gibi. Bu tür bir yaklaşım, nazal obstrüksiyon (%91), rinore (%90), PND (%90), baş ağrısı (%97), hipozmi (%89) ve kronik öksürükte (%96) anlamlı iyileşmelerle sonuçlanmaktadır [1995].

FESC sonrası kaviteleri temizlemek için yapılan kontrol süreçleri sık olduğu için, eriyebilen burun tamponlarının kullanıma girmesi ikinci bakı işlemlerinin zorunlu olmamasını sağlamıştır. Walner ve ark., ikinci bakı yapılan ve yapılmayan çocuklarda revizyon cerrahi gereksinimini kıyasladığında, ikinci bakı işlemlerinin gerekmeyebileceğini bulmuştur [1996]. Ramadan ve ark. ilk FESC sırasında kortikosteroidlerin kullanılmasının ikinci bakı işlemini gereksiz kılabileceğini gözlemlemişlerdir [1997]. Younis, geçerli veriler ile yaptığı bir derlemede, FESC sonrası ikinci bakının çocukların çoğunda gereksiz olduğunu öne sürmüştür [1998].

Çocuklarda ESC başarısızlıkları hakkında az sayıda yayın bulunmaktadır. En kapsamlı olanı, başarısız FESC ve revizyon gereken 176 çocuk içinde 23 (%13) çocuğu tanımlamaktadır [1991]. Bu hastalarda en sık rastlanan bulgular adezyonlar (%57) ve maksiller sinüs ostium stenozu veya atlanan maksiller sinüs ostiumudur (%52). Olguların %39'unda hastalık ameliyat edilen sinüslerde yinelemiş, oysa olguların

Tablo 6.10.2. Pediatrik KRS'nin cerrahi tedavisi.

Yazar	Girişim	Yaş	Tedavi sonucu	Kanıt değeri
Hebert (1993)	FESC uygulanan 8 çalışmanın meta-analizi (n=832) ve yazarın yayımlanmamış verileri (n=50)	11 ay-18 yıl	Tedavi sonrası %88,7 iyileşme, ortalama 3,7 yıl izlem ile	Ia
Brietzke (1987)	9 adenoidektomi çalışmasının meta-analizi	4.4-6.9 yıl	%69 iyileşme oranı	Ia
Ramadan (1989)	Adenoidektomiye (n=28) karşı Adenoidektomi+maksiler yıkama (n=32)	Ortalama= 6,3 yıl, Dağılım= 3-13 yıl	Postop başarı oranı: Adenoidektomi= %61 Adenoidektomi+yıkama= %88	III
Criddle (1990)	Adenoidektomi+ yıkama ve postop antibiyotik (n=23)	Ortalama= 2,3 yaş, Dağılım= 6 ay-6 yıl	İV antibiyotik almayan grupta %78 uzun dönem iyileşme (n=18)	III
Ramadan (1992)	Adenoidektomi (n=19) Adenoidektomi+ balon maksiler sinoplasti + irrigasyon (gerektiğinde) (n=30)	Ortalama= 6.6 yıl Dağılım= 2-11 yıl	12 ay sonrasında balon ile %80 iyileşmeye karşı sadece adenoidektomi ile %53 ($p<0,05$)	III

%26'sında cerrahi, ilk başta ameliyat edilmeyen sinüslerdeki hastalık nedeniyle gerekli olmuştur. Bir diğer yayında, geriye dönük incelemede, ESC uygulanan KRS'li çocukların %39,6'sında cerrahi sonrası mukopürülan drenajın 3 aydan daha fazla süre devam ettiği gösterilmiştir [1999]. ESC sonrası sorunları devam eden grupta sinonazal polipozis, AR öyküsü ve erkek cinsiyet anlamlı derecede sık görülmüştür.

Özet olarak, maksimal medikal tedaviye yanıt alınamayan bir çocukta KRS tedavisi için en uygun yaklaşım, ilk olarak maksiller sinüs yıkması artı/eksi balon dilatasyonu eklenen adenoidektomi ve yineleyen semptomların varlığında bunu FESC'nin izlemesidir. Bunun istisnası, hastalık yükünün azaltılmasına yönelik ilk aşamada FESC uygulanmasını gerektiren KF, nazal polipozis, antrokoanal polipler veya AFS gibi durumlardır. Ne yazık ki, bu öneriyi destekleyen verilerin çoğunluğu randomize prospektif çalışmalardan kaynaklanmamaktadır. Bu yüzden çok açıktır ki, ileriye dönük, RKÇ'ler yapılmalıdır. Bu çalışmalarda, preoperatif BT kesitlerindeki hastalık şiddeti ile semptom anketlerinin sonuçları uyuşmalıdır ve aşağıdaki girişimler kıyaslanmalıdır: Sadece adenoidektomi, yıkama ile adenoidektomi, yıkama ile adenoidektomi ve balon maksiller sinüplasti ve ESC. Medikal tedaviyi kapsayan bir kol da ayrıca eklenebilir.

7. Rinosinüzitin külfeti

7.1. NP'li ve NP'siz KRS'nin tanısında ve sonuç ölçütü olarak yaşam kalitesi ölçümleri

7.1.1. Giriş

Günümüzde, yüksek kaliteli hizmet verilmesinde, hastanın görüşlerinin olmasının şart olduğuna dair artan bir inanış vardır. Görsel analog skala (VAS) kullanılarak yapılan kronik rinosinüzit (KRS) semptomlarının toplam şiddeti hakkındaki sorgulamalara ek olarak, her bir semptomun şiddeti, VAS kullanarak veya geçerliliği kanıtlanmış semptoma dayalı anketler kullanılarak kaydedilebilir. Hastanın Rapor Ettiği Sonuç Ölçütleri (PROM), kendi kendine değerlendirilen ve direkt olarak hasta tarafından rapor edilen sağlık ilişkili yaşam kalitesi (HRQOL) ölçütleridir. Bunlar genellikle tek bir zaman noktasını işaret ederler, bu nedenle bu konumdaki "sonuç" ölçümü bir yanlış adlandırmadır. Kronik hastalık veya medikal hizmetin etkisi, hastanın rapor ettiği sağlık durumu, tekrarlayan ölçümlerde karşılaştırılarak belirlenebilir. Semptomlar bir hastayı tıbbi hizmet istemeye ittiği zaman, bu semptomların etkisinin ölçümü, tedavinin etkinliğini hastanın bakış açısından, klinisyenin ölçtüğü bir sonuca göre daha iyi yansıtacaktır.

Yaşam kalitesi sayısı gitgide aratan "araçlar" ile ölçülür; bunlar tipik olarak anketlerdir, ama bazı durumlarda görsel skalalar veya evreleme sistemleri kullanılabilir. Bunlar, aksi takdirde subjektif olacak sonuçların kantitatif değerlendirmesini sağlar. Anketler genellikle hastaların, birçok özelleştirilmiş alanda veya ilgilenilen alanlarda hastalıklarının etkisini derecelendirmelerini gerektirir. Her bir soru hastalığın şiddeti veya etkisine göre skorlandırılır ve daha sonra skorlar toplam bir skor elde etmek için birleştirilir. Bazı PROM'lar özel hastalıklar veya tedaviler (hastalığa özgü) için geliştirilmişken, diğerleri bütün hasta grupları veya sağlıklı bireyler için tasarlanmıştır ve hastanın genel sağlık algısını ölçer (genel ölçütler).

Genel PROM'lar hastalıklar veya tedaviler arasında karşılaştırma yapılmasını sağlar ve bu nedenle hasta grupları üzerinde farklı hastalıkların etkilerini belirlemek, farklı girişimlerin göreceli maliyet-hizmet analizini yapmak ve hizmete sokma kararlarına bilgi verme amacıyla kullanılabilir. Ancak, hastalığa özgü yaşam kalitesindeki küçük fakat önemli değişiklikleri tespit edecek duyarlılıktan yoksundurlar. Şimdi elimizde rinosinüzite spesifik farklı araçlar vardır; bunlar kullanım amaçları, madde sayıları, kullanım yeri ve kullanım kolaylığı açısından farklılıklar göstermektedir. Aracın seçimi, sonuç ölçümünün amacına dayalıdır.

HRQOL, psikososyal ve fiziksel fonksiyon olmak üzere iki ana alanda tanımlanmıştır ve hastalığın bunlar üzerindeki etkileri hasta tarafından derecelendirilir. Buna göre, HRQOL'yi ölçen bir araç, her iki alana ait maddeleri de içermelidir. Ayrıca, hastalık sadece spesifik semptomlar ile tanımlanan fiziksel fonksiyonu kapsayan, psikososyal alanı olmayan, geçerliliği kanıtlanmış birçok anket vardır, bunların bazısı maliyet-etkinliği ölçerler. Bunlar da konunun bütünlüğü açısından dâhil edilmiştir.

7.1.2. Araçların değerlendirilmesi

Bütün araçların uygun alanda, yayımlanmış bir psikometrik geçerlilik kanıtlanması olmalıdır (örn. ARS araçları kapsamına alınması için, araç ARS'si olan bir grup hastada geçerliliği kanıtlanmış olmalıdır)-bazı anketler bu nedene dayanılarak kapsama alınmamıştır. Daha ileri kalite değerlendirmesi 2007 yılında van Oene ve ark. [2000] tarafından sonuç ölçütlerinin sistematik derlemesinde tanımlanan skorlama sistemi kullanılarak yapılmıştır. Bu mükemmel skorlama sistemi, anketin yapısını da kapsayacak şekilde aracın geçerliliği, madde ve alanların tanımlanması, fizibilite ve karşılık veren külfet, geçerlilik çalışmasının büyüklüğü ve iç tutarlılık bağlamında güvenilirliği, içerik, çakışan ve ayırt edici geçerlilik, cevaplanabilirlik, minimal önemli farkın hesaplanmasını detaylı bir şekilde yakalar.

Bir aracı tamamlama zamanı bunun pratik uygulamalarını belirleyecektir ve sunulan süreler yayımlanan geçerlilik makalelerinden ve araçları direkt olarak izleyerek alınmıştır.

Son olarak, her bir aracı kullanan ve yayımlanan çalışmalar (aracın geçerliliğini rapor edenler hariç) ve birçok geçerliliği kanıtlanmış çeviri de sunulmuştur. Eğer bir aracın çevirisi yapılacaksa, maddelerin orijinal anlamlarının korunduğundan emin olmak için, hem ileri hem de geri

yönde yapılmalı ve daha sonra aynı psikometrik özellikleri taşıdığından emin olmak için geçerliliği tekrar kanıtlanmalıdır.

7.1.3. Bulgular

Belirlenen sonuç ölçütleri ve anahtar özellikleri Tablo 7.1'de özetlenmiştir.

Erişkin popülasyonda KRS'de kullanılmak üzere geçerliliği kanıtlanmış bazı araçlar mevcuttur.

Araçlar arasındaki başlıca fark, maddelerin sayısıdır. Maddelerin sayısı ile yanıt verene gelecek külfet arasında direkt bir ilişki vardır, ve bu, kullanmak için bir araç seçerken dikkate alınmalıdır. Genel HRQOL maddelerini içeren iki araç (SNOT-20 ve SNOT-22) psikometrik kalite anlamında yüksek olarak değerlendirilirler ve karşılaştırılabilir veriler sunmak üzere bu araçların kullanıldığı çok sayıda yayımlanmış çalışma vardır. Ancak, SNOT-20 burun tıkanıklığı ve koku duyusunda azalma maddelerini içermez ve bunlar KRS tanısında vazgeçilmez oldukları için, SNOT-20'nin kullanımının önerilmesi için yeterli içerik geçerliliğine sahip olmadığını düşünmekteyiz. Kronik sinüzit anketi, sadece hastalığa özgü maddeleri kapsar, ancak literatürde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Erişkin ARS'si ve hem pediatrik ARS hem de KRS için, elimizde daha az araç vardır.

Birçok genel HRQOL aracı olmasına rağmen, SF-36 hem rinosinüzit hem de diğer kronik hastalıklarda yaygın bir şekilde kullanılmaktadır ve geniş şekilde normatif ve karşılaştırılabilir veri sunar. Kısa form 36 (SF-36) çok amaçlı, 36 maddelik ankettir ve sağlığın sekiz alanını ölçer: Fiziksel fonksiyon, fiziksel sağlık nedeniyle rol kısıtlamaları, vücut ağrısı, genel sağlık algıları, zindelik, sosyal fonksiyon, duygusal problemler nedeniyle rol kısıtlamaları ve akıl sağlığı. Birçok medikal hastalıkta ve 5000'in üzerinde yayında kullanılmıştır ve genel popülasyon için normatif verileri vardır (SF web sitesi). Hem KRS'nin yaşam kalitesi üzerindeki etkisini ölçmek için hem de tedavi sonucunu değerlendirmek için kullanılmıştır [15,2001].

Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi çok sayıda hastalık spesifik veya global hasta tarafından derecelendirilen sonuç ölçütü tarafından ölçülebilir

Tablo 7.1.. Güncel literatüre dayanarak tavsiye edilen sonuç ölçütleri.

Erişkin KRS - SNOT22 veya RSOM-31
Erişkin ARS - SNOT-16
Pediatrik KRS - SN-5
Pediatrik ARS- S5

7.1.4. ARS'nin yaşam kalitesine etkisi

ARS'nin ekonomik yükü tıbbi konsültasyon, ilaç kullanımı ve işe/okula gitmeme ile ölçülmektedir ve literatürde akut sinüzitin yaşam kalitesine etkisi açısından göreceli bir yetersizlik vardır. Ataklar tanımları gereği kısa sürdükleri için, yaşam kalitesi üzerine etki de kısa süreli olmalı ve iyileşmeden sonra bazal değerlere geri dönmelidir. Ayrıca, çalışmalarda kullanılan tanımlardaki farklılıklardan dolayı klinik çalışmalarda tanımlanan grupların çoğu, viral "soğuk algınlığı" ve akut bakteriyel sinüzitli hastalardan oluşan heterojen gruplardır.

ARS'de kullanılmak için hastalık spesifik hasta tarafından değerlendirilen ve geçerliliği kanıtlanmış bir sonuç ölçütü vardır. SNOT-16 [2022] kullanılan 166 hastalık bir grupta, skorlar 1,71'den (hastalığın başında SD 0,5), üçüncü günde 1,13 (SD 0,54)'e, yedinci günde 0,74 (SD 0,5)'e ve 10. günde 0,49 (SD 0,44)'a kadar sürekli olarak azalmıştır. KRS ve normal hastalarla karşılaştırıldığında, bir çalışma SF-36'nın kullanıldığını bildirmiş, bütün gruplar arasında anlamlı farklılıklar bulunmuş ($p<0,001$) ve ARS'li hastalarda (ortalama skor 60,8) sağlıklı bireylerden (51,8) daha kötü, ama KRS'li hastalardan daha iyi (75,5) HRQOL bulunmuştur [2025]. Spesifik semptomlar açısından, yakın zamanda Fransa'da ankete dayalı olarak yapılan bir çalışma, hekimlerden akut maksiller sinüziti olan hastalardaki semptom sıklığı ve şiddetini prospektif olarak rapor etmelerini istemiştir [228]. En sık başvuru belirti ve bulguları; orta-şiddetli burun tıkanıklığı (%80,4), sinüs palpasyonunda ağrı (%76,8), yüz ağrısı (%74,5) rinore (%70,4) ve baş ağrısı (%63,6)'dır. Semptomların yaşam kalitesinin günlük yaşam aktiviteleri (hastaların %71,6'sı), boş vakit (%63,1) ve profesyonel/okul aktiviteleri (%59,2) alanlarını kapsayacak şekilde ortadan çok anlamlıya kadar etkisi olduğuna işaret edilmiştir. Antibiyotiklerin ve topikal steroidlerin etkilerini karşılaştıran prospektif, randomize, çift-kör kontrollü bir çalışmada [311], semptom şiddetini değerlendirmek için SNOT-20 kullanılmış (bu nedenle burun tıkanıklığı veya anozmi yakalanamamıştır), en ağır semptomlar geniz akıntısı, burun sümkürme ihtiyacı, burun akıntısı ve yorgun uyanmak olarak bulunmuştur. Bu çalışma bazal değerlerden çalışmanın sona erdiği 15. güne kadar sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinde anlamlı düzelme gösterdi, mometazon SNOT-20 ortalama toplam skorunda plaseboda görülene göre anlamlı derecede daha fazla iyileşmeye neden oldu ($p = 0,047$).

Hem ARS hem de KRS'de HRQOL'deki anlamlı bozulmayı göstermek için birçok hastalığa özgü ve global hasta tarafından değerlendirilen sonuç ölçütü kullanılmaktadır

Tablo 7.2. Sonuç araçları ve anahtar özelliklerinin özeti.

Araç	HRQOL içeriği	Maddeler/ Alanlar	Psikometrik kalite skoru	MID	Normal	Tamamlanma zamanı (dk)	Çalışma sayısı	Geçerliliği kanıtlanan çeviriler	Notlar
Erişkin kronik rinosinüzit araçları									
IRSOM-31 (2002)	+	31 / 7	15/18 + derecelendirme			20	5		
SNOT-16 (2004)	+	16 / 1	7/17 + derecelendirme			5	5	Fransızca (2003)	
SNOT-20 (20)	+	20 / 1	13/17 + derecelendirme			5-10	83	Japonca (2005) Piccirillo (1778)	
								Çince (2006) Portekizce (2007) Almanca (2008)	
RSDI (240)	+	20/1	7/18	10,35		5	16	Türkçe (2009)	
RhinoQOL (2011)	+	17/3	14/18			5-10	1	Fransızca (2010)	
SNOT-22 (2013)	+	22/1	13/17	8,9	7	5	20	Danimarkaca (2012) Çekçe (2014) Çince (2015) İsveççe (2016) Portekizce	
CSS (2018)	-	6/2	9/16	9,75		5	29	Norveçce (2017) Çince (2019) süreye dayalı	
FNQ (2020)	-	12/1	9/17			<5	3	-	
SNAQ-11 (2021)	-	11/1	2/17			5	3	-	
Erişkin Akut Rinosinüzit Araçları									
SNOT-16 (2022)	+	16/1	13/17			5	3	-	
MSSUI (2023)	-	5/1	8/17 + derecelendirme			>10	2	-	Kompleks web tabanlı skorlama sistemi
Pediatrik kronik rinosinüzit									
SN-5 (1602)	+	5/5	8/17			<5	4	-	
Pediatrik akut rinosinüzit									
S-5 (2024)	-	5/1	10/18			<5	2	-	
Erişkin genel yaşam kalitesi aracı									
SF-36 (43)		+	36/8	10-12,5		5-10	48*	>120 geçerliliği kanıtlanmış çeviri	

HRQOL içeriği + hastalık - spesifik semptomlara ek olarak genel HRQOL /psikososyal fonksiyon maddelerini içerir - sadece hastalığa spesifik semptomları içerir

Psikometrik kalite skoru van Oene ve ark. (2000) tarafından derecelendirilen şekilde. Ortak payda, bazı kriterler her olguya uygulanabilir olmadığından, değişkendir.

Çalışma sayısı- 12 Eylül 2011 tarihine kadar yayımlanan ve geçerliliğini ilişkili olanlar dışında sonuç ölçütü kullanan yayımlanmış çalışmalar.

Geçerliliği kanıtlanan çeviriler- sonuç ölçütünün yeni bir dilde tekrar geçerliliğini kanıtlayan yayımlanmış çeviriler.

* Sadece rinosinüzitte kullanılabilen yayınlar.

7.1.5. KRS'nin yaşam kalitesi üzerindeki etkisi

SF-36 kullanılarak, KRS'nin yaşam kalitesinin bazı yönleri üzerindeki negatif etkisi gösterilmiş ve sosyal fonksiyonda kronik kalp yetmezliği, anjina veya sırt ağrısından daha fazla etkisi olduğu belirlenmiştir [2001]. Yayımlanan çalışmalar, SF-36'nın 5-7 alanlarında normal popülasyondan daha düşük skorlar rapor etmektedir [2001, 2026, 2027]. SNOT-22'nin sağlıklı gönüllülerde medyan değer olarak 7 olduğu gösterilmiştir, KRS nedeniyle cerrahiye giden 3128 hastada ise ortalama preoperatif SNOT-22 skoru 42,0'dir (%95 GA = 41,2 - 42,7) [2028]. Bazı çalışmalar NP'li KRS'nin, daha kötü bilgisayarlı tomografi (BT) ve endoskopi skorlarına rağmen NP'siz KRS'ye göre daha iyi QOL skorları rapor etme eğiliminde olduğunu bildirmişlerdir [1885].

KRS'de PROM kullanılarak hem medikal hem de cerrahi girişimlerden sonra düzelme gösterildi

Yaşam kalitesi ölçütleri, medikal veya cerrahi girişimlerden sonra zaman içerisindeki değişimleri değerlendirmek için de kullanılabilir. Yukarıdaki geniş kohort çalışmasında, cerrahiden beş yıl sonra bütün hastalar için ortalama SNOT-22 skoru 28,2 idi [standart deviasyon (SD) = 22,4] [1758]. Bu, üç ay (25,5), 12 ay (27,7) ve 36 ayda (27,7), gözlenen sonuçlarla önemli ölçüde benzerdir ve bazal skorlardan 14 puanlık bir iyileşmeyi temsil etmektedir (EB 0,8 SD).

Chester ve ark., [2029] fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi (FESC)'nden sonra semptomatik sonuçları rapor eden sistematik bir literatür derlemesi yaptılar. Belirlenen 289 FESC çalışmasından 21'inin meta-analizi, preoperatif ve postoperatif şiddet skorları arasında standardize farkları etki büyüklüğü (EB) olarak adlandırılarak her bir semptom için ayrı ayrı yapıldı. Endoskopik sinüs cerrahisi (ESC) semptom sonuçları değişik semptom skorlama sistemleri ve 18'den fazla anket aracı kullanılarak rapor edildi. Toplam 2070 KRS hastası ESC'den sonra ortalama 13,9 ay çalışıldı. Random etkiler modeli kullanılarak bütün semptomlar kendi preoperatif şiddet skorlarından toplam 1,19 EB skoru olacak şekilde düzelme gösterdi [%95 doğruluk aralığı, 0,96'dan 1,41'e; I (2) = %81,7]. En çok burun tıkanıklığı (EB 1,73) düzelirken, yüz ağrısı (EB 1,13) ve geniz akıntısı (EB 1,19) orta derecede düzelme gösterdi. Hipozmi (EB 0,97) ve baş ağrısı (EB 0,98) en az iyileşti. Her bir semptom skoru meta-analizde havuzlandığında, majör KRS semptomlarının çoğu cerrahiden sonra benzer derecelerde iyileşti, ortalama EB 1,19 idi [%95 doğruluk aralığı, 0,96-1,41; I (2) = %82]. Yorgunluk ve vücut ağrısı genel popülasyonun normal değerlerine göre daha şiddetliydi ve ESC'den sonra yaklaşık 0,5 SD'lik bir etki büyüklüğü ile düzelme gösterdi, bu değişim genellikle minimal önemi olan klinik farklılık olarak kabul edilir.

Her bir tedavi modalitesinin etkisi daha detaylı şekilde ilgili bölümlerde verilmiştir.

7.2. Direkt maliyet

7.2.1. Kronik rinosinüzitin direkt maliyeti

KRS (polipli ve polipsiz), yaşam kalitesinde yüksek derecede etkisi olan, sık görülen bir patolojidir. Hastalığın sosyoekonomik etkisini gösteren çalışmalar kısıtlıdır. Ray ve ark., Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 1999 yılında bile toplam direkt giderlerin yılda 5,78 milyar dolar olduğunu tahmin etmişlerdir [2030].

ABD'de KRS'li bir hastayı tedavi etmenin toplam maliyeti yılda 2609 dolardı; Avrupa'da üniversite hastanesinde ağır kronik rinosinüzit için tedavi edilen bir hastanın direkt maliyeti yılda 1861 dolardı

2002'de Murphy ve ark., [2031] KRS tanısı olan bir hastanın direkt maliyetini incelediler. Bu hastaların, KRS'si olmayan bir hastaya göre polikliniklere %43, acil servise ise %25 oranında daha fazla başvurduklarını gösterdiler. KRS hastalarının başvuru oranı %43 daha fazla, ancak hastaneye yatışları daha azdı. KRS'li bir hastayı tedavi etmenin toplam maliyeti yılda 2609 dolardı, bu da ortalama bir erişkinde %6 daha fazlaydı. Avrupa'da, sadece Hollanda'da Agthoven ve ark. tarafından yapılan bir çalışma bulundu. Burada, üniversite hastanesinde ağır KRS için tedavi edilen bir hastanın direkt maliyeti yılda 1861 dolardı [2032].

Bu bulgulara ek olarak, EPOS2007'de de söz edildiği gibi, İngilizce literatürde 2007-Aralık 2011 tarihleri arasında bir araştırma yapıldı. Tartışılan bütün çalışmalar N. Bhattacharyya ve ekibi tarafından gerçekleştirilmiştir. Çalışmalar iyi bir şekilde yapılmıştır ve çok fazla miktarda veri içermektedir, ancak sadece ABD hastaları ile sınırlıdır. Avrupa'da yapılan yeni çalışma yoktur. Mart 2009'da Bhattacharyya, [2033] KRS'de nazal poliplerin ek hastalık maliyetinin değerlendirmesini içeren bir çalışma yayımlamıştır. Hasta serisi kendi merkezlerinden oluşturulmuş; Rinosinüzit Semptom Envanteri (Rinosinüzit kriterleri üzerinde çalışma grubu), nazal endoskopi ve BT bulguları (Lund MacKay skoru) kullanılarak çalışmaya dâhil edilmişlerdir. 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 semptom fenotipinde açık bir fark göstermişlerdir, fakat bu doktor vizitleri, harcamalar ve ilaç giderleri için ilk iki grupta anlamlı bir fark yaratmamıştır. İstatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. Ancak, cerrahiden sonra rekürren polipleri olan son grupta toplam ilaç harcamaları için anlamlı bir farklılık vardır; bu grupta 865,50 dolarlık daha yüksek bir gider vardır, bu gider grup 1'de 569,60 dolar, grup 2'de 564,50 dolardır. Temmuz 2009'da Bhattacharyya [37] tarafından sinüzit hastalığının yükü ile ilgili güncel bir değerlendirme yapılmıştır. Burada,

veriler Ulusal Sağlık anketinden, 1997-2006 yıllarını kapsayacak şekilde 10 yıllık bir süre için alınmıştır. Bir yıllık hastalık prevalansları, KRS'li hastaların dörtte birinin (%22,7) bir acil servisine başvurduğunu, üçte birinin (%33,6) tıbbi bir uzman gördüğünü, yarıdan fazlasının (%55,8) sağlık hizmeti için yılda 500 dolar veya daha fazla harcadığını göstermiştir. Sağlık hizmeti için harcanan para sinüzitte diğer kronik hastalıklar olan ülser hastalığı, akut astım ve saman nezlesine göre daha yüksektir.

ABD'de ulusal sağlık hizmeti maliyeti KRS için çok yüksek olmaya devam etmektedir, tahmini olarak yıllık 8,6 milyar dolardır [2034].
Bu hastalığın yüksek ekonomik etkisine katkıda bulunan faktörler şunlardır: Yüksek hastalık prevalansı (popülasyonun %10-14'ü etkilenmektedir). Evrensel olarak kabul edilen bir tedavisi olmayan kronik bir hastalıktır, semptomların akut alevlenmeleri olmakta, bu da kronik hastalıklar için zaten uygulanmakta olan tedavilerin üzerine akut tedavilerin eklenmesine neden olmaktadır, genellikle inkomplet semptom kontrolü olduğu için hastalar semptomlardan kurtulmak için ek tedaviler aramaktadır ve hastalığa radyolojik veya tanısal prosedürler olmadan tam olarak tanı koymak mümkün değildir [2035].

En yüksek maliyet cerrahiden sonra rekürren polipleri olan hastalara aittir

2011'de Bhattacharyya, [2034] ABD'de KRS içi artan sağlık hizmeti kullanımını ve harcamaları hesaplamıştır. Hastaların verileri Tıbbi Harcamalar Panel Araştırması'ndan alınmıştır. Artan harcamalar metodolojisi ile, özellikle KRS'ye yönelik harcamalar ölçülmüş ve harcamalar üzerinde etkisi olan yaş, cinsiyet, sigorta durumu gibi değişkenler için ayarlamalar yapılmıştır. Harcamalar için, aşağıdaki bileşenler dikkate alınmıştır: ofiste yapılan sağlık hizmeti harcamaları, ilaç giderleri ve reçetelenen ilaçlar için hastaların kendi harcamaları. Sağlık hizmetinden faydalanmak için, veriler, KRS hastalarının KRS'si olmayanlara göre ±3,5 ek ofis viziti 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 $772 (±$300) bir artışa neden olmaktadır, bunun $346(±$130)'sı ofiste yapılan sağlık hizmeti harcamaları, $397(±$88)'si ilaç harcamaları ve $90(±$24)'ı kişinin kendi yaptığı harcamalardır. Bhattacharyya ve ark., [2035] ESC önce ve sonraki maliyetleri bildirmişlerdir. Veriler, 2003-2008 yılları arasındaki "Market Scan Commercial Claims and Encounters Database"dan elde edilmiştir. Birçok çalışma KRS hastalarında cerrahinin yaşam kalitesini artırmadaki etkinliğini göstermiştir, fakat cerrahinin giderler üzerindeki etkisi açığa çıkarılmamıştır. Hastalar, eğer 2 KRS-ilişkili tanı konuldu ve BT veya endoskopiyle doğrulandıysa, çalışmaya alınmıştır. Bunun daha ağır vakaların seçimine neden olması olasıdır. Nazal polipli hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmada bütün sinüsle ilişkili harcamalar toparlanmıştır (ilaç, operasyon giderleri, ofis viziteleri, radyoloji ve endoskopi ile tanısal değerlendirme). Sonuçlar, ESC'den önceki yılda giderlerin 2499 dolara ($2341-$2556) tırmandığı ve cerrahiden 6 ay önce açık bir artış olduğunu göstermektedir; ilk dönem 361 dolar ve son dönem 1965 dolar tutmaktadır. Bu, ofis vizitleri, tanısal araştırmalar ve ilaç kullanımındaki artış nedeniyledir. Reçetelenen ilaçlardaki artışın en büyük nedeni daha fazla antibiyotik kullanımı nedeniyledir; ilk dönemde 75 dolar olan maliyet, ikinci dönemde 225 dolara çıkmaktadır.

ESC prosedürü ve operasyondan sonraki 45 günlük periyodun maliyeti 7726 dolardır ($7554-$7898).
ESC'den sonraki bir yıl giderler $885 azalarak, yılda ortalama $1564'e düşmektedir. Operasyondan sonraki ikinci yıl ek olarak $446 azalarak, yılda $1118'e düşmektedir. Bu azalma daha çok daha az doktor ziyareti yapılmasına bağlıdır, antiinflamatuar ilaçların giderlerinde sadece minör bir azalma mevcuttur. Söz edilmesi gereken önemli bir konu, postoperatif dördüncü dönemdeki giderlerin preoperatif birinci dönemden daha az olmasıdır, muhtemelen inflamasyon morbiditeden önceki seviyelerine dönmemektedir.

Sağlık hizmeti harcamaları, sinüzitte diğer kronik hastalıklar olan ülser, akut astım ve saman nezlesine göre daha yüksekti

Yukarıdaki çalışmalardan görmekteyiz ki KRS'nin direkt giderleri diğer kronik hastalıklarla karşılaştırıldığında da oldukça yüksektir (ortalama $772). Cerrahiden önceki yıl hastalığın mali yükü artar ve aynı zamanda giderlerde güçlü bir artışa neden olur (2,449 dolar/hasta/yıl).

ESC pahalıdır (operasyon ve 45 günlük takip için $7726), ancak postoperatif 2 yıl giderlerde bir düşmeye neden olur (postoperatif birinci yıl ortalama $1564, ikinci yıl ortalama $1118). Polipli ve polipsiz KRS'deki önemli klinik farklılık, cerrahiden sonra rekürren polipleri olan grupta sadece ilaç giderlerinde bir farklılığa neden olur; muhtemelen bu grubun hastalık şiddeti daha fazladır.

Endoskopik sinüs cerrahisi pahalıdır, ancak postoperatif 2 yılda giderlerde bir düşmeye neden olur

Yukarıdaki verilerin tümü aynı baş araştırmacı tarafından elde edilmektedir, bu da KRS'nin ekonomik yüküne az ilgi olduğunu göstermektedir. ABD'den farklı sağlık sunumu sistemleri olan Avrupa ülkelerinde, kişisel giderler ve sağlık sigortası giderlerinin ne olacağı gibi yanıt verilmeyen birçok soru olduğu hâlde yakın zamanda elde edilen Avrupa verisi yoktur. Hastalığı şiddetiyle giderler arasındaki bağlantı nedir?

7.2.2. Akut rinosinüzitin direkt giderleri

KRS'nin patolojisinin yanı sıra, akut rinosinüzit de bir ekonomik yük oluşturabilir. Anand, 2004'te ABD'de her yıl 20 milyon akut bakteriyel rinosinüzit vakası olduğunu tahmin etmiştir [2036]. Üç bin erişkinden biri rekürren ARS'den şikâyetçi olacaktır.[43] Bu konu Bhattacharyya'nın çalışmasında 12 ayda antibiyotik reçetelenen en az 4 sinüzit atağı olarak tanımlanmıştır; bu, ataklar arasında semptomların göreceli olarak azalması ile birliktedir. Bu tanımı göz önüne alarak, KRS tanısıyla bir örtüşme olabilir.

Bu hasta grubunun her yıl ortalama 5,6 sağlık sunumu viziti, 9,4 reçetesi (%40'ı antibiyotiktir) vardır. Hastaların sadece %20'sinde yıllık ya nazal endoskopi ya da BT yapılmıştır. Bu, muhtemelen sadece küçük bir kısım hastanın şikâyetleri için KBB uzmanlarını gördükleri anlamına gelmektedir.

Rekürren ARS'nin toplam direkt sağlık harcamaları yılda ortalama $1091 olacaktır; $210 antibiyotiklere, $452 diğer sinüsle ilişkili ilaçlara (jenerik olarak bulunmayan lökotrien inhibitörlerine göreceli olarak daha yüksek gider), $47 görüntülemeye ve $382 diğer vizit giderlerine.

Rekürren akut rinosinüzitli hastaların ortalama direkt sağlık hizmeti harcamaları $1091/yıldır (ABD)

Tayvan'da yapılan bir çalışma, akut nazofarenjit ve akut üst solunum yolu enfeksiyonunun poliklinik viziteleri en yüksek olan iki hastalık olduğunu göstermiştir [2037]. Akut solunum yolu enfeksiyonları için ilaç harcamaları toplam ilaç harcamalarının %6'sını oluşturmaktadır. Bu hastalıklar için kullanılan ilaçların sadece %42,8'inin hastanın özbakımı için uygun olduğu tanımlanmıştır. Sinüzit sadece kendine ait direkt giderlere neden olmaz, aynı zamanda özellikle astımla komorbiditenin hastalığın mali yükünü arttırdığı bilinmektedir. Bhattacharyya ve ark., 2009'da astıma eşlik eden saman nezlesi ve sinüzitin ek hastalık yükünü çalışmışlardır [2038]. Bu, astım ve sinüziti olan hastalarda, sadece astımı olan veya saman nezlesiyle komorbiditesi olanlara göre daha fazla acil viziti olduğunu göstermiştir. Toplam sağlık hizmeti vizitleri ve ev sağlık bakımı giderleri bu grup hastalarda daha yüksektir.

Toplam sağlık hizmeti harcamaları ve ev sağlık bakımı giderleri sinüzit ve astımı olan hastalarda daha yüksektir

Yukarıdaki çalışmalar aynı zamanda akut sinüzitin, yüksek prevalansı, nüks riski ve hastalık yükünün astım gibi kronik hastalıklara dönüşmesi nedeniyle, ekonomik olarak da düşünülmesi gereken önemli bir patoloji olduğunu göstermektedir. Literatür, akut sinüzitin bir epizodunun ne kadar maliyeti olduğuna yanıt vermemektedir; bu, gelecekteki araştırmalar için bir amaç olabilir.

7.3. İndirekt tıbbi giderler

Direkt medikal giderlere ait çalışmalar rinosinüzitin çok büyük bir sosyal ekonomik yükü olduğunu göstermektedir. Ancak, rinosinüzitin toplam giderleri indirekt giderler de düşünüldüğünde çok daha fazladır. Rinosinüzit hastalarının %85'inin çalışma yaşında olmasıyla (18-65 yaşları arasında) [485], çalışılmayan günler (absenteizm) ve işte azalan üretkenlik (prezenteizm) gibi indirekt giderler hastalığın ekonomik yüküne anlamlı derecede katkıda bulunur.

Rinosinüzit, ABD çalışanları içerisinde en çok maliyeti olan en başta sıralanan 10 sağlık durumundan birisidir

Goetzel ve ark., [2039] rinosinüzitin indirekt giderlerini ölçmeye çalışmıştır. 2003 yılında yapılan çalışmaları, rinosinüzitin, ABD çalışanları içerisinde en çok maliyeti olan en başta sıralanan 10 sağlık durumundan birisi olduğunu göstermiştir. İşçinin sağlık sigortası, çalışmadığı günler ve kısa süreli özürlülük talepleri gibi sigorta taleplerini takip etmek için, çok işverenli geniş bir veri tabanı kullanılmıştır. Hastalık epizodları çalışılmayan günler ve özürlülük talepleri ile ilişkilendirilmiş, bu şekilde absenteizm verilen hastalıkla doğru bir şekilde korele edilmiştir. Büyük bir örneklemde (375 000) işçi başına sinüzit için (akut ve kronik) yılda toplam sağlık hizmeti ödemeleri $60,17 olarak saptanmış, bunun %46'sı absenteizm ve özürlülüğün 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.

İndirekt giderler rinosinüzitin toplam giderlerinin %40'ını oluşturur

2003 yılında yaptıkları çalışmada, Bhattacharyya, 322 hastanın doldurduğu anketlerini kullanarak KRS'nin direkt ve indirekt giderlerini tahmin etmiştir [2040]. 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 $1539 olduğunu, bunun %40'ının çalışılmayan iş günlerine ait indirekt giderlerden ortaya çıktığını, çalışılmayan iş günlerinin 322 hastalık bu örneklemde ortalama 4,8 gün (%95GA, 3,4-6,1) olduğunu ortaya koymuştur. Çalışmanın yazarı bunu 2009'da yaptığı bir raporda 1997 ve 2006 yılları arasında yapılan ve yaklaşık

315 000 kişiyi içeren Ulusal Sağlık Görüşme Anketi verilerini kullanarak takip etmiş ve sinüzitli hastaların yılda 5,7 iş gününde işe gitmediğini rapor etmiştir [37].

İndirekt giderlerin önemli bir bileşeni absenteizm ve prezenteizmden kaynaklanmaktadır

Absenteizmin gider yükü çok fazla olmasına rağmen, bu daha başlangıçtır. KRS'li hastaların genel sağlık durumu normal ABD popülasyonuna göre daha kötüdür [2001]. Bu azalmış yaşam kalitesi sadece absentizme değil, "prezenteizm" veya işteyken azalmış iş üretkenliği düşüncesine de katkıda bulunur. Ray ve ark., 1994 Ulusal Sağlık Görüşme Anketi verileri ile sinüzit nedeniyle çalışılmayan iş günlerinin 12,5 milyon gün ve kısıtlanmış aktivite günlerinin 85,7 milyon gün olduğunu tahmin etmişlerdir [2030]. Prezenteizm nedeniyle ekonomik kayıp, kişiden kişiye değiştiği için kolayca belirlenemez, ancak hastalığın mali yükünü açık bir şekilde arttırır.

Yakın zamanda Stankiewicz ve ark., KRS için cerrahi girişim uygulanan 71 hastalık bir popülasyonda absenteizm ve prezenteizmin oranlarını rapor etmişlerdir. Cerrahiden önce, %6,5'lik bir absenteizm oranı (yani iş zamanının %6,5'inin kaçırılması) ve %36,2'lik bir prezenteizm (işteki etkinliğin düşmesi) bildirmişlerdir. Absenteizm ve prezenteizm rakamları birleştirildiğinde, çalışma grubunda %38'lik bir üretkenlik kaybı ortaya çıkmaktadır, ancak bu rakamın dolar değeri konulmamıştır [2041]. Bunu destekler şekilde, Stull ve ark., sadece burun tıkanıklığının uyku bozukluğu, yorgunlukta ve gündüz uykululukta artışa neden olarak azalmış iş üretkenliğine katkıda bulunduğunu bildirmişlerdir [2042].

Rinosinüzitli olgular hastalık nedeniyle yılda ortalama altı iş gününü kaçırırlar

İnsidans oranları ABD'de rapor edilenlere benzer olsa da, direkt ve indirekt giderlere tıbbi giderler, kişi başına düşen milli gelir ve yaşam beklentisi sürelerine göre önemli ölçüde değişiklik gösterecektir. ABD'de KRS'nin yılda 5,78 milyar dolara mal olduğu tahmin edilse de, diğer çalışmaların rakamlarına dayanan tahminler daha fazla bir gideri düşündürmektedir. Rinosinüzit nedeniyle hastaların yaşam kalitesinin azalması, ortalama 4,8-5,7 iş gününün kaçırılmasına ve hasta başına yılda 600 dolar üretkenlik düşüşüne neden olmakta [2031], bu da hastalığın 5,78 milyar dolarlık hastalık giderine dâhil olmamakla birlikte, ek gider oluşturmaktadır. Kesin maliyet ne olursa olsun, hastalığın sosyoekonomik yükünün fazla olduğu kesindir ve hastalığın önemli yaşam kalitesi etkileri vardır. Buna göre, bizim hastalığın patofizyolojisini anlamaya çalışmamız ve hastaları rahatlatmak için maliyet-etkin stratejiler tavsiye etmemiz zorunludur.

"Soğuk algınlığı" için absenteizm ve prezenteizm de azımsanmayacak miktardadır. Bramely ve ark., 2002 yılında yaptıkları çalışmalarında çalışan bir erişkinin deneyimlediği her bir soğuk algınlığının ortalama 8,7 çalışma saati kaybına (2,8 saat absenteizm; 5,9 saat prezenteizm), ve soğuk algınlığı geçiren 13 yaşından küçük çocuklara da tedavi sürecinde bakıldığı için 1,2 çalışma saati kaybına neden olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışma, soğuk algınlığı nedeniyle üretkenlik kaybının ekonomik maliyetinin 25 milyar dolara yaklaştığı, bunun 16,6 milyar dolarının işteki üretkenlik kaybına, 8 milyar dolarının absenteizme ve 230 milyon dolarının bakıcı absenteizmine bağlı olduğu sonucuna varmıştır [2043]. İsveç'te Hellgren ve ark. tarafından yapılan daha yeni bir çalışma, sadece soğuk algınlığı ve allerjik nedeniyle kaybedilen üretkenliği hesapladı ve sadece İsveç'teki ekonomik yükün yılda 2,7 milyar avro olduğunu tahmin etti. Toplam giderler arasında absenteizm (%44) dominant faktördü, bunu prezenteizm (%37) ve bakıcı absenteizmi (%19) izliyordu [2044].

ARS hakkında veri yoktur ve acil araştırmalar gereklidir.

8. Tanı ve tedavi için kanıta dayalı şemalar

8.1. Giriş

Aşağıdaki tanı ve tedaviye ilişkin şemalar, eldeki kanıtların kritik bir değerlendirmesinin sonucudur. Tablolar, pozitif ve negatif sonuçları olan çalışmalar için gücü yeterli çalışmaların kanıt seviyesini vermektedir. Örneğin; bu tablolardaki Ib(-), iyi tasarlanmış, negatif sonuçlu bir (Ib) çalışması anlamındadır. Mevcut tedavi için öneri derecesi verilmiştir.

Uygunluk altında, yazar grubunun bu tedavinin gösterilen hastalığa uygun olduğunu düşünüp düşünmedikleri yer almaktadır. EP^{3}OS2007 belgesinin hazırlanmasından beri patofizyoloji, tanı ve tedavide gittikçe artan miktarda kanıt yayımlanmıştır.

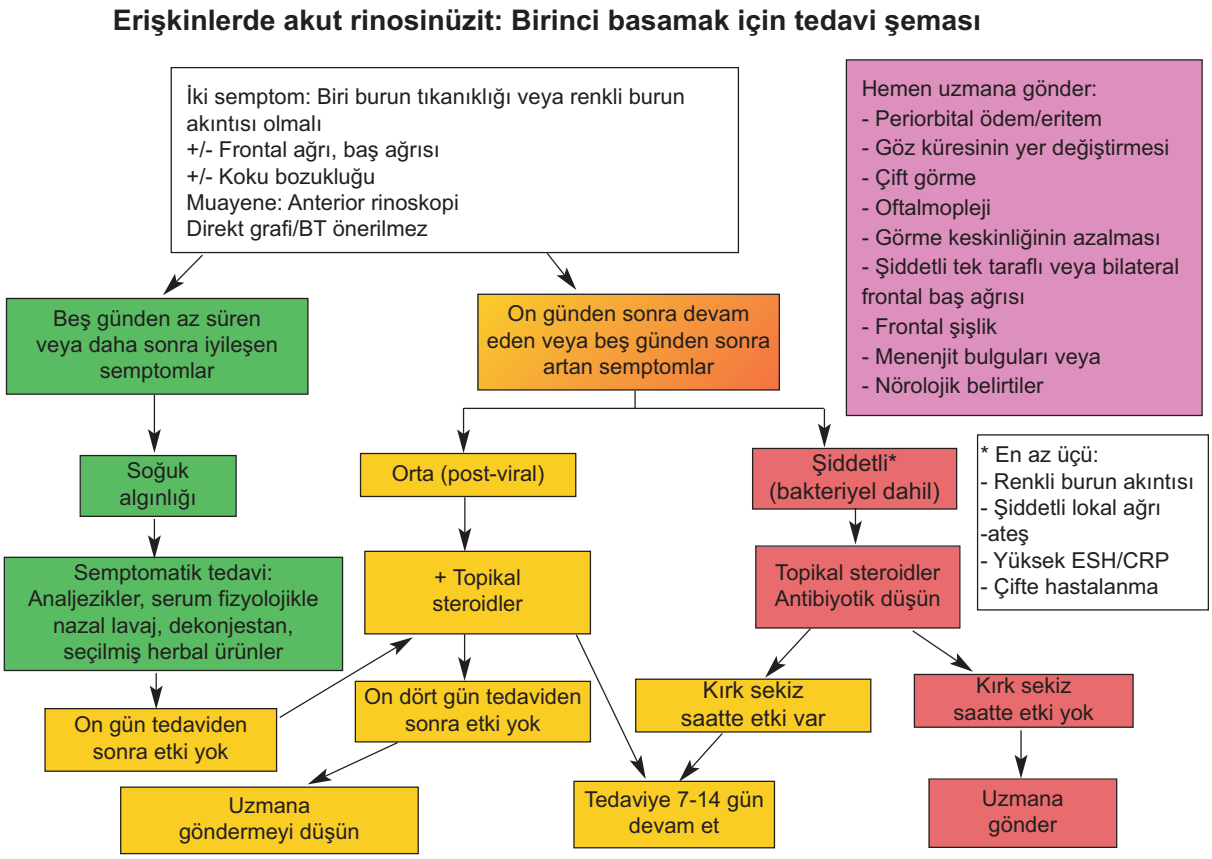
Ancak, tedavinin değişik formları hakkındaki tabloları derlerken, yeterli gücü olan seviye Ib çalışmalara rağmen, anlamlı bir fayda gösterilememiş olabilir. Aynı şekilde, sonuçlar iki anlamlı olabilir veya açık şekilde pozitif görünen sonuçlar çalışma sayısının ve/veya çalışma(lar)daki katılımcı sayısının az olması ile baltalanabilir. EPOS grubu detaylı bir tartışmadan sonra, böyle durumların çoğunda halen konu edilen tedavinin kullanılmasının önerilebileceği bir kanıt olmadığına karar vermiştir. Alternatif olarak, tedavi sıkça kullanılmasına rağmen hiçbir çalışma yapılmayan bazı tedaviler için, önerilerde pragmatik bir yaklaşım adapte edilmiştir.

Tablo 8.1. Akut rinosinüzitli erişkinler için tedavi kanıtı ve öneriler.

Tedavi	Düzey	Öneri derecesi	Uygunluk
Antibiyotik	Ia	A	ABRS'de evet
Topikal steroid	Ia	A	Başlıca postviral ARS'de evet
Antibiyotiğe topikal steroid eklenmesi	Ia	A	ABRS'de evet
Antibiyotiğe oral steroid eklenmesi	Ia	A	ABRS'de evet
Serum fizyolojikle yıkama	Ia	A	Evet
Antihistaminik-analjezik-dekonjestan kombinasyonu	Ia	A	Viral ARS'de evet
İpratropium bromür	Ia	A	Viral ARS'de
Probiyotikler	Ia	A	Viral ARS'yi önlemek için
Çinko	Ia	C	Hayır
C vitamini	Ia	C	Hayır
Ekinezya	Ia	C	Hayır
Herbal ilaçlar (pelargonium sidoides, Myrtol)	Ib	A	Viral ve postviral ARS'de evet
Aspirin/NSAİD'ler	Ib	A	Viral ve postviral ARS'de evet
Asetaminofen (parasetamol)	Ib	A	Viral ve postviral ARS'de evet
Allerjik hastalarda oral antihistaminik eklenmesi	Ib (1 çalışma)	B	Hayır
Buhar inhalasyonu	Ia(-)$	A(-)**	Hayır
Kromoglikat	Ib(-)*	A(-)	Hayır
Dekonjesyon	Tek başına kullanım için veri yok	D	Hayır
Mukolitikler	Veri yok	D	Hayır

*1b(-): Negatif sonuçlu 1b çalışma.
$Ia(-): Tedavinin etkin olmadığına ilişkin Ia düzeyinde kanıt.
**A(-): Kullanmamak için düzey A öneri.
ABRS: Akut bakteriyel rinosinüzit.
ARS: Akut rinosinüzit.
NSAİD: Nonsteroid antiinflamatuar ilaç.

Şekil 8.1. Akut rinosinüzitli erişkinler için birinci basamakta tedavi şeması.



8.2. Akut rinosinüziti olan erişkinler için kanıta dayalı tedavi

8.2.1. Tanımlar

8.2.1.1. Erişkinlerde akut rinosinüzit şöyle tanımlanır:

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

± Yüzde ağrı/basınç,

± Koku almada azalma veya kayıp,

<12 hafta;

Problem rekürren ise semptomsuz aralar var,

Telefon veya görüşme ile doğrulanır.

Allerjik semptomlarla ilgili sorular (yani hapşırma, sulu rinore, burun kaşıntısı ve kaşıntılı sulu gözler) da eklenmelidir. Akut rinosinüzit (ARS), belirlenen bir zaman süresinde bir veya birden daha fazla kez ortaya çıkabilir. Bu genellikle epizod/yıl olarak ifade edilir, ancak gerçek rekürren ARS olması için semptomların epizodlar arasında tam olarak geçmesi gereklidir.

8.2.1.2. Soğuk algınlığı/akut viral rinosinüzit şöyle tanımlanır:

On günden daha kısa süren semptomlar.

8.2.1.3. Akut postviral rinosinüzit şöyle tanımlanır:

Semptomların beş günden sonra artması veya 10 günden sonra persistan semptomlar ve 12 haftadan daha kısa sürmesi.

8.2.1.4. Akut bakteriyel rinosinüzit (ABRS)

Akut bakteriyel rinosinüzit (ABRS), en az üç semptom/bulgunun varlığıyla düşünülür [247]:

- Rengi değişmiş burun akıntısı (tek taraf üstünlüğü olan) ve burun boşluğunda pürülan sekresyon;
- Şiddetli lokal ağrı (tek taraf üstünlüğü olan);
- Ateş (<38°C);
- Yüksek ESH/CRP;
- "Çifte hastalanma" (yani başlangıçta daha hafif olan hastalıktan sonra kötüleşme).

8.2.2. Akut rinosinüziti olan erişkinler için birinci basamakta kanıta dayalı tedavi

8.2.2.1. Tanı

Semptoma dayalıdır, radyolojiye gerek yoktur.

Önerilmez: Düz grafi.

Semptomlar:
Ani başlangıçlı, biri burun tıkanıklığı veya burun akıntısı (anterior/posterior nazal akıntı) olan, iki veya daha fazla semptom:
± Yüzde ağrı/basınç;
± Koku almada azalma veya kayıp;

Bulgular (var ise)
- Burun muayenesi (şişlik, kırmızılık, pü);
- Oral muayene: Postnazal akıntı;

Dental enfeksiyonu dışlayın.

8.2.2.1. Tedavi

ARS'nin tedavi kanıtları ve öneriler için Tablo 8.1'e bakınız. Hastalığın şiddetine bağlı olarak başlangıç tedavisi (Şekil 8.1'e bakınız):
- Hafif (viral, soğuk algınlığı): Semptomatik rahatlatmayla başla (analjezikler, serum fizyolojikle yıkama, dekonjestanlar, bitkisel kaynaklı içerikler);
- Orta (postviral): Ek olarak topikal steroidler;
- Şiddetli (bakteriyeli de kapsayacak şekilde): Ek olarak topikal steroidler, antibiyotikleri düşün.

Tablo 8.2. Akut rinosinüzitli çocuklar için tedavi kanıtları ve öneriler.

Tedavi	Düzey	Öneri derecesi	Uygunluk
Antibiyotik	Ia	A	ABRS'de evet
Topikal steroid	Ia	A	Başlıca postviral ARS'de evet, çalışmalar sadece 12 yaşında ve daha büyük çocuklarda yapılmış
Antibiyotiğe topikal steroid eklenmesi	Ia	A	ABRS'de evet
Mukolitikler (erdostein)	1b(-)*	A(-)**	Hayır
Serum fizyolojikle yıkama	IV	D	Evet
Oral antihistaminik	IV	D	Hayır
Dekonjesyon	IV	D	Hayır

*1b(-): Negatif sonuçlu 1b çalışma.
**A(-): Kullanmamak için düzey A öneri.
ABRS: Akut bakteriyel rinosinüzit.
ARS: Akut rinosinüzit.

8.3. Akut rinosinüziti olan çocuklar için birinci basamakta kanıta dayalı tedavi

8.3.1. Tanımlar

8.3.1.1. Çocuklarda akut rinosinüzit

Ani başlangıçlı iki veya daha fazla semptom.
- Burun tıkanıklığı;
- Veya rengi değişmiş burun akıntısı;
- Veya öksürük (gündüz ve gece);

<12 hafta;

Problem rekürren ise semptomsuz aralar var; telefon veya görüşme ile doğrulanır.

Allerjik semptomlarla ilgili sorular (yani hapşırma, sulu rinore, burun kaşıntısı ve kaşıntılı sulu gözler) da eklenmelidir. ARS belirlenen bir zaman süresinde bir veya birden daha fazla kez ortaya çıkabilir. Bu genellikle epizod/yıl olarak ifade edilir, ancak gerçek rekürren ARS olması için semptomların epizodlar arasında tam olarak geçmesi gereklidir.

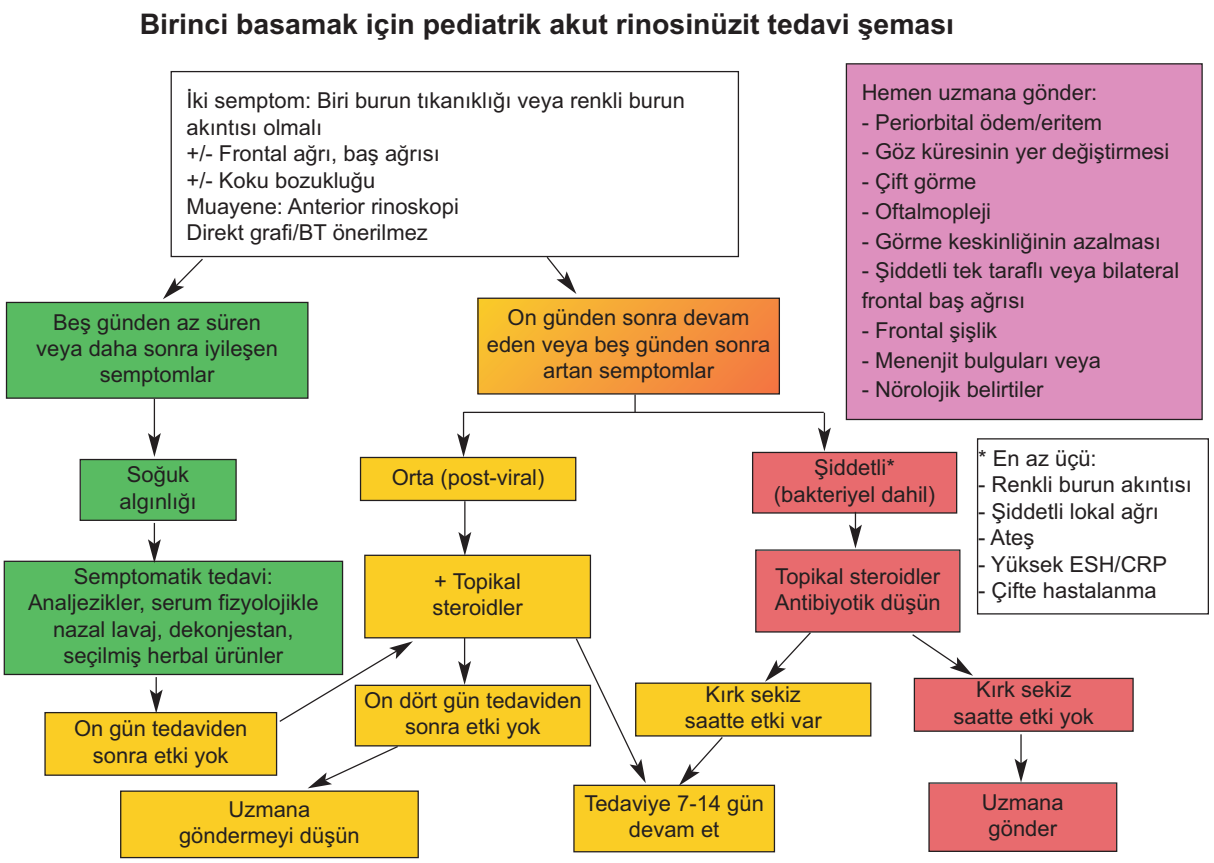
8.3.1.2. Soğuk algınlığı/akut viral rinosinüzit şöyle tanımlanır: On günden daha kısa süren semptomlar.

8.3.1.3. Akut postviral rinosinüzit şöyle tanımlanır: Semptomların beş günden sonra artması veya 10 günden sonra persistan semptomlar ve 12 haftadan daha kısa sürmesi.

8.3.1.4. Akut bakteriyel rinosinüzit (ABRS)

ABRS en az üç semptom/bulgunun varlığıyla düşünülür [247].
- Rengi değişmiş burun akıntısı (tek taraf üstünlüğü olan) ve burun boşluğunda pürülan sekresyon;
- Şiddetli lokal ağrı (tek taraf üstünlüğü olan);
- Ateş (<38°C);
- Yüksek ESR/CRP;
- "Çifte hastalanma" (yani başlangıçta daha hafif olan hastalıktan sonra kötüleşme).

Şekil 8.2. Akut rinosinüzitli çocuklar için tedavi şeması.



8.3.2. Akut rinosinüzitli çocuklar için birinci basamakta kanıta dayalı tedavi

8.3.2.1. Tanı

Semptomlar

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

± Yüzde ağrı/basınç;

± Koku almada azalma veya kayıp;

Bulgular (var ise)

- Burun muayenesi (şişlik, kırmızılık, pü);
- Oral muayene: Postnazal akıntı;

Dental enfeksiyonu dışlayın.

Önerilmez: Düz grafi.

Bilgisayarlı tomografi (BT)de aşağıdakiler gibi ek problemler dışında önerilmez:

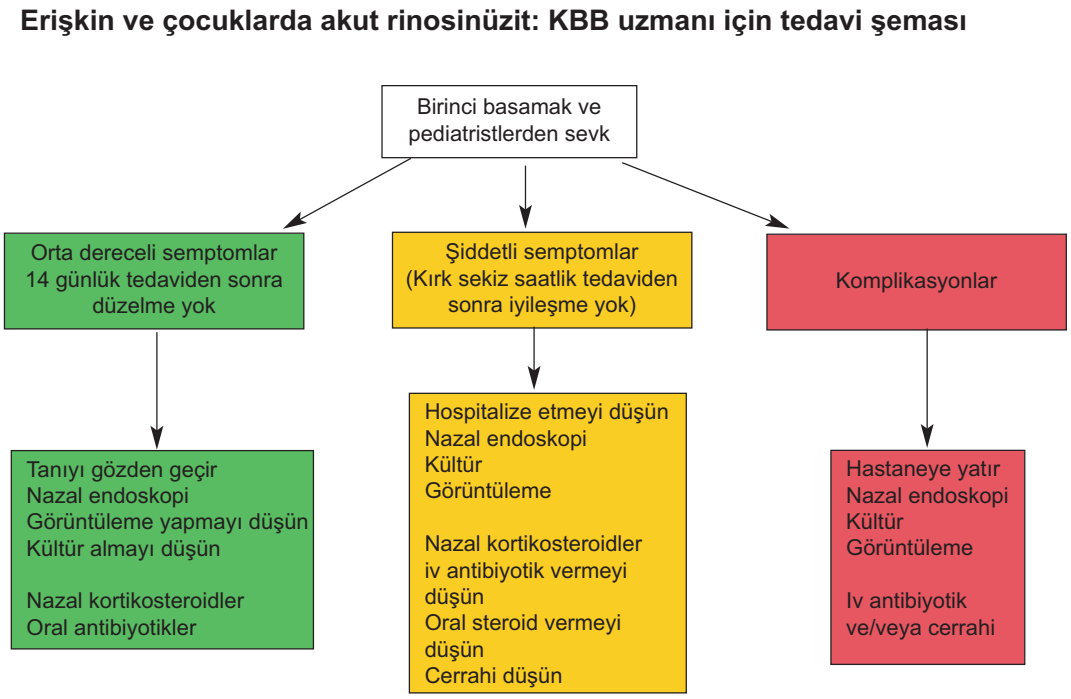
- Çok ağır hastalık;
- İmmün sistemi bozuk hasta;
- Komplikasyon belirtileri.

8.3.2.2. Tedavi

ARS'li çocukların tedavi kanıtları ve öneriler için Tablo 8.2'ye bakınız.

İlk tedavi hastalığın şiddetine dayanır:
Şekil 8.2'ye bakınız.

Şekil 8.3. Akut rinosinüzitli erişkin ve çocuklarda KBB uzmanları için tedavi şeması.



8.4. KBB uzmanları için akut rinosinüzitli erişkin ve çocukların kanıta dayalı tedavisi

8.4.1. Tanı

Semptomlar

Bir tanesi burun tıkanıklığı veya burun akıntısı (anterior/posterior burun akıntısı) olan, ani başlangıçlı iki semptom:

± Yüzde ağrı/basınç;

± Koku almada azalma/kayıp.

Bulgular

- Burun muayenesi (şişme, kızarıklık, pü);
- Oral muayene: Posterior akıntı;
- Dental enfeksiyonu dışlayın.

Nazal endoskopiyi de içeren KBB muayenesi.

Önerilmez: Düz grafi

BT'de aşağıdakiler gibi ek problemler dışında önerilmez:

- Çok ağır hastalık;
- İmmün sistemi bozuk hasta;
- Komplikasyon belirtileri.

8.4.2. Tedavi

ARS'de tedavi kanıtları ve öneriler için Tablo 8.1 ve 8.2'ye bakınız.

İlk tedavi hastalığın şiddetine dayanır:
Şekil 8.3'e bakınız.

Tablo 8.3. Nazal polipsiz kronik rinosinüzitli erişkinlerde tedavi kanıtı ve öneriler* [%].

Tedavi	Düzey	Öneri derecesi	Uygunluk
Steroid-topikal	Ia	A	Evet
Nazal serum fizyolojik yıkama	Ia	A	Evet
Bakteriyel Liz atlar (OM-85BV)	Ib	A	Net değil
<4 hafta kısa süreli antibiyotik tedavisi	II	B	Ataklar sırasında
≥12 hafta uzun süreli antibiyotik tedavisi[**]	Ib	C	Evet, özellikle IgE yüksek değilse
Steroid-oral	IV	C	Net değil
Mukolitikler	III	C	Hayır
Proton pompa inhibitörleri	III	D	Hayır
Dekonjestanlar oral/topikal	Tek başına kullanım için veri yok	D	Hayır
Allerjik hastalarda allerjenden kaçınma	IV	D	Evet
Allerjik hastalarda oral antihistaminik eklenmesi	Veri yok	D	Hayır
Herbal ve probiyotikler	Veri yok	D	Hayır
İmmünoterapi	Veri yok	D	Hayır
Probiyotikler	Ib(-)	A(-)	Hayır
Antimikotikler-topikal	Ib(-)	A(-)	Hayır
Antimikotikler-sistemik	Veri yok	A(-)	Hayır
Antibiyotikler-topikal	Ib(-)	A(-)[$]	Hayır

*Bu çalışmaların bir kısmı nazal polipli KRS hastalarını da içermektedir.

[%]KRS'nin akut alevlenmeleri akut rinosinüzit gibi tedavi edilmelidir.

[#]Ib(-): Negatif sonuçlu Ib çalışma.

[$]A(-): Kullanmamak için düzey A öneri.

[**]NP'siz KRS'li bütün hastalarda makrolidlerin kanıt düzeyi Ib ve öneri gücü C'dir; çünkü iki çift-kör plasebo kontrollü çalışma birbiriyle çelişmektedir. Normal IgE'si olan NP'siz KRS hastalarında daha iyi etkinlik için endikasyon vardır, öneri A'dir. Diğer antibiyotikler için RKÇ yoktur.

Tablo 8.4. Nazal polipsiz kronik rinosinüzitli erişkinlerde postoperatif tedavi için tedavi kanıtları ve öneriler*.

Tedavi	Düzey	Öneri derecesi	Uygunluk
Steroid-topikal	Ia	A	Evet
Nazal serum fizyolojik yıkama	Ia	A	Evet
Ksilitollü nazal serum fizyolojik yıkama	Ib	A	Evet
<4 hafta kısa süreli antibiyotik tedavisi	II	B	Alevlenmeler sırasında
Sodyum hipokloridli nazal serum fizyolojik yıkama	IIb	B	Evet
≥12 hafta uzun süreli antibiyotik tedavisi[**]	Ib	C	Evet, özellikle IgE yüksek değilse
Bebek şampuanı ile nazal serum fizyolojik yıkama	III	C	Hayır
Steroid-oral	IV	C	Net değil
Antibiyotikler-topikal	Ib(-)[#]	A(-)[$]	Hayır

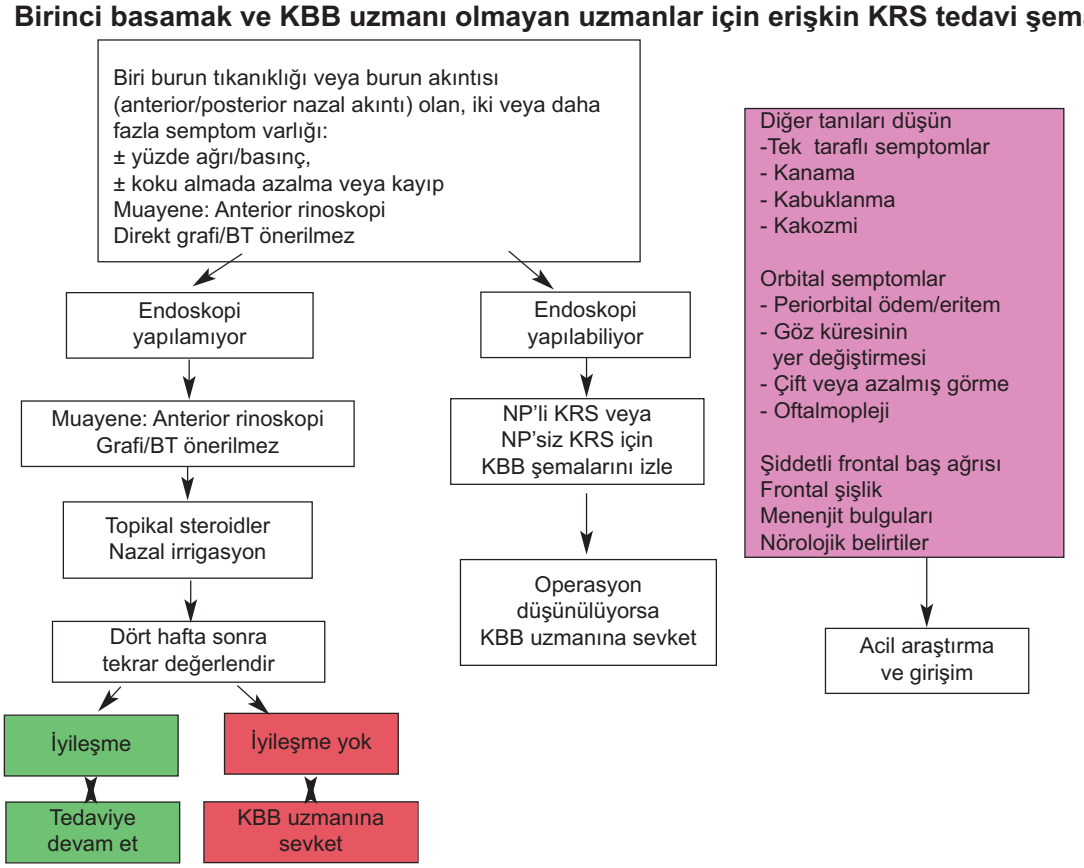
[*]Bu çalışmaların bir kısmı nazal polipli KRS hastalarını da içermektedir.

[#]Ib(-): Negatif sonuçlu Ib çalışma.

[$]A(-): Kullanmamak için düzey A öneri.

[**]NP'siz KRS'li bütün hastalarda makrolidlerin kanıt düzeyi Ib ve öneri gücü C'dir; çünkü iki çift-kör plasebo kontrollü çalışma birbiriyle çelişmektedir. Normal IgE'si olan NP'siz KRS hastalarında daha iyi etkinlik için endikasyon vardır, öneri A'dir. Diğer antibiyotikler için RKÇ yoktur.

Şekil 8.4. NP'li ve NP'siz KRS'li erişkinlerde birinci basamak hekimleri ve KBB uzmanı olmayan uzmanlar için tedavi şeması.



8.5. Kronik rinosinüzitli erişkinler için kanıta dayalı tedavi

8.5.1. Tanımlar

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

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

± Yüzde ağrı/basınç;

± Koku almada azalma veya kayıp;

≥12 haftadır;

Telefon veya görüşme ile doğrulanır.

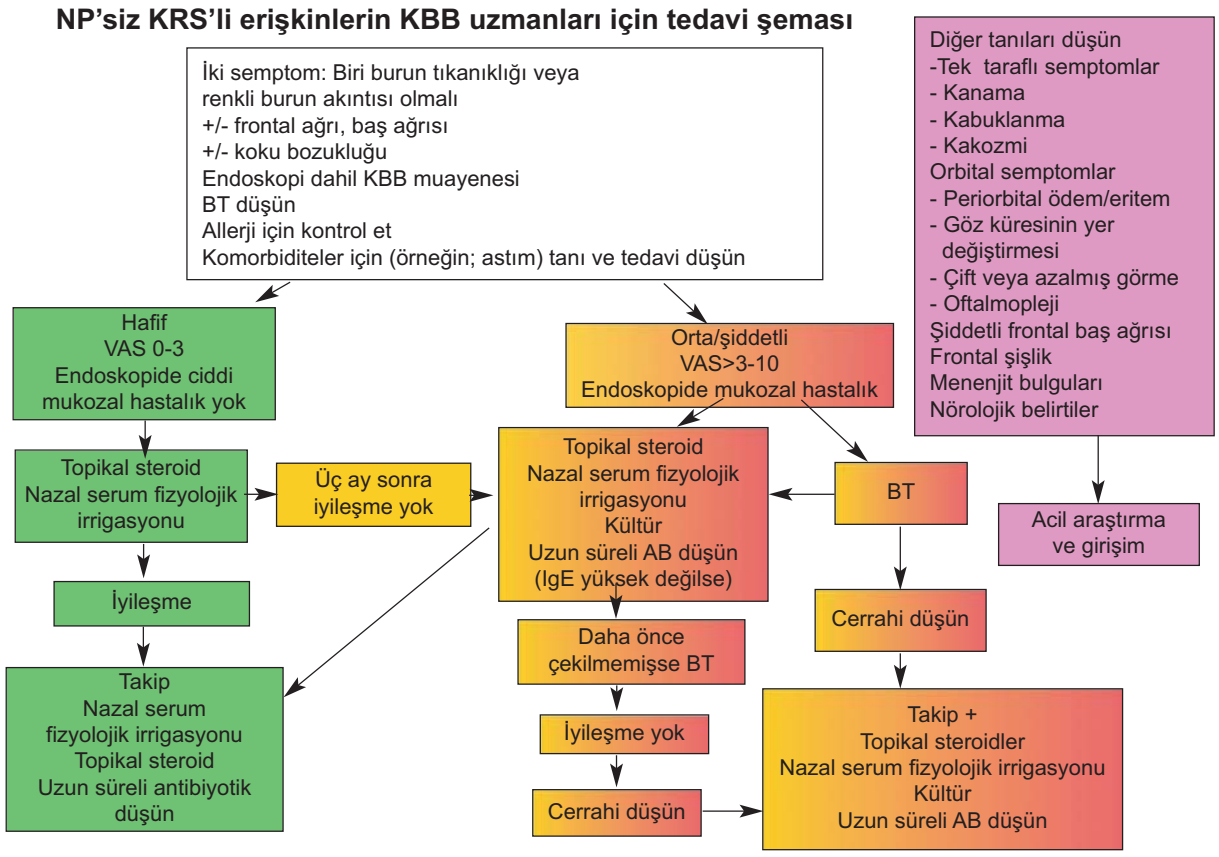
Allerjik semptomlarla ilgili sorular (yani hapşırma, sulu rinore, burun kaşıntısı ve kaşıntılı sulu gözler) da eklenmelidir.

Nazal polipli kronik rinosinüzit (NP'li KRS): Kronik rinosinüzit yukarıdaki gibi ve endoskopide orta meada bilateral nazal poliplerin görülmesi ile tanımlanır.

Nazal polipsiz kronik rinosinüzit (NP'siz KRS): Kronik rinosinüzit yukarıdaki gibi ve orta meada, gerekiyorsa dekonjestandan sonra görülebilen polip olmaması ile tanımlanır.

Bu tanım, KRS'de sinüsler ve/veya orta meada polipoid değişikliği içeren bir hastalık spektrumu olduğunu kabul eder, ancak çakışmayı önlemek için nazal kavitede polipoid hastalık ile başvuranları dışlar.

Şekil 8.5. NP'siz KRS'li erişkinlerde KBB uzmanları için tedavi şeması.



8.5.2. Birinci basamak ve KBB uzmanı olmayanlar için NP'li veya NP'siz KRS'nin kanıta dayalı tedavisi

8.5.2.1. Tanı

Semptomlar 12 hafta veya daha uzun süredir vardır.

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

± Yüzde ağrı/basınç;

± Koku almada azalma veya kayıp;

Bulgular (uygulanabilirse)

- Burun muayenesi;
- Oral muayene: Posterior akıntı;

Dental enfeksiyonu dışlayın.

Ek tanısal bilgi

- Allerjiye ilişkin sorular eklenir ve eğer pozitifse, allerji testi yapılır.

Önerilmez: Düz grafi veya BT.

8.5.2.2. Tedavi

Kronik rinosinüzitte tedavi kanıtı ve öneriler için Tablo 8.3 ve 8.5'e bakınız.

İlk tedavi, endoskopi bulunup bulunmamasına ve hastalığın şiddetine dayanır: Şekil 8.4'e bakınız.

KRS'nin akut alevlenmeleri akut rinosinüzit gibi tedavi edilmelidir.

8.5.3. Erişkinlerdeki NP'siz KRS'de KBB uzmanları için kanıta dayalı tedavi

8.5.3.1. Tanı

Semptomlar 12 haftadan uzun süredir vardır

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

± Yüzde ağrı/basınç;

± Koku almada azalma veya kayıp;

Bulgular

- KBB muayenesi, endoskopi;
- Birinci basamak hekiminin tanı ve tedavisini gözden geçirin;
- Allerji için anket ve eğer pozitifse ve daha önce yapılmamışsa, allerji testi.

Tablo 8.5. Nazal polipli kronik rinosinüzitli erişkinlerde tedavi kanıtı ve öneriler*.

Tedavi	Düzey	Öneri derecesi	Uygunluk
Topikal steroidler	Ia	A	Evet
Oral steroidler	Ia	A	Evet
<4 hafta kısa süreli antibiyotik tedavisi	Ib ve Ib(-)	C%	Evet, az etki
≥12 hafta uzun süreli antibiyotik tedavisi	III	C	Evet, özellikle IgE yüksek değilse, az etki
Kapsaisin	II	C	Hayır
Proton pompa inhibitörleri	II	C	Hayır
Aspirin desensitizasyonu	II	C	Net değil
İmmünsupresanlar	IV	D	Hayır
Nazal serum fizyolojik irrigasyonu	Ib, tek başına kullanım için veri yok	D	Semptomatik rahatlama için evet
Topikal antibiyotikler	Veri yok	D	Hayır
Anti IL-5	Veri yok	D	Net değil
Fitoterapi	Veri yok	D	Hayır
Dekonjestan oral/topikal	Tek başına kullanım için veri yok	D	Hayır
Mukolitikler	Veri yok	D	Hayır
Allerjik hastalarda oral antihistaminik	Veri yok	D	Hayır
Antimikotikler-topikal	Ia(-)**	A(-)	Hayır
Antimikotikler-sistemik	Ib(-)#	A(-)$	Hayır
Antilökotrienler	Ib(-)	A(-)	Hayır
Anti-IgE	Ib(-)	A(-)	Hayır

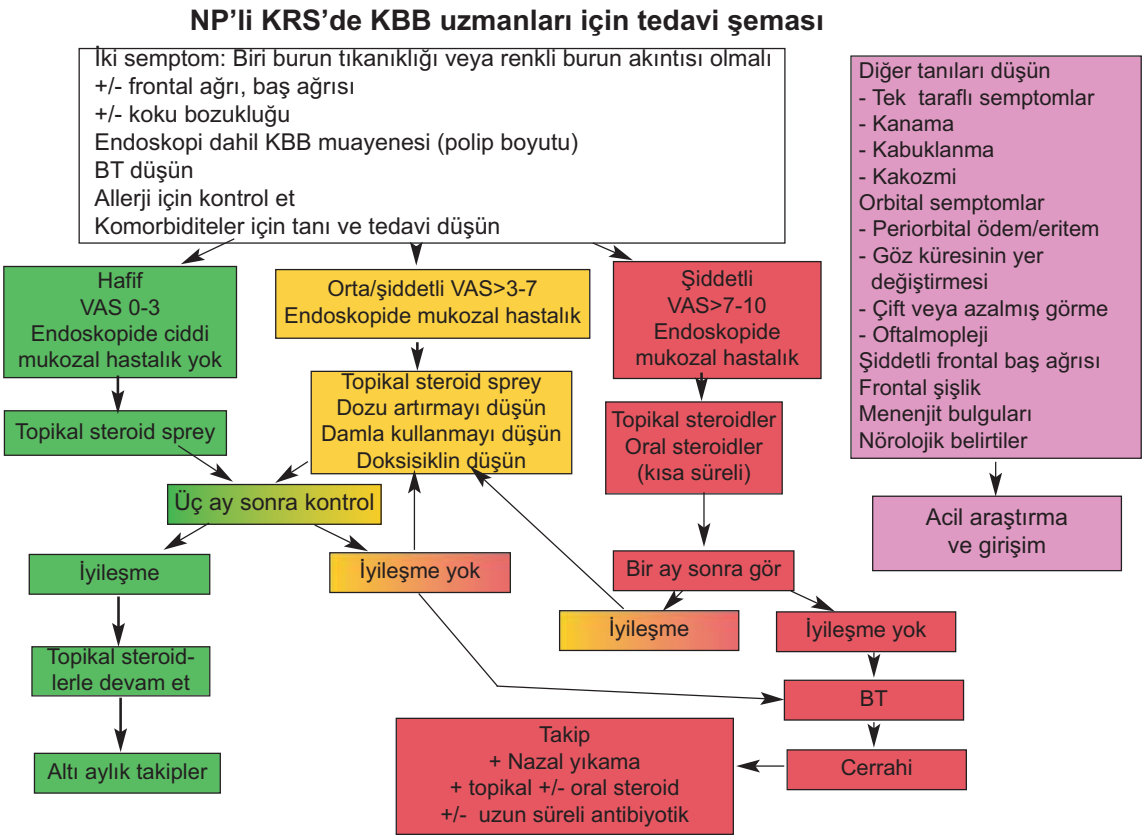
*Bu çalışmaların bir kısmı nazal polipli KRS hastalarını da içermektedir.
%Kısa süreli antibiyotikler bir pozitif ve bir negatif çalışma göstermektedir. Bu nedenle öneri C'dir.
#Ib(-): Negatif sonuçlu Ib çalışma.
Ia(-): Tedavinin etkin **olmadığına dair Ia kanıt düzeyi.
$A(-): **Kullanmamak** için düzey A öneri.

Tablo 8.6. Nazal polipli kronik rinosinüzitli erişkinlerde postoperatif tedavi için tedavi kanıtları ve öneriler*.

Tedavi	Düzey	Öneri derecesi	Uygunluk
Topikal steroidler	Ia	A	Evet
Oral steroidler	Ia	A	Evet
<4 hafta kısa süreli oral antibiyotikler	Ib	A	Evet, az etki
Anti IL-5	Ib	A	Evet
>12 hafta uzun süreli oral antibiyotikler	Ib	C**	Evet, sadece IgE yüksek değilse
Allerjik hastalarda oral antihistaminik	Ib	C	Net değil
Furosemid	III	D	Hayır
Nazal serum fizyolojik irrigasyonu	Veri yok	D	Net değil
Antilökotrienler	Ib(-)#	A(-)$	Hayır
Anti-IgE%	Ib(-)	C	Net değil

*Bu çalışmaların bir kısmı nazal polipli KRS hastalarını da içermektedir.
**NP'siz KRS'li bütün hastalarda makrolidlerin kanıt düzeyi Ib ve öneri gücü C'dir; çünkü iki çift-kör plasebo kontrollü çalışma birbiriyle çelişmektedir. Normal IgE'si olan NP'siz KRS hastalarında daha iyi etkinlik için endikasyon vardır, öneri A'dir. Diğer antibiyotikler için RKÇ yoktur.
#Ib(-): Negatif sonuçlu Ib çalışma.
$A(-): **Kullanmamak** için düzey A öneri.
%Pozitif düzey III kanıtlar ve yayınlanmamış Ib kanıt nedeni ile öneri kanıtı C'dir.

Şekil 8.6. NP'li KRS'li erişkinlerde KBB uzmanları için tedavi şeması.



8.5.3.2. Tedavi

NP'siz KRS'nin tedavi kanıtları ve öneriler için Tablo 8.3 ve 8.4'e bakınız.

Tedavi semptomların şiddetine dayanmalıdır.

- Semptomatolojinin şiddetine VAS ve endoskop kullanarak karar verin. Şekil 8.5'e bakınız.

KRS'nin akut alevlenmeleri ARS gibi tedavi edilmelidir.

8.5.4. NP'li KRS'li erişkinlerde KBB uzmanları için kanıta dayalı tedavi

8.5.4.1. Tanı

Semptomlar 12 haftadan uzun süredir vardır.

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

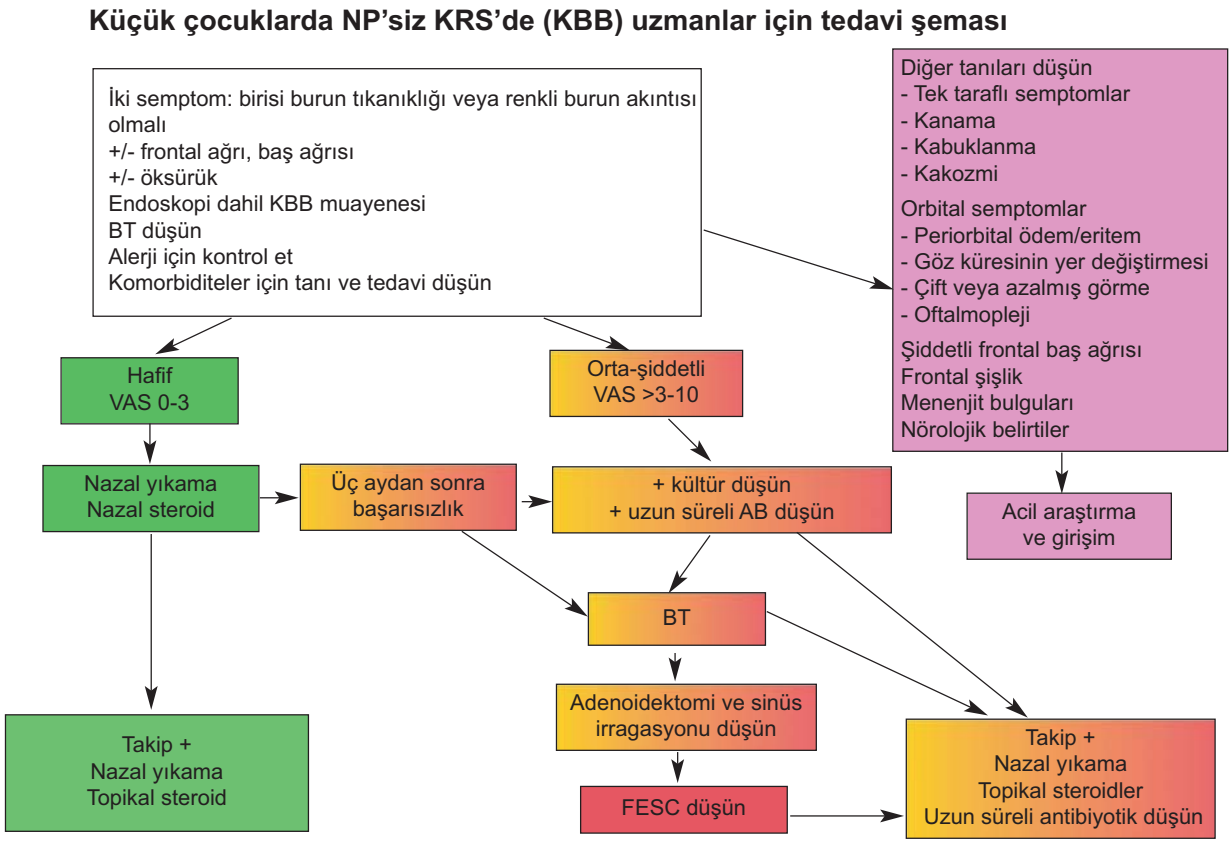
± Yüzde ağrı/basınç;

± Koku almada azalma veya kayıp;

Bulgular

- KBB muayenesi, endoskopi;
- Birinci basamak hekiminin tanı ve tedavisini gözden geçirin;
- Allerji için anket ve eğer pozitifse ve daha önce yapılmamışsa, allerji testi.

Şekil 8.7. Kronik rinosinüzitli küçük çocuklarda tedavi şeması.



8.5.4.2. Tedavi

NP'li KRS'nin tedavi kanıtları ve öneriler için Tablo 8.5 ve 8.6'ya bakınız.

Tedavi semptomların şiddetine dayanmalıdır

- Semptomatolojinin şiddetine VAS ve endoskop kullanarak karar verin. Şekil 8.6'ya bakınız.

8.6. Kronik rinosinüzitli çocuklarda kanıta dayalı tedavi

8.6.1. Tanımlar

8.6.1.1. Çocuklarda kronik rinosinüzit (NP'li veya NP'siz) şöyle tanımlanır:

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

± Yüzde ağrı/basınç;

± Koku almada azalma veya kayıp;

≥12 haftadır;

Telefon veya görüşme ile doğrulanır.

Allerjik semptomlarla ilgili sorular (yani hapşırma, sulu burun akıntısı, burun kaşıntısı, kaşıntılı ve sulu gözler) da eklenmelidir.

Nazal polipli kronik rinosinüzit (NP'li KRS): Kronik rinosinüzit yukarıdaki gibi ve endoskopide orta meada bilateral nazal poliplerin görülmesi ile tanımlanır.

Nazal polipsiz kronik rinosinüzit (NP'siz KRS): Kronik rinosinüzit yukarıdaki gibi ve orta meada, gerekiyorsa dekonjestandan sonra görülebilen polip olmaması ile tanımlanır.

Tablo 8.7. Kronik rinosinüzitli çocuklarda tedavi kanıtı ve öneriler.

Tedavi	Düzey	Öneri derecesi	Uygunluk
Nazal serum fizyolojik yıkama	Ia	A	Evet
Gastroözofageal reflü tedavisi	III	C	Hayır
Topikal kortikosteroid	IV	D	Evet
Uzun süreli oral antibiyotik	Veri yok	D	Net değil
<4 hafta kısa süreli oral antibiyotik	Ib(-)[#]	A(-)*	Hayır
İntravenöz antibiyotikler	III(-)[##]	C(-)**	Hayır

[#]Ib(-): Negatif sonuçlu Ib çalışma.
*A(-): **Kullanmamak** için düzey A öneri.
[##]III(-): Negatif sonuçlu düzey III çalışma.
C(-): **Kullanmamak için düzey C öneri.

Bu tanım, KRS'de sinüsler ve/veya orta meada polipoid değişikliği içeren bir hastalık spektrumu olduğunu kabul eder, ancak çakışmayı önlemek için nazal kavitede polipoid hastalık ile başvuranları dışlar.

8.6.2. Kronik rinosinüzitli çocuklarda kanıta dayalı tedavi

8.6.2.1. Tanı

Semptomlar 12 haftadan uzun süredir vardır.

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

± Yüzde ağrı/basınç;

± Öksürük;

Ek tanısal bilgi

- Allerjiye ilişkin sorular eklenir ve eğer pozitifse, allerji testi yapılır.

KBB muayenesi, eğer mümkünse endoskopi.

Önerilmez: Düz grafi veya BT (cerrahi düşünülmedikçe)

8.6.2.2. Tedavi

Çocuklarda tedavi kanıtları ve öneriler için Tablo 8.7'ye bakınız.
Bu tedavi şeması küçük çocuklar içindir. Daha büyük çocuklar (adenoidin önemli olmadığı düşünülen yaşlardakiler) erişkinler gibi tedavi edilebilir. Şekil 8.7'ye bakınız.

KRS'nin akut alevlenmeleri ARS gibi tedavi edilmelidir.

Tedavi semptomların şiddetine dayanmalıdır.

9. Araştırma gereksinimleri ve arama stratejileri

9.1. Giriş

Bütün (alt bölümler) için arama stratejileri birçok sayfadan oluşmaktadır. Bu nedenle, bunları sadece "online" olarak elde tutmak seçilmiştir. Bunları www.rhinologyjournal.com'da bulabilirsiniz.

Kronik rinosinüzit (KRS) hakkındaki bilgilerimiz dikkate değer bir şekilde artmasına rağmen, bu sadece daha ileri araştırma yapılması gereken alanları ve gözlemler ve hipotezlerin doğrulanması için klinik çalışmaları ana hatları ile göstermeye hizmet etmektedir.

9.2. Sınıflandırma ve tanımlar

Rinosinüziti, özellikle de kronik formlarını anlamamızda sıkıntı yaratan problemlerin çoğu, çalışma için popülasyon tanımlama güçlüğüdür. Buna göre, klinik çalışmaların tasarlanmasında, aşağıdakilere işaret eden açık ve geniş kabul gören rehberlere ihtiyacımız vardır:

- Çalışma popülasyonunun nasıl tanımlanacağı.
- Sonuç ölçütlerinin seçimi.
- Yaşam kalitesi (QoL)'ni değerlendirecek araçların seçimi.

Bir çeşit ek etiyolojik nitelik getirmek için, sınıflandırma sistemlerimizi ICD kodlarına dayandırmak avantajlı olabilir.

Aynı zamanda, hasta semptomları ve QoL ile korele olan daha iyi objektif evreleme sistemlerinin geliştirilmesine de ihtiyaç vardır.

9.3. Akut rinosinüzit

Akut rinosinüzit (ARS)'te şunlara ihtiyacımız vardır:

- Toplumdaki ARS hastalarının doktor, eczacıya başvurmasını veya profesyonel yardım olmadan kendi kendini tedavi etmesini hangi faktörlerin belirlediğini bilmek.
- Düşük, orta ve yüksek gelirli ülkelerde ARS prevalansını göstermek ve gelire dayalı olarak predispozan faktörlerin farklı olup olmadığını göstermek.
- ARS'ye spesifik geçerliliği kanıtlanmış hastalık spesifik bir QoL anketi geliştirmek.
- Viral üst solunum yolu enfeksiyonu tedavilerinin erken kullanılmasının, özellikle rekürren ARS'si veya komplikasyon riski olanlarda bakteriyel ARS'yi engelleyip engellemediğini ortaya koymak.
- Birinci basamak ve ikinci basamak sağlık hizmetlerinde akut bakteriyel rinosinüziti öngören belirti ve bulgu kombinasyonlarını doğrulamak.
- ARS'deki farklı belirti ve bulguların göreceli sıklığının değişik tedaviler, örneğin; topikal steroidler ve antibiyotiklere, ayrımsal yanıtı öngörüp görmediğini göstermek.
- ARS'de antibiyotiklere klinik olarak önemli yanıtı neyin oluşturduğunu, örneğin; burun akıntısının pürülanlığı, belirlemek.
- Akut bakteriyel rinosinüziti veya ARS'de antibiyotiklere klinik olarak önemli yanıtı öngörebilen biyobelirteçleri (örn. CRP, prokalsitonoin) belirlemek.
- Birinci basamakta topikal nazal steroidlerin ARS'de ilk basamak tedavi olup olamayacaklarını ve farklı topikal nazal steroid molekülleri ve doz rejimleri arasında klinik olarak önemli farklılık olup olmadığını belirlemek.
- Hastalara eğitim ve bilgi materyalleri sağlanmasının ARS'nin sonuçlarını iyileştirip iyileştirmediğini ve gereksiz antibiyotik kullanımını azaltıp azaltmadığını göstermek.
- Klinisyenlerin profesyonel eğitiminin ve kanıta dayalı rehberlerin etkin bir şekilde yayılmasının, ARS'nin sonuçlarını iyileştirip iyileştirmediğini ve gereksiz antibiyotik kullanımını azaltıp azaltmadığını göstermek.
- ARS'nin klinik ve ekonomik sonuçlarının, hastayı hangi sağlık profesyonelinin tedavi ettiğine bağlı olarak (örn, rinolog, KBB uzmanı, pratisyen hekim, eczacı) değişip değişmediğini göstermek.
- ARS'nin komplikasyonlarının gerçek insidansı hakkında geniş epidemiyolojik veri toplamak, komplikasyonların belirlenmesi/önlenmesinde birinci basamak hekimlerin rolünü belirlemek ve ARS komplikasyonlarının tıbbi bakıma ulaşımla ilişkili olup olmadığını belirlemek.
- Akut komplikasyonların önlenmesinde antibiyotiklerin rolüyle ilgili geniş prospektif bir çalışma.
- Küçük çocuklarda küçük apseler için (orbital ve intrakraniyal) direnajla intravenöz antibiyotikleri karşılaştıran randomize bir çalışma.
- ARS'li hastalarda komorbiditeleri belirleyen, önemli komorbiditeleri veya risk faktörlerini belirlemek için eşleştirilmiş kontrollerle karşılaştıran geniş popülasyon çalışmaları.
- Allerjik rinitin nasıl rinosinüzite predispozisyonu artırdığını ortaya koymak ve özellikle *S. pneumoniae* sinüs enfeksiyonunu artırıp artırmadığına ilişkin çalışmalar.

- Bunun doğru olduğunu varsayarak, düzenli antihistaminik ve/veya lökotrien reseptör antagonistlerinin allerjik rinitli hastalarda ARS epizodlarını azaltmakta etkili olup olmadığını ortaya koymak.
- Sigara dumanına maruz kalmanın nasıl ARS'ye predispozisyonu artırdığını belirlemek, sigara dumanına maruz kalmanın (aktif veya pasif) allerjik rinitli hastalarda ARS'ye predispozisyonu artırıp artırmadığını ortaya koymak ve sigarayı bırakmanın, aktif içicilerle karşılaştırıldığında ARS sıklığını azaltıp azaltmadığını göstermek.
- Primer siliyer diskinezi (PSD) popülasyonunda ARS prevalansını ortaya koymak, PSD hastalarında ARS'nin agresif tedavisinin ARS'nin rekürrensini veya KRS gelişimini engelleyip engellemediğini belirlemek ve ARS'nin agresif tedavisinin PSD ilişkili bronşektatik akciğer hastalığının ilerlemesini etkileyip etkilemediğini ortaya koymak.

9.4. NP'li veya NP'siz kronik rinosinüzit

Kronik rinosinüzitte şunlara ihtiyacımız vardır:

- Nazal polip (NP)'li KRS ve NP'siz KRS'nin prevalans ve predispozan faktörlerinin düşük, orta ve yüksek gelirli ülkelerde farklı olup olmadığını ortaya koymak.
- Birinci basamakta NP'li KRS ve NP'siz KRS'nin farklı belirti ve bulgularının göreceli sıklığını ve prognostik önemini belirlemek.
- Şiddet evrelemesi ve bunun QoL üzerindeki etkisini, hem subjektif hem de objektif ölçütler kullanarak rafine etmek.
- Endotiplendirme ve fenotiplendirme için sinüs inflamasyonunun ölçümü için minimal kriterleri tanımlamak. Örn, örnek alma prosedürleri ve ekspresyon verileri bir örnek olmalıdır (mL başına ng sitokin, dokunun mg'ı veya protein içeriği), böylece bir meta-analiz yapılabilir.
- KBB dışı kontrol gruplarında çalışmaya dâhil etme kriterlerini rafine etmek.
- Endotipleme için standart tedavilere yanıtı dikkate almak.
- Osteitin doğal süreci hakkında uzun dönem bir çalışma.
- Belirgin osteiti olan KRS'li hastalar için farklı tedavi seçeneklerini karşılaştıran randomize bir çalışma.
- Burun akıntısının pürülan olmasının gerçekten bakteriyel bir gösterge olup olmadığını ve KRS'de antibiyotiklere klinik olarak önemli bir yanıtın göstergesi olarak kullanılıp kullanılamayacağını gösteren bir çalışma.
- Eğer varsa, hangi çocukluk olaylarının NP'li KRS gelişimi için şansı artırdığının ortaya konulması.
- Sigara içmenin KRS riskini nasıl arttırdığını ve riskin sigarayı bırakmakla azalıp azalmadığını ortaya koymak.
- Allerjik rinitin tanınması ve uygun tedavisinin NP'li KRS ve NP'siz KRS insidansını azaltıp azaltmadığını göstermek.
- Depresyon, stresle karşılaşma ve anksiyete gibi psikososyal problemlerin ve kronik yorgunluk, post-travmatik stres bozukluğu, nörolojik hipozmi gibi nörolojik komorbitelerin ve rinosinüzit skorları üzerinde etki yapabilecek non-allerjik rinitte rol oynayan diğer nörolojiye dayalı sorunların önlemlerinin subjektif şiddet skorları üzerindeki etkisini araştırmak.
- Fasiyal ağrı, baş ağrısı, koku bozuklukları ve hipersekresyonun nöral yönlerini dikkate almak.
- Gastroözofageal reflünün rolünü dikkate almak.

NP'li KRS ve NP'siz KRS'nin inflamatuar mekanizmaları yönünden, eğer mümkünse şunları dikkate almalıyız:

- KRS fenotipleri /endotipleri hakkında "hipotezden bağımsız" küme analizlerine dayanarak bir sınıflandırma geliştirmek.
- Remodelling süreçlerinde TGF-ß ve ilişkili moleküllerin regülasyonunu anlamak.
- Nazal polip hastalığında T regülatuar hücre defisiti ve T effektör hücrelerin rolünü anlamak.
- KRS'de dendritik hücrelerin rolünü anlamak.
- İnflamasyon ve remodeling arasındaki bağlantıları anlamak.
- Mikrobiyomun inflamasyon üzerindeki etkisini anlamak.
- Üst hava yolu hastalığının epigenetik regülasyonunu anlamak.
- "Allerjik" fungal sinüzit ve aspirinle alevlenen solunum hastalığının patogenezini anlamak.
- NP'li KRS ve alt hava yolu hastalığı arasındaki bağlantıyı anlamak.

Nazal epitelyal remodeling, epitel hücrelerinin migrasyon, proliferasyon ve diferansiyasyonu ile epitel hücreleri ve stroma hücreleri arasındaki etkileşimleri de içerecek şekilde, doğal savunma mekanizmasının bir parçasıdır. Bugüne kadar, epitel remodeling'inde bir etki ve bir neden arasında ayırım yapmak mümkün olmadığı gibi, nazal epitelyal hücre yanıtları hakkında intrinsik bilginin olmaması nedeniyle, nazal enfeksiyöz ve inflamatuar hastalıklarda yer alan birçok faktörün kesin rollerini anlamak da mümkün olmamıştır. Rapor edilen verilerin çoğu, alt hava yolu çalışmalarından veya hayvan modellerinden sağlanmıştır. Bu nedenle, insan nazal epitelyal kök/progenitör hücrelere dayalı araştırmalar, nazal hava yolu hastalığı patofizyolojisine farklı, daha spesifik bir bakış açısından ışık tutabilir. Aynı zamanda, insan nazal epitel hücresi etkileşimleri, diferansiyasyonu ve onarımı hakkında moleküler çalışmaların yanı sıra, hem çevresel ajanlar hem de muhtemel antiinflamatuar tedavilere yanıt vermeye olanak sağlayacaktır.

- Bakteriyel, fungal ve diğer mikrobiyal kolonizasyon/enfeksiyonun etkisi üzerinde, böyle bir etkinin açık

tanımı ile birlikte daha ileri araştırılması gereklidir ve araştırma için standardize bir metodolojiye ihtiyacımız vardır. Örneğin; polimeraz zincir reaksiyonu veya moleküler ekim teknikleri gibi minimal, tespit edilemeyen kolonizasyon ölçütleri veya kolonize olan ajana karşı verilen, zorlukla tespit edilebilir immün yanıt dikkate alınmalı mıdır, alınmalı ise ne zaman alınmalıdır?

- Eğer enfeksiyon invazyonla ve mikroorganizmaya immün yanıtla karakterize ise, bu invazyonun hem lokal hem de sistemik düzeyde nasıl tanındığını tanımlamamız gereklidir.
- Günümüzde yapılan insan araştırmalarının hemen hemen hepsi zaten ortaya konmuş hastalığı olan olgularda ve hastalığı olmayan kontrollerde yapılmaktadır. Bu KRS'nin patofizyolojisine özgün katılımcıları ve daha sonraki tedaviyi belirlemeye yardımcı olsa da, hastalığın gerçek nedenini belirlemez. Günümüzde var olan hayvan modelleri ya allerjik modellerdir ya da yapay biçimde genetik olarak manipüle edilmiş hayvanlardır ve yine hastalığın nedenine yanıt vermezler. Bu nedenle, KRS'de yaratıcı deneysel modellere ihtiyaç vardır.
- Batılı hastalardaki NP'li KRS ile dünyanın diğer taraflarındakilerin farklarına da odaklanmamız gereklidir. Epitel bariyerinden Th2 meyline aracılık eden anahtar mediyatörleri de belirlememiz gereklidir: TSLP mi, IL-25 mi, IL-33 mü, …? İkinci önemli konu, anahtar efektör hücre(leri)nin kimliğidir: Mast hücreleri mi, eozinofiller mi, nötrofiller mi?
- Lokal anatomik immün yanıtta hava akımı ve çevresel maruziyetlerle ilişkili olmayan varyasyonlar vardır. Örneğin; etmoid/orta meadaki immün yanıtın varyasyonları için araştırmalara gereksinim vardır; acaba bu septum veya alt konkanın mukozal yanıtından farklı mıdır?
- Rinosinüzit semptomlarının değerlendirilmesinde, KRS'nin incelenmesinde fasiyal ağrının tanısı ve ayırıcı tanısı için daha iyi araçlara ihtiyacımız vardır.
- KRS'ye predispozisyon yaratabilecek gen ekspresyonlarını değiştiren çevresel faktörleri anlamamız gereklidir. Bu, hastalığa neden olan ajanlarla hastalığı modifiye edenler veya alevlendiren ajanlar arasındaki farkı ayırt etmeye başlamamızı ve buna bağlı olarak, davranışlarımızı değiştirmemizi veya genetik predispozisyonlarla başa çıkabilen ve epigenetik predispozisyonu geri döndürebilen / azaltabilen tedaviler uygulamamızı sağlayabilecektir.

9.5. Alt hava yolları ile ilişkili şekilde NP'li KRS ve NP'siz KRS

Üst ve alt hava yollarındaki ilişkiyi daha iyi anlayabilmemiz için şunlara ihtiyacımız vardır:

- Burunun temel fizyolojisi hakkında, nemlendirme ve ısı değişimi ve bunun pulmoner fonksiyon üzerindeki etkisini de kapsayacak şekilde araştırma yapmak.
- KRS tedavisinin komorbid alt hava yolu hastalıklarının (örn. astım, KOAH) sonuçlarını etkileyip etkilemediğini ortaya koymak.
- NP'li KRS ve eşlik eden astımı olan hastalarda, cerrahi ve medikal tedavinin alt hava yolları üzerindeki etkilerini araştıran daha ileri randomize, kontrollü çalışmalar yapmak (akciğer fonksiyonu / QoL/ semptomlar).

9.6. Pediatrik kronik rinosinüzit

Şunlara acil ihtiyaç vardır:

- Klinik çalışmalar bağlamında, kronik nazal şikâyetleri olan çocuklarda kronik adenoidit ile KRS'nin rollerini ayırt edecek araçlar/testler geliştirmek.
- Kronik nazal semptomları olan çocuklarda bilgisayarlı tomografi (BT) anormalliklerinin önemini ortaya koymak.
- İmmün mekanizmaları, KRS için cerrahi uygularken elde edilen dokuları daha iyi değerlendirerek, iyi organize, çok-merkezli iş birliğiyle araştırmak.
- Pediatrik KRS'de oral antibiyotiklerin etkisini çok-merkezli, randomize, plasebo-kontrollü, çift-kör bir çalışmayla değerlendirmek.
- En iyi cerrahi girişimleri prospektif, randomize, çok-merkezli, kontrollü klinik çalışmalar tasarlayıp yaparak açığa kavuşturmak. Hastalığın preoperatif BT'lerdeki ve semptom anketindeki şiddeti preoperatif olarak ideal şekilde birbiriyle örtüşmeli ve aşağıda girişimler karşılaştırılmalıdır: Tek başına adenoidektomi, adenoidektomi ile birlikte sinüs yıkama, adenoidektomi ile birlikte sinüs yıkama ve maksiller balon sinoplasti ve endoskopik sinüs cerrahisi. Medikal tedaviyi kapsayan ek bir kol da dâhil edilmelidir.

9.7. NP'li KRS ve NP'siz KRS'nin tedavisi

Şunlara ihtiyacımız vardır:

- Sonuçları optimize etmek ve ikinci basamağa başvuru oranlarını azaltmak için profesyonel eğitimi geliştirmek ve kanıta dayalı rehberlerin etkili olarak dağılmasını iyileştirmek.
- Örneğin; IL-5 ve SE-IgE pozitif polipler gibi hastalığın endotiplerine dayalı tedavi yaklaşımları geliştirmek.
- NP'li KRS ve NP'siz KRS'deki farklı belirti ve bulguların göreceli sıklıklarının, topikal steroidler ve antibiyotikler gibi farklı tedavilere farklı yanıtı öngörebilip göremeyeceğini göstermek.
- KRS'nin hem intrakraniyal hem de orbital komplikasyonlarının endoskopik ve açık tedavilerini karşılaştıran çok-merkezli çalışmalar yapmak.
- İyi tanımlanmış bir KRS popülasyonunda uzun dönem antibiyotik tedavisi için geniş, prospektif, plasebo-kontrollü bir çalışma yaparak hastanın yaşam kalitesinde, immün sistemde, hava yollarının mikroplarında ve sağlık ekonomisindeki etkileri araştırmak.
- İmmün modülasyon için daha iyi lokal tedaviler aramak.

- NP'li KRS'nin uzun dönem sonuçlarında oral steroidlerle cerrahiyi karşılaştırmak için randomize, kontrollü bir çalışma yürütmek.
- NP'li KRS hastalarında oral kortikosteroidlerin koku fonksiyonundaki etkilerini çalışmak için randomize, kontrollü bir çalışma yapmak.
- Hastalığın doğal gidişini ortaya koymak için NP'li KRS hastalarında cerrahi ile tedavi yapılmamasını karşılaştıran çok-merkezli, randomize, kontrollü çalışmalar yapmak.
- Minimal ile daha geniş endoskopik sinüs cerrahisini karşılaştırmak için randomize, kontrollü çalışmalar yapmak.
- Erken cerrahi girişimin NP'li KRS üzerindeki etkisini araştırarak, hastalığın gidişatını değiştirip değiştirmediğini görmek.

Kaynaklar

1. Fokkens W, Lund V, Mullol J. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. Rhinol Suppl. 2007(20):1-136.
2. Meltzer EO, Hamilos DL. Rhinosinusitis diagnosis and management for the clinician: a synopsis of recent consensus guidelines. Mayo Clinic proceedings Mayo Clinic. 2011 May;86(5):427-43.
3. Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, Lanza DC, Marple BF, Nicklas RA, et al. Rhinosinusitis: establishing definitions for clinical research and patient care. The Journal of allergy and clinical immunology. 2004 Dec;114(6 Suppl):155-212.
4. Fokkens W, Lund V, Bachert C, Clement P, Helllings P, Holmstrom M, et al. EAACI position paper on rhinosinusitis and nasal polyps executive summary. Allergy. 2005 May;60(5):583-601.
5. Fokkens W, Lund V, Mullol J. EP3OS 2007: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. A summary for otorhinolaryngologists. Rhinology. 2007 Jun;45(2):97-101.
6. Desrosiers M, Evans GA, Keith PK, Wright ED, Kaplan A, Bouchard J, et al. Canadian clinical practice guidelines for acute and chronic rhinosinusitis. Journal of otolaryngology - head & neck surgery = Le Journal d'otorhino-laryngologie et de chirurgie cervicofaciale. 2011 May;40 Suppl 2:S99-193.
7. Fokkens W, Lund V, Bachert C, Clement P, Helllings P, Holmstrom M, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps. Rhinol Suppl. 2005(18):1-87.
8. Wang DY, Wa rdani RS, Singh K, Thanaviratananich S, Vicente G, Xu G, et al. A survey on the management of acute rhinosinusitis among Asian physicians. Rhinology. 2011 Sep;49(3):264-71.
9. Brozek JL, Akl EA, Alonso-Coello P, Lang D, Jaeschke R, Williams JW, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines. Part 1 of 3. An overview of the GRADE approach and grading quality of evidence about interventions. Allergy. 2009 May;64(5):669-77.
10. Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Developing clinical guidelines. West J Med. 1999 Jun;170(6):348-51.
11. Tomassen P, Newson RB, Hoffmans R, Lotvall J, Cardell LO, Gunnbjornsdottir M, et al. Reliability of EP3OS symptom criteria and nasal endoscopy in the assessment of chronic rhinosinusitis—a GA(2) LEN study. Allergy. 2011 Apr;66(4):556-61.
12. Hastan D, Fokkens WJ, Bachert C, Newson RB, Bislimovska J, Bockelbrink A, et al. Chronic rhinosinusitis in Europe—an underestimated disease. A GA(2)LEN study. Allergy. 2011 Sep;66(9):1216-23.
13. Jarvis D, Newson R, Lotvall J, Hastan D, Tomassen P, Keil T, et al. Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: the GA2LEN survey in Europe. Allergy. 2012 Jan;67(1):91-8.
14. Van Crombruggen K, Van Bruaene N, Holtappels G, Bachert C. Chronic sinusitis and rhinitis: Clinical terminology Chronic Rhinosinusitis further supported. Rhinology. 2010 Mar 2;48(1):54-8.
15. 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(3):305-11.
16. Ragab SM, Lund VJ, Scadding G. Evaluation of the medical and surgical treatment of chronic rhinosinusitis: a prospective, randomised, controlled trial. The Laryngoscope. 2004;114(5):923-30.
17. Cho SH, Hong SJ, Han B, Lee SH, Suh L, Norton J, et al. Age-related differences in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis. The Journal of allergy and clinical immunology. 2012 Jan 9.
18. Ebbens FA, Toppila-Salmi SK, Renkonen JA, Renkonen RL, Mullol J, van Drunen CM, et al. Endothelial L-selectin ligand expression in nasal polyps. Allergy. 2010 Jan;65(1):95-102.
19. van Drunen CM, Reinartz SM, Wigman J, Fokkens W. Inflammation in Chronic Rhinosinusitis and Nasal Polyposis. Immunology and allergy clinics of North America. 2009;29.
20. DeMarcantonio MA, Han JK. Nasal polyps: pathogenesis and treatment implications. Otolaryngologic clinics of North America. 2011 Jun;44(3):685-95, ix.
21. Zhang XH, Lu X, Long XB, You XJ, Gao QX, Cui YH, et al. Chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps is associated with decreased expression of glucocorticoid-induced leucine zipper. Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology. 2009 May;39(5):647-54.
22. Zhang N, Van Zele T, Perez-Novo C, Van Bruaene N, Holtappels G, DeRuyck N, et al. Different types of T-effector cells orchestrate mucosal inflammation in chronic sinus disease. The Journal of allergy and clinical immunology. 2008 Nov;122(5):961-8.
23. Tan BK, Li QZ, Suh L, Kato A, Conley DB, Chandra RK, et al. Evidence for intranasal antinuclear autoantibodies in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. The Journal of allergy and clinical immunology. 2011 Oct 12.

24. Keswani A, Chustz RT, Suh L, Carter R, Peters AT, Tan BK, et al. Differential expression of interleukin-32 in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. Allergy. 2012 Jan;67(1):25-32.
25. Kern RC, Conley DB, Walsh W, Chandra R, Kato A, Tripathi-Peters A, et al. Perspectives on the etiology of chronic rhinosinusitis: an immune barrier hypothesis. American journal of rhinology. 2008 Nov-Dec;22(6):549-59.
26. Tomassen P, Van Zele T, Zhang N, Perez-Novo C, Van Bruaene N, Gevaert P, et al. Pathophysiology of chronic rhinosinusitis. Proceedings of the American Thoracic Society. 2011 Mar;8(1):115-20.
27. Ebbens FA, Toppila-Salmi S, de Groot EJ, Renkonen J, Renkonen R, van Drunen CM, et al. Predictors of post-operative response to treatment: a double blind placebo controlled study in chronic rhinosinusitis patients. Rhinology. 2011 Oct;49(4):413-9.
28. Chan Y, Kuhn FA. An update on the classifications, diagnosis, and treatment of rhinosinusitis. Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery. 2009 Jun;17(3):204-8.
29. Marple BF, Brunton S, Ferguson BJ. Acute bacterial rhinosinusitis: A review of U.S. treatment guidelines. Otolaryngology - Head & Neck Surgery. [Review]. 2006;135(3):341-8.
30. Bachert C, Hormann K, Mosges R, Rasp G, Riechelmann H, Muller R, et al. An update on the diagnosis and treatment of sinusitis and nasal polyposis. Allergy. 2003 Mar;58(3):176-91.
31. 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 Jun;119(6):e1408-12.
32. 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 Jun;29(2):75-9.
33. 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(1):18-24.
34. Osk arsson JP, Halldorsson S. [An evaluation of diagnosis and treatment of acute sinusitis at three health care centers]. Laeknabladid. 2010 Sep;96(9):531-5.
35. 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. Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2005 Aug 15;41(4):490-7.
36. Cherry DK, Woodwell DA, Rechtsteiner EA. National Ambulatory Medical Care Survey: 2005 summary. Adv Data. 2007 Jun 29(387):1-39.
37. 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(4):392-5.
38. Kaliner MA, Osguthorpe JD, Fireman P, Anon J, Georgitis J, Davis ML, 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]. Otolaryngology—head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 1997;116(6 Pt 2):S1-20.
39. Bhutta MF, Al-Shaikh S, Latif M, Lee R, Uraiby J. Nasal polyps do not contain olfactory structures. Rhinology. 2011 Jun;49(2):185-9.
40. Louie JK, Hacker JK, Gonzales R, Mark J, Maselli JH, Yagi S, et al. Characterization of viral agents causing acute respiratory infection in a San Francisco University Medical Center Clinic during the influenza season. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2005 Sep 15;41(6):822-8.
41. Varonen H, Rautakorpi UM, Huikko S, Honkanen PO, Klaukka T, Laippala P, et al. Management of acute maxillary sinusitis in Finnish primary care. Results from the nationwide MIKSTRA study. Scand J Prim Health Care. 2004 Jun;22(2):122-7.
42. Rautakorpi UM, Klaukka T, Honkanen P, Makela M, Nikkarinen T, Palva E, et al. Antibiotic use by indication: a basis for active antibiotic policy in the community. Scand J Infect Dis. 2001;33(12):920-6.
43. Bhattacharyya N, Grebner J, Martinson NG. Recurrent Acute Rhinosinusitis: Epidemiology and Health Care Cost Burden. Otolaryngology—head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2011 Oct 25.
44. Iseh KR, Makusidi M. Rhinosinusitis: a retrospective analysis of clinical pattern and outcome in north western Nigeria. Ann Afr Med. 2010 Jan-Mar;9(1):20-6.
45. Ogunleye AO, Nwargu OG, Lasisi AO, Ijaduola GT. Trends of sinusitis in Ibadan, Nigeria. West Afr J Med. 1999 Oct-Dec;18(4):298-302.
46. Treebupachatsakul P, Tiengrim S, Thamlikitkul V. Upper respiratory tract infection in Thai adults: prevalence and prediction of bacterial causes, and effectiveness of using clinical practice guidelines. J Med Assoc Thai. 2006 Aug;89(8):1178-86.
47. Suonpaa J, Antila J. Increase of acute frontal sinusitis in southwestern Finland. Scand J Infect Dis. 1990;22(5):563-8.
48. Bhattacharyya N. Air quality influences the prevalence of hay fever and sinusitis. The Laryngoscope. 2009;119(3):429-33.
49. Tosca MA, Cosentino C, Pallestrini E, Riccio AM, Milanese M, Canonica GW, et al. Medical treatment reverses cytokine pattern in allergic and nonallergic chronic rhinosinusitis in asthmatic children. Pediatr Allergy Immunol. 2003 Jun;14(3):238-41.
50. 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 infectious diseases. 2007;7:35.
51. 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. The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology. 1999 Dec;14(6):1363-7.

52. 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 Sep;48(3):344-7.
53. Rank MA, Wollan P, Kita H, Yawn BP. Acute exacerbations of chronic rhinosinusitis occur in a distinct seasonal pattern. The Journal of allergy and clinical immunology. 2010 May 29.
54. Eccles R. An explanation for the seasonality of acute upper respiratory tract viral infections. Acta Otolaryngol. 2002 Mar;122(2):183-91.
55. Rudmik L, Muzychuk A, Oddone Paolucci E, Mechor B. Chinook wind barosinusitis: an anatomic evaluation. American journal of rhinology & allergy. 2009 Nov-Dec;23(6):e14-6.
56. Trevino RJ. Air pollution and its effect on the upper respiratory tract and on allergic rhinosinusitis. Otolaryngology—head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 1996 Feb;114(2):239-41.
57. Zuskin E, Mustajbegovic J, Schachter EN, Kern J, Deckovic-Vukres V, Pucarin-Cvetkovic J, et al. Respiratory findings in pharmaceutical workers. Am J Ind Med. 2004 Nov;46(5):472-9.
58. Jaakkola MS, Jaakkola JJ. Office equipment and supplies: a modern occupational health concern? Am J Epidemiol. 1999 Dec 1;150(11):1223-8.
59. Duclos P, Sanderson LM, Lipsett M. The 1987 forest fire disaster in California: as ses sment of emergenc y room visits. Arch Environ Health. 1990 Jan-Feb;45(1):53-8.
60. Alkire BC, Bhattacharyya N. An assessment of sinonasal anatomic variants potentially associated with recurrent acute rhinosinusitis. The Laryngoscope. 2010 Mar;120(3):631-4.
61. Bomeli SR, Branstetter BFt, Ferguson BJ. Frequency of a dental source for acute maxillary sinusitis. The Laryngoscope. 2009 Mar;119(3):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(6):E041-8.
63. Eyigor H, Basak S. [Evaluation of predisposing factors and bacteriologic agents in pediatric rhinosinusitis]. Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg. 2005;15(3-4):49-55.
64. Savolainen S. Allergy in patients with acute maxillary sinusitis. Allergy. 1989 Feb;44(2):116-22.
65. Ciprandi G, Buscaglia S, Pesce G, Villaggio B, Bagnasco M, Canonica GW. Allergic subjects express intercellular adhesion molecule—1 (ICAM-1 or CD54) on epithelial cells of conjunctiva after allergen challenge. The Journal of allergy and clinical immunology. 1993 Mar;91(3):783-92.
66. Ciprandi G, Tosca MA, Fasce L. Allergic children have more numerous and severe respiratory infections than non-allergic children. Pediatr Allergy Immunol. 2006 Aug;17(5):389-91.
67. Melvin TA, Lane AP, Nguyen MT, Lin SY. Allergic rhinitis patients with recurrent acute sinusitis have increased sinonasal epithelial cell TLR9 expression. Otolaryngology—head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2010 May;142(5):659-64.
68. An YF, Wang WH, Zhao CQ, Xue JM, Zhao HL. [Preliminary investigation into the allergic rhinitis complicated with acute bacterial sinusitis in mice]. Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi. 2007 Feb;42(2):138-42.
69. Naclerio R, Blair C, Yu X, Won YS, Gabr U, Baroody FM. Allergic rhinitis augments the response to a bacterial sinus infection in mice: A review of an animal model. American journal of rhinology. 2006 Sep-Oct;20(5):524-33.
70. Blair C, Nelson M, Thompson K, Boonlayangoor S, Haney L, Gabr U, et al. Allergic inflammation enhances bacterial sinusitis in mice. The Journal of allergy and clinical immunology. 2001 Sep;108(3):424-9.
71. Mbarek C, Akrout A, Khamassi K, Ben Gamra O, Hariga I, Ben Amor M, et al. [Recurrent upper respiratory tract infections in children and allergy. A crosssectional study of 100 cases]. Tunis Med. 2008 Apr;86(4):358-61.
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? American journal of rhinology. 2008 Mar-Apr;22(2):122-4.
73. Ruoppi P, Seppa J, Nuutinen J. Acute frontal sinusitis: etiological factors and treatment outcome. Acta Otolaryngol. 1993 Mar;113(2):201-5.
74. Schatz M, Zeiger RS, Chen W, Yang SJ, 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, As thma & Immunology. 2008 Sep;101(3):240-7.
75. Eccles R. Mechanisms of the symptoms of rhinosinusitis. Rhinology. 2011 Jun;49(2):131-8.
76. Lin SW, Wang YH, Lee MY, Ku MS, Sun HL, Lu KH, et al. Clinical spectrum of acute rhinosinusitis among atopic and nonatopic children in Taiwan. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2012 Jan;76(1):70-5.
77. Benoliel R, Biron A, Quek SY, Nahlieli O, Eliav E. Trigeminal neurosensory changes following acute and chronic paranasal sinus it is. Quintes sence Int. 2006 Jun;37(6):437-43.
78. Vlastos I, Athanasopoulos I, Mastronikolis NS, Panogeorgou T, Margaritis V, Naxakis S, et al. Impaired mucociliary clearance in allergic rhinitis patients is related to a predisposition to rhinosinusitis. Ear, nose, & throat journal. 2009 Apr;88(4):E17-9.
79. Pant H, Ferguson BJ, Macardle PJ. The role of allergy in rhinosinusitis. Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery. 2009 Jun;17(3):232-8.
80. Alho OP. Nasal air flow, mucociliary clearance, and sinus functioning during viral colds: effects of allergic rhinitis and susceptibility to recurrent sinusitis. American journal of rhinology. 2004 Nov-Dec;18(6):349-55.

81. Kirtsreesakul V, Blair C, Yu X, Thompson K, Naclerio RM. Desloratadine partially inhibits the augmented bacterial responses in the sinuses of allergic and infected mice. Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology. 2004 Oct;34(10):1649-54.
82. Ciprandi G, Ricca V, Tosca M, Landi M, Passalacqua G, Canonica GW. Continuous antihistamine treatment controls allergic inflammation and reduces respiratory morbidity in children with mite allergy. Allergy. 1999 Apr;54(4):358-65.
83. Braun JJ, Alabert JP, Michel FB, Quiniou M, Rat C, Cougnard J, et al. Adjunct effect of loratadine in the treatment of acute sinusitis in patients with allergic rhinitis. Allergy. 1997 Jun;52(6):650-5.
84. Tamashiro E, Xiong G, Anselmo-Lima WT, Kreindler JL, Palmer JN, Cohen NA. Cigarette smoke exposure impairs respirator y epithelial ciliogenesis. American journal of rhinology & allergy. 2009 Mar-Apr;23(2):117-22.
85. 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. American journal of rhinology & allergy. 2011 Jul-Aug;25(4):226-30.
86. Bush A, Chodhari R, Collins N, Copeland F, Hall P, Harcourt J, et al. Primary ciliary dyskinesia: current state of the art. Arch Dis Child. 2007 Dec;92(12):1136-40.
87. Holzmann D, Felix H. Neonatal respiratory distress syndrome—a sign of primary ciliary dyskinesia? European journal of pediatrics. 2000 Nov;159(11):857-60.
88. Ferkol T, Leigh M. Primary ciliary dyskinesia and newborn respiratory distress. Semin Perinatol. 2006 Dec;30(6):335-40.
89. Hossain T, Kappelman MD, Perez-Atayde AR, Young GJ, Huttner KM, Christou H. Primary ciliary dyskinesia as a cause of neonatal respiratory distress: implications for the neonatologist. J Perinatol. 2003 Dec;23(8):684-7.
90. Torgersen J. Transposition of viscera, bronchiectasis and nasal polyps; a genetical analysis and a contribution to the problem of constitution. Acta radiol. 1947 Feb 28;28(1):17-24.
91. Afzelius BA, Stenram U. Prevalence and genetics of immotile-cilia syndrome and left-handedness. Int J Dev Biol. 2006;50(6):571-3.
92. Katsuhara K, Kawamoto S, Wakabayashi T, Belsky JL. Situs inversus totalis and Kartagener's syndrome in a Japanese population. Chest. 1972 Jan;61(1):56-61.
93. Verra F, Escudier E, Bignon J, Pinchon MC, Boucherat M, Bernaudin JF, et al. Inherited factors in diffuse bronchiectasis in the adult: a prospective study. The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology. 1991 Sep;4(8):937-44.
94. Barbato A, Frischer T, Kuehni CE, Snijders D, Azevedo I, Baktai G, et al. Primary ciliary dyskinesia: a consensus statement on diagnostic and treatment approaches in children. The European respiratory journal: official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology. 2009 Dec;34(6):1264-76.
95. Pedersen M, Mygind N. Rhinitis, sinusitis and otitis media in Kartagener's syndrome (primary ciliary dyskinesia). Clinical otolaryngology and allied sciences. 1982 Dec;7(6):373-80.
96. Clinical practice guideline: management of sinus it is. Pediatrics. 2001 Sep;108(3):798-808.
97. 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.
98. Bonham GS, Wilson RW. Children's health in families with cigarette smokers. Am J Public Health. 1981 Mar;71(3):290-3.
99. Zuskin E, Mustajbegovic J, Schachter EN, Kern J, Vadjic V, Strok N, et al. Respiratory findings in mail carriers. Int Arch Occup Environ Health. 2000 Mar;73(2):136-43.
100. Lin SY, Reh DD, Clipp S, Irani L, Navas-Acien A. Allergic rhinitis and secondhand tobacco smoke: a population-based study. American journal of rhinology & allergy. 2011 Mar-Apr;25(2):e66-71.
101. Brook I. Effects of exposure to smoking on the microbial flora of children and their parents. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2010 May;74(5):447-50.
102. Brook I, Gober AE. Effect of smoking cessation on the microbial flora. Archives of otolaryngology—head & neck surgery. 2007 Feb;133(2):135-8.
103. Davis KS, Casey SE, Mulligan JK, Mulligan RM, Schlosser RJ, Atkinson C. Murine complement deficiency ameliorates acute cigarette smoke-induced nasal damage. Otolaryngology—head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2010 Jul;143(1):152-8.
104. Pacheco-Galvan A, Hart SP, Morice AH. Relationship between gastrooesophageal reflux and airway diseases: the airway reflux paradigm. Arch Bronconeumol. 2011 Apr;47(4):195-203.
105. 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 Mar;49(1):11-6.
106. 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 May-Jun;56(6):657-63.
107. Principi N, Esposito S. New insights into pediatric rhinosinusitis. Pediatr Allergy Immunol. 2007 Nov;18 Suppl 18:7-9.
108. 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 Apr;71(4): 575-9.
109. Benninger MS. Acute bacterial rhinosinusitis and otitis media: changes in pathogenicity following widespread use of pneumococcal conjugate vaccine. Otolaryngology—head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2008 Mar;138(3):274-8.

110. Reinert RR. The antimicrobial resistance profile of Streptococcus pneumoniae. Clin Microbiol Infect. 2009 Apr;15 Suppl 3:7-11.
111. Rybak MJ. Increased bacterial resistance: PROTEKT US—an update. The Annals of pharmacotherapy. 2004 Sep;38(9 Suppl):S8-S13.
112. Sahm DF, Benninger MS, Evangelista AT, Yee YC, Thornsberry C, Brown NP. Antimicrobial resistance trends among sinus isolates of Streptococcus pneumoniae in the United States (2001-2005). Otolaryngology—head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2007 Mar;136(3):385-9.
113. Loughlin J, Poulios 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(4):273-83.
114. Heikkinen T, Jarvinen A. The common cold. Lancet. 2003 Jan 4;361(9351):51-9.
115. Payne SC, Benninger MS. Staphylococcus aureus is a major pathogen in acute bacterial rhinosinus it is: a metaanalysis. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2007 Nov 15;45(10):e121-7.
116. Anonymous. Antimicrobial treatment guidelines for a cute bacterial rhinosinusitis. Otolaryngology – Head & Neck Surgery. [Review]. 2004;130(1 SUPPL.):1-45.
117. Brook I. Bacteriology of acute and chronic frontal sinusitis. Archives of otolaryngology—head & neck surgery. 2002 May;128(5):583-5.
118. Mims C, Dockrell HM, Goering RV, Roitt I, Wakelin D, Zuckerman M. Medical Microbiology. Third edition ed: Elsevier Mosby; 2004.
119. van Cauwenberge P, Ingels K. Effects of viral and bacterial infection on nasal and sinus mucosa. Acta Otolaryngol. 1996 Mar;116(2):316-21.
120. 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 Apr 2;274(14):9707-20.
121. Bianco A, Whiteman SC, Sethi SK, Allen JT, Knight RA, Spiteri MA. Expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in nasal epithelial cells of atopic subjects: a mechanism for increased rhinovirus infection? Clin Exp Immunol. 2000 Aug;121(2):339-45.
122. Hellings. Rhinosinusitis and the lower airways. Immunology and allergy clinics of North America. 2009;29(4):733-40.
123. Greve JM, Davis G, Meyer AM, Forte CP, Yost SC, Marlor CW, et al. The major human rhinovirus receptor is ICAM-1. Cell. 1989 Mar 10;56(5):839-47.
124. van Kempen M. An update on the pathophysiology of rhinovirus upper respiratory tract infections. Rhinology. 1999;37(3):97-103.
125. Bianco A, Sethi SK, Allen JT, Knight RA, Spiteri MA. Th2 cytokines exert a dominant influence on epithelial cell expression of the major group human rhinovirus receptor, ICAM-1. The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology. 1998 Sep;12(3):619-26.
126. Lund. Therapeutic targets in rhinosinusitis: infection or inflammation? Medscape J Med. 2008;10(4):105.
127. Masood A, Moumoulidis I, Panesar J. Acute rhinosinusitis in adults: an update on current management. Postgrad Med J. 2007 Jun; 83(980):402-8.
128. Gnoy. A potential role for nasal obstruction in development of acute sinusitis: an infection study in rabbits. American journal of rhinology. 1998;12(6):399-404.
129. Leung RS, Katial R. The diagnosis and management of acute and chronic sinusitis. Prim Care. 2008 Mar;35(1):11-24, v-vi.
130. Skoner DP. Complications of allergic rhinitis. The Journal of allergy and clinical immunology. 2000 Jun;105(6 Pt 2):S605-9.
131. Gwaltney JM, Jr., Hendley JO, Phillips CD, Bass CR, Mygind N, Winther B. Nose blowing propels nasal fluid into the paranasal sinuses. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2000 Feb;30(2):387-91.
132. Wang JH, Kwon HJ, Jang YJ. Rhinovirus enhances various bacterial adhesions to nasal epithelial cells simultaneously. The Laryngoscope. 2009 Jul;119(7):1406-11.
133. Passariello C, Schippa S, Conti C, Russo P, Poggiali F, Garaci E, et al. Rhinoviruses promote internalisation of Staphylococcus aureus into nonfully permissive cultured pneumocytes. Microbes Infect. 2006 Mar;8(3):758-66.
134. Blair C. Role of type 1 T helper cells in the resolution of acute Streptococcus pneumoniae sinusitis: a mouse model. J Infect Dis. 2005;192(7):1237-44.
135. Sabroe I, Read RC, Whyte MK, Dockrell DH, Vogel SN, Dower SK. Toll-like receptors in health and disease: complex questions remain. J Immunol. 2003 Aug 15;171(4):1630-5.
136. Akira S, Takeda K, Kaisho T. Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity. Nat Immunol. 2001 Aug;2(8):675-80.
137. Schnare M, Bar ton GM, Holt AC, Takeda K, Akira S, Medzhitov R. Toll-like receptors control activation of adaptive immune responses. Nat Immunol. 2001 Oct;2(10):947-50.
138. Sabroe I, Parker LC, Wilson AG, Whyte MK, Dower SK. Toll-like receptors: their role in allergy and non-allergic inflammatory disease. Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology. 2002 Jul;32(7):984-9.
139. Vandermeer J, Sha Q, Lane AP, Schleimer RP. Innate immunity of the sinonasal cavity: expression of messenger RNA for complement cascade components and toll-like receptors. Archives of otolaryngology—head & neck surgery. 2004 Dec;130(12):1374-80.
140. Fransson M, Adner M, Erjefalt J, Jansson L, Uddman R, Cardell LO. Up-regulation of Toll-like receptors 2, 3 and 4 in allergic rhinitis. Respir Res. 2005;6:100.

141. Kunzelmann K, Sun J, Meanger J, King NJ, Cook DI. Inhibition of airway Na+ transport by respiratory syncytial virus. J Virol. 2007 Apr;81(8):3714-20.
142. Kunzelmann K, Beesley AH, King NJ, Karupiah G, Young JA, Cook DI. Influenza virus inhibits amiloride-sensitive Na+ channels in respiratory epithelia. Proc Natl Acad Sci U S A. 2000 Aug 29; 97(18):10282-7.
143. Kunzelmann K, Konig J, Sun J, Markovich D, King NJ, Karupiah G, et al. Acute effects of parainfluenza virus on epithelial electrolyte transport. J Biol Chem. 2004 Nov 19;279(47):48760-6.
144. Hemmi H, Takeuchi O, Kawai T, Kaisho T, Sato S, Sanjo H, et al. A Toll-like receptor recognizes bacterial DNA. Nature. 2000 Dec 7;408(6813):740-5.
145. Klinman DM. Immunotherapeutic uses of CpG oligodeoxynucleotides. Nat Rev Immunol. 2004 Apr;4(4):249-58.
146. Heeg K, Dalpke A, Peter M, Zimmermann S. Structural requirements for uptake and recognition of CpG oligonucleotides. Int J Med Microbiol. 2008 Jan;298(1-2):33-8.
147. Wagner H. Interactions between bacterial CpG-DNA and TLR9 bridge innate and adaptive immunity. Curr Opin Microbiol. 2002 Feb;5(1):62-9.
148. Mansson A, Bachar O, Adner M, Cardell LO. Nasal CpG oligodeoxynucleotide administration induces a local inflammatory response in nonallergic individuals. Allergy. 2009 Sep;64(9):1292-300.
149. Nagai Y, Akashi S, Nagafuku M, Ogata M, Iwakura Y, Akira S, et al. Essential role of MD-2 in LPS responsiveness and TLR4 distribution. Nat Immunol. 2002 Jul;3(7):667-72.
150. Shimazu R, Akashi S, Ogata H, Nagai Y, Fukudome K, Miyake K, et al. MD-2, a molecule that confers lipopolysaccharide responsiveness on Toll-like receptor 4. J Exp Med. 1999 Jun 7;189(11):1777-82.
151. Chow JC, Young DW, Golenbock DT, Christ WJ, Gusovsky F. Toll-like receptor-4 mediates lipopolysaccharide-induced signal transduction. J Biol Chem. 1999 Apr 16;274(16):10689-92.
152. Takeda K, Kaisho T, Akira S. Tolllike receptors. Annu Rev Immunol. 2003;21:335-76.
153. Heine H, Lien E. Toll-like receptors and their function in innate and adaptive immunity. Int Arch Allergy Immunol. 2003 Mar;130(3):180-92.
154. Hertz CJ, Kiertscher SM, Godowski PJ, Bouis DA, Norgard MV, Roth MD, et al. Microbial lipopeptides stimulate dendritic cell maturation via Toll-like receptor 2. J Immunol. 2001 Feb 15;166(4):2444-50.
155. Michelsen KS, Aicher A, Mohaupt M, Hartung T, Dimmeler S, Kirschning CJ, et al. The role of toll-like receptors (TLRs) in bacteria-induced maturation of murine dendritic cells (DCS). Peptidoglycan and lipoteichoic acid are inducers of DC maturation and require TLR2. J Biol Chem. 2001 Jul 13;276(28):25680-6.
156. van Rossum AM, Lysenko ES, Weiser JN. Host and bacterial factors contributing to the clearance of colonization by St reptococcus pneumoniae in a murine model. Infect Immun. 2005 Nov;73(11):7718-26.
157. Schwandner R, Dziarski R, Wesche H, Rothe M, Kirschning CJ. Peptidoglycanand lipoteichoic acid-induced cell activation is mediated by toll-like receptor 2. J Biol Chem. 1999 Jun 18; 274(25):17406-9.
158. Malley R, Henneke P, Morse SC, Cieslewicz MJ, Lipsitch M, Thompson CM, et al. Recognition of pneumolysin by Tolllike receptor 4 confers resistance to pneumococcal infection. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003 Feb 18;100(4):1966-71.
159. Claeys S, de Belder T, Holtappels G, Gevaert P, Verhasselt B, van Cauwenberge P, et al. Human beta-defensins and tolllike receptors in the upper airway. Allergy. 2003 Aug;58(8):748-53.
160. Igarashi Y, Skoner DP, Doyle WJ, White MV, Fireman P, Kaliner MA. Analysis of nasal secretions during experimental rhinovirus upper respiratory infections. The Journal of allergy and clinical immunology. 1993 Nov;92(5):722-31.
161. Naclerio RM, Proud D, Lichtenstein LM, Kagey-Sobotka A, Hendley JO, Sorrentino J, et al. Kinins are generated during experimental rhinovirus colds. J Infect Dis. 1988 Jan;157(1):133-42.
162. Shibayama Y, Skoner D, Suehiro S, Konishi JE, Fireman P, Kaplan AP. Bradykinin levels during experimental nasal infection with rhinovirus and attenuated influenza virus. Immunopharmacology. 1996 Jun;33(1-3):311-3.
163. Proud D, Gwaltney JM, Jr., Hendley JO, Dinarello CA, Gillis S, Schleimer RP. Increased levels of interleukin-1 are detected in nasal secretions of volunteers during experimental rhinovirus colds. J Infect Dis. 1994 May;169(5):1007-13.
164. Tamaoki J, Kobayashi K, Sakai N, Chiyotani A, Kanemura T, Takizawa T. Effect of bradykinin on airway ciliary motility and its modulation by neutral endopeptidase. Am Rev Respir Dis. 1989 Aug;140(2):430-5.
165. Proud D. Kinins in the pathogenesis of human airway diseases. Braz J Med Biol Res. 1994 Aug;27(8):2021-31.
166. Dear JW, Ghali S, Foreman JC. Attenuation of human nasal airway responses to bradykinin and histamine by inhibitors of nitric oxide synthase. Br J Pharmacol. 1996 Jul;118(5):1177-82.
167. Maeda H, Akaike T, Wu J, Noguchi Y, Sakata Y. Bradykinin and nitric oxide in infectious disease and cancer. Immunopharmacology. 1996 Jun;33(1-3):222-30.
168. Djupesland PG. Nitric oxide in the nasal airway: a new dimension in otorhinolaryngology. Am J Otolaryngol. 2001;22(1):19-32.
169. Sahin G. Nitric oxide: a promising methodological approach in airway diseases. Int Arch Allergy Immunol 2011;156(4):352-61.
170. Lundberg JO. Airborne nitric oxide: inflammatory marker and aerocrine messenger in man. Acta Physiol Scand Suppl. 1996;633:1-27.
171. Barnes PJ, Belvisi MG. Nitric oxide and lung disease. Thorax. 1993 Oct;48(10):1034-43.
172. Kharitonov SA, Barnes PJ. Exhaled markers of pulmonary disease. American journal of respiratory and critical care medicine. 2001 Jun;163(7):1693-722.

173. Croen KD. Evidence for antiviral effect of nitric oxide. Inhibition of herpes simplex virus type 1 replication. J Clin Invest. 1993 Jun; 91(6):2446-52.
174. Mancinelli RL, McKay CP. Effects of nitric oxide and nitrogen dioxide on bacterial growth. Appl Environ Microbiol. 1983 Jul;46(1):198-202.
175. Guven M, Aladag I, Eyibilen A, Filiz NO, Ozyurt H, Yelken K. Experimentally induced acute sinusitis and efficacy of vitamin A. Acta Otolaryngol. 2007 Aug;127(8):855-60.
176. Carraro S. Exhaled nitric oxide in children with asthma and sinusitis. Pediatr Allergy Immunol. 2007;18(suppl):28-30.
177. Baraldi E, Azzolin NM, Biban P, Zacchello F. Effect of antibiotic therapy on nasal nitric oxide concentration in children with acute sinusitis. American journal of respiratory and critical care medicine. 1997 May;155(5):1680-3.
178. Marriott HM, Ali F, Read RC, Mitchell TJ, Whyte MK, Dockrell DH. Nitric oxide levels regulate macrophage commitment to apoptosis or necrosis during pneumococcal infection. FASEB J. 2004 Jul;18(10):1126-8.
179. Bertrand C, Geppetti P. Tachykinin and kinin receptor antagonists: therapeutic perspectives in allergic airway disease. Trends Pharmacol Sci. 1996 Jul;17(7):255-9.
180. Van Cauwenberge PB, Vermeiren JS, van Kempen MJ. Viral rhinitis and asthma. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2001 Feb;1(1): 21-5.
181. Gabr U, Won YS, Boonlayangoor S, Thompson K, Baroody FM, Naclerio RM. C57Bl/6 and BALB/c mice have similar neutrophil response to acute Streptococcus pneumoniae sinus infections. Archives of otolaryngology— head & neck surgery. 2001 Aug;127(8):985-90.
182. O'Doher ty U, Peng M, Gezelter S, Swiggard WJ, Betjes M, Bhardwaj N, et al. Human blood contains two subsets of dendritic cells, one immunologically mature and the other immature. Immunology. 1994 Jul;82(3):487-93.
183. Hartmann E, Graefe H, Hopert A, Pries R, Rothenfusser S, Poeck H, et al. Analysis of plasmacytoid and myeloid dendritic cells in nasal epithelium. Clin Vaccine Immunol. 2006 Nov;13(11):1278-86.
184. Hamilos DL. Antigen presenting cells. Immunol Res. 1989;8(2):98-117.
185. Chen ZM, Mao JH, Du LZ, Tang YM. Association of cytokine responses with disease severity in infants with respiratory syncytial virus infection. Acta Paediatr. 2002;91(9):914-22.
186. Garofalo RP, Hintz KH, Hill V, Ogra PL, Welliver RC, Sr. Production of interferon gamma in respiratory syncytial virus infection of humans is not associated with interleukins 12 and 18. J Med Virol. 2004 Jun;73(2):289-94.
187. Kaiser L, Fritz RS, Straus SE, Gubareva L, Hayden FG. Symptom pathogenesis during acute influenza: interleukin-6 and other cytokine responses. J Med Virol. 2001 Jul;64(3):262-8.
188. Oh JW, Lee HB, Park IK, Kang JO. Interleukin-6, interleukin-8, interleukin-11, and inter feron-gamma levels in nasopharyngeal aspirates from wheezing children with respiratory syncytial virus or influenza A virus infection. Pediatr Allergy Immunol. 2002 Oct;13(5):350-6.
189. Borish L, Rosenwasser LJ. Update on cytokines. The Journal of allergy and clinical immunology. 1996 Mar;97(3):719-33; quiz 34.
190. Heinecke L, Proud D, Sanders S, Schleimer RP, Kim J. Induction of B7-H1 and B7-DC expression on airway epithelial cells by the Toll-like receptor 3 agonist doublestranded RNA and human rhinovirus infection: In vivo and in vitro studies. The Journal of allergy and clinical immunology. 2008 May;121(5):1155-60.
191. Kim J, Myers AC, Chen L, Pardoll DM, Truong-Tran QA, Lane AP, et al. Constitutive and inducible expression of b7 family of ligands by human airway epithelial cells. Am J Respir Cell Mol Biol. 2005 Sep;33(3):280-9.
192. Kurosawa S, Myers AC, Chen L, Wang S, Ni J, Plitt JR, et al. Expression of the costimulatory molecule B7-H2 (inducible costimulator ligand) by human airway epithelial cells. Am J Respir Cell Mol Biol. 2003 May;28(5):563-73.
193. Kemp K, Bruunsgaard H, Skinhoj P, Klarlund Pedersen B. Pneumococcal infections in humans are associated with increased apoptosis and trafficking of type 1 cytokine-producing T cells. Infect Immun. 2002 Sep;70(9):5019-25.
194. Malley R, Trzcinski K, Srivastava A, Thompson CM, Anderson PW, Lipsitch M. CD4+ T cells mediate antibodyindependent acquired immunity to pneumococcal colonization. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005 Mar 29;102(13):4848-53.
195. McCool TL, Weiser JN. Limited role of antibody in clearance of Streptococcus pneumoniae in a murine model of colonization. Infect Immun. 2004 Oct;72(10):5807-13.
196. Gern JE, Martin MS, Anklam KA, Shen K, Roberg KA, Carlson-Dakes KT, et al. Relationships among specific viral pathogens, virus-induced interleukin-8, and respiratory symptoms in infancy. Pediatr Allergy Immunol. 2002 Dec;13(6):386-93.
197. Hornsleth A, Loland L, Larsen LB. Cytokines and chemokines in respiratory secretion and severity of disease in infants with respiratory syncytial virus (RSV) infection. J Clin Virol. 2001 May;21(2):163-70.
198. Noah TL, Becker S. Chemokines in nasal secretions of normal adults experimentally infected with respiratory syncytial virus. Clin Immunol. 2000 Oct;97(1):43-9.
199. Sheeran P, Jafri H, Carubelli C, Saavedra J, Johnson C, Krisher K, et al. Elevated cytokine concentrations in the nasopharyngeal and tracheal secretions of children with respiratory syncytial virus disease. Pediatr Infect Dis J. 1999 Feb;18(2):115-22.
200. Bussolino F, Breviario F, Tetta C, Aglietta M, Mantovani A, Dejana E. Interleukin 1 stimulates platelet-activating factor production in cultured human endothelial cells. J Clin Invest. 1986 Jun;77(6):2027-33.
201. Becker S, Koren HS, Henke DC. Interleukin-8 expression in normal nasal epithelium and its modulation by infection with respiratory syncytial virus and cytokines tumor necrosis factor, interleukin-1, and interleukin-6. Am J Respir Cell Mol Biol. 1993 Jan;8(1):20-7.

202. Strieter RM, Kunkel SL, Showell HJ, Remick DG, Phan SH, Ward PA, et al. Endothelial cell gene expression of a neutrophil chemotactic factor by TNF-alpha, LPS, and IL-1 beta. Science (New York, NY). 1989 Mar 17;243(4897):1467-9.
203. van Benten I. Reduced nasal IL-10 and enhanced TNFalpha responses during rhinovirus and RSV-induced upper respiratory tract infection in atopic and non-atopic infants. J Med Virol. 2005;75(2):348-57.
204. Gern JE. Rhinovirus respiratory infections and asthma. Am J Med. 2002;112(6a):19S-27S.
205. Gern JE, Vrtis R, Grindle KA, Swenson C, Busse WW. Relationship of upper and lower airway cytokines to outcome of experimental rhinovirus infection. Amer ican journal of respiratory and critical care medicine. 2000 Dec;162(6):2226-31.
206. Linden M, Greiff L, Andersson M, Svensson C, Akerlund A, Bende M, et al. Nasal cytokines in common cold and allergic rhinitis. Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology. 1995 Feb;25(2):166-72.
207. Riechelmann H, Deutschle T, Rozsasi A, Keck T, Polzehl D, Burner H. Nasal biomarker profiles in acute and chronic rhinosinusitis. Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology. 2005 Sep;35(9):1186-91.
208. Trinchieri G. Interleukin-12 and the regulation of innate resistance and adaptive immunity. Nat Rev Immunol. 2003 Feb;3(2):133-46.
209. Yamamoto N, Kawakami K, Kinjo Y, Miyagi K, Kinjo T, Uezu K, et al. Essential role for the p40 subunit of interleukin-12 in neutrophil-mediated early host defense against pulmonar y infection with Streptococcus pneumoniae: involvement of interferon-gamma. Microbes Infect. 2004 Nov;6(14):1241-9.
210. Happel KI, Zheng M, Young E, Quinton LJ, Lockhart E, Ramsay AJ, et al. Cutting edge: roles of Toll-like receptor 4 and IL-23 in IL-17 expression in response to Klebsiella pneumoniae infection. J Immunol. 2003 May 1;170(9):4432-6.
211. Avila PC. Effects of allergic inflammation of the nasal mucosa on the severity of rhinovirus 16 cold. The Journal of allergy and clinical immunology. 2000;105(5):923-32.
212. Skoner DP, Whiteside TL, Wilson JW, Doyle WJ, Herberman RB, Fireman P. Effect of rhinovirus 39 infection on cellular immune parameters in allergic and nonallergic subjects. The Journal of allergy and clinical immunology. 1993 Nov;92(5):732-43.
213. Skoner DP, Doyle WJ, Tanner EP, Kiss J, Fireman P. Effect of rhinovirus 39 (RV-39) infection on immune and inflammatory parameters in allergic and non-allergic subjects. Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology. 1995 Jun;25(6):561-7.
214. Alho OP, Karttunen R, Karttunen TJ. Nasal mucosa in natural colds: effects of allergic rhinitis and susceptibility to recurrent sinusitis. Clin Exp Immunol. 2004 Aug;137(2):366-72.
215. Alho OP, Karttunen TJ, Karttunen R, Tuokko H, Koskela M, Suramo I, et al. Subjects with allergic rhinitis show signs of more severely impaired paranasal sinus functioning during viral colds than nonallergic subjects. Allergy. 2003 Aug;58(8):767-71.
216. Alho. Nasal airflow, mucociliary clearance, and sinus functioning during viral colds: effects of allergic rhinitis and susceptibility to recurrent sinusitis. American journal of rhinology. 2004;18(6):349-55.
217. Klemens C, Rasp G, Jund F, Hilgert E, Devens C, Pfrogner E, et al. Mediators and cytokines in allergic and viraltriggered rhinitis. Allergy and asthma proceedings : the official journal of regional and state allergy societies. 2007 Jul-Aug;28(4):434-41.
218. Khoury P. Effect of montelukast on bacterial sinusitis in allergic mice. Ann Allergy Asthma Immunol 2006;sep(97(3)):329-35.
219. Perloff JR, Palmer JN. Evidence of bacterial biofilms in a rabbit model of sinusitis. American journal of rhinology. 2005 Jan-Feb;19(1):1-6.
220. Yu X, Sperling A, Blair C, Thompson K, Naclerio R. Antigen stimulation of TH2 cells augments acute bacterial sinusitis in mice. The Journal of allergy and clinical immunology. 2004 Aug;114(2):328-34.
221. Ramadan HH, Meek RB, Dawson GS, Spirou GA, Cuff CF, Berrebi AS. Histologic and immunologic observations of viralinduced rhinosinusitis in the mouse. American journal of rhinology. 2002 Jan-Feb;16(1):61-7.
222. Rudack C, Stoll W, Bachert C. Cytokines in nasal polyposis, acute and chronic sinusitis. American journal of rhinology. 1998 Nov-Dec;12(6):383-8.
223. 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 Polyps 2007 - a summary. Prim Care Respir J. 2008 Jun;17(2):79-89.
224. 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 Aug;15(4):614-9.
225. 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 Aug;55(517):603-8.
226. Hansen JG. Management of acute rhinosinusitis in Danish general practice: a survey. Clin Epidemiol. 2011;3:213-6.
227. Desrosiers M, Evans GA, Keith PK, Wright ED, Kaplan A, Bouchard J, et al. Canadian clinical practice guidelines for acute and chronic rhinosinusitis. Allergy Asthma Clin Immunol. 2011;7(1):2.
228. Klossek JM, Mesbah K. Presentation and treatment of acute maxillary sinusitis in general practice: a French observational study. Rhinology. 2011 Mar;49(1):84-9.
229. Hoffmans R, Schermer T, van Weel C, Fokkens W. Management of rhinosinusitis in Dutch general practice. Prim Care Respir J. 2011 Mar;20(1):64-70.
230. McQuillan L, Crane LA, Kempe A. Diagnosis and management of acute sinusitis by pediatricians. Pediatrics. 2009 Feb;123(2): e193-8.

231. Piatt JH, Jr. Intracranial suppuration complicating sinusitis among children: an epidemiological and clinical study. J Neurosurg Pediatr. 2011 Jun;7(6):567-74.
232. Hansen FS, Hoffmans R, Georgalas C, Fokkens WJ. Complications of acute rhinosinusitis in The Netherlands. Fam Pract. 2011 Sep 5.
233. Kristo A, Uhari M. Timing of rhinosinusitis complications in children. Pediatr Infect Dis J. 2009 Sep;28(9):769-71.
234. 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 Mar;30(3):222-6.
235. Dykewicz MS. 7. Rhinitis and sinusitis. The Journal of allergy and clinical immunology. 2003 Feb; 111 (2 Suppl):S520-9.
236. Berg O, Carenfelt C. Analysis of symptoms and clinical signs in the maxillary sinus empyema. Acta Otolaryngol. 1988 Mar-Apr;105(3-4):343-9.
237. Williams JW, Jr., Simel DL, Roberts L, Samsa GP. Clinical evaluation for sinusitis. Making the diagnosis by history and physical examination. Ann Intern Med. 1992 Nov 1;117(9):705-10.
238. Spector S. Parameters for the diagnosis and management of sinusitis The Journal of allergy and clinical immunology. 1998;dec(102):107-44.
239. Damm M, Quante G, Jungehuelsing M, Stennert E. Impact of functional endoscopic sinus surgery on symptoms and quality of life in chronic rhinosinusitis. The Laryngoscope. 2002 Feb;112(2):310-5.
240. Benninger MS, Senior BA. The development of the Rhinosinusitis Disability Index. Archives of otolaryngology—head & neck surgery. 1997 Nov;123(11):1175-9.
241. Metson RB, Gliklich RE. Clinical outcomes in patients with chronic sinusitis. The Laryngoscope. 2000 Mar;110(3 Pt 3):24-8.
242. Lacroix JS, Ricchetti A, Lew D, Delhumeau C, Morabia A, Stalder H, et al. Symptoms and clinical and radiological signs predicting the presence of pathogenic bacteria in acute rhinosinusitis. Acta Otolaryngol. 2002 Mar;122(2):192-6.
243. Amoore JE, Ollman BG. Practical test kits for quantitatively evaluating the sense of smell. Rhinology. 1983 Mar;21(1):49-54.
244. Cain WS. Testing olfaction in a clinical setting. Ear, nose, & throat journal. 1989 Apr;68(4):316, 22-8.
245. Cardesin A, Alobid I, Benitez P, Sierra E, de Haro J, Bernal-Sprekelsen M, et al. Barcelona Smell Test - 24 (BAST-24): validation and smell characteristics in the healthy Spanish population. Rhinology. 2006 Mar;44(1):83-9.
246. Hansen JG, Hojbjerg T, Rosborg J. Symptoms and signs in culture-proven acute maxillary sinusitis in a general practice population. Apmis. 2009 Oct;117(10):724-9.
247. 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 Mar; 28(3):183-8.
248. 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. Otolaryngology—head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2006 Jan;134(1):3-9.
249. Cals JW, Schot MJ, de Jong SA, Dinant GJ, Hops taken RM. Point-of – care C-reactive protein testing and antibiotic prescribing for respiratory tract infections: a randomized controlled trial. Ann Fam Med. 2010 Mar-Apr;8(2):124-33.
250. Hirshoren N, Hirschenbein A, Eliashar R. Risk stratification of severe acute rhinosinusitis unresponsive to oral antibiotics. Acta Otolaryngol. 2010 Sep;130(9):1065-9.
251. 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 Jan; 119(1):44-8.
252. Hansen JG, Schmidt H, Rosborg J, Lund E. Predicting acute maxillary sinusitis in a general practice population. BMJ (Clinical research ed). 1995 Jul 22;311(6999):233-6.
253. Aabenhus R, Jensen JU. Procalcitonin-guided antibiotic treatment of respiratory tract infections in a primary care setting: are we there yet? Prim Care Respir J. 2011 Dec;20(4):360-7.
254. Korczowski B, Malek U, Kowalczyk JR, Rybak A, Zinkiewicz A, Chmielewska A. [Two diagnostic assays for serum procalcitonin measurement in clinical practice]. Przegl Lek. 2003;60(5):345-8.
255. Gruffydd-Jones K, Ward S, Stonham C, Macfarlane TV, Thomas M. The use of exhaled nitric oxide monitoring in primary care asthma clinics: a pilot study. Prim Care Respir J. 2007 Dec;16(6):349-56.
256. Dot y R L , Shaman P, Dann M. Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: a standardized microencapsulated test of olfactory function. Physiol Behav. 1984 Mar;32(3):489-502.
257. Lanz MJ, Prendes S, Peyrou N, Toledo G, Ferrer CM. Nasal nitric oxide as a noninvasive marker in the antibiotic treatment of acute bacterial sinusitis. The Journal of allergy and clinical immunology. 2008 Feb;121(2):530-1.
258. Gwaltney. Rhinovirus infection of the normal human airway. American journal of respiratory and critical care medicine. 1995;152(s36):9.
259. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. The Journal of allergy and clinical immunology. 2010 Sep;126(3):466-76.
260. 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. Otolaryngology—head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2010 Nov;143(5):614-20.

261. Suslu AE, Ogretmenoglu O, Suslu N, Yucel OT, Onerci TM. Acute invasive fungal rhinosinusitis: our experience with 19 patients. 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 Surgery. 2009 Jan;266(1):77-82.
262. Marshall AH, Jones NS, Robertson IJ. CSF rhinorrhoea: the place of endoscopic sinus surgery. Br J Neurosurg. 2001 Feb;15(1):8-12.
263. Klossek JM, Dubreuil L, Richet H, Richet B, Sedallian A, Beutter P. Bacteriology of the adult middle meatus. J Laryngol Otol. 1996 Sep;110(9):847-9.
264. Gold SM, Tami TA. Role of middle meatus aspiration culture in the diagnosis of chronic sinusitis. The Laryngoscope. 1997 Dec;107(12 Pt 1):1586-9.
265. Vogan JC, Bolger WE, Keyes AS. Endoscopically guided sinonasal cultures: a direct comparison with maxillary sinus aspirate cultures. Otolaryngology—head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2000 Mar;122(3):370-3.
266. Casiano RR, Cohn S, Villasuso E, 3rd, Brown M, Memari F, Barquist E, et al. Comparison of antral tap with endoscopically directed nasal culture. The Laryngoscope. 2001 Aug;111(8):1333-7.
267. Joniau S, Vlaminck S, Van Landuyt H, Kuhweide R, Dick C. Microbiology of sinus puncture versus middle meatal aspiration in acute bacterial maxillary sinusitis. American journal of rhinology. 2005; 19(2):135-40.
268. Berger G, Berger RL. The contribution of flexible endoscopy for diagnosis of acute bacterial rhinosinusitis. 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 Surgery. 2011 Feb;268(2):235-40.
269. Marseglia GL, Castellazzi AM, Licari A, Marseglia A, Leone M, Pagella F, et al. Inflammation of paranasal sinuses: the clinical pattern is age-dependent. Pediatr Allergy Immunol. 2007 Nov;18 Suppl 18:10-2.
270. Marseglia GL, Pagella F, Klersy C, Barberi S, Licari A, Ciprandi G. The 10-day mark is a good way to diagnose not only acute rhinosinusitis but also adenoiditis, as confirmed by endoscopy. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2007 Apr;71(4):581-3.
271. Talbot GH, Kennedy DW, Scheld WM, Granito K. Rigid nasal endoscopy versus sinus puncture and aspiration for microbiologic documentation of acute bacterial maxillary sinusitis. Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2001 Nov 15;33(10):1668-75.
272. Kazkayasi M, Karadeniz Y, Arikan OK. Anatomic variations of the sphenoid sinus on computed tomography. Rhinology. 2005;43(2):109-14.
273. Erdem G, Erdem T, Miman MC, Ozturan O. A radiological anatomic study of the cribriform plate compared with constant structures. Rhinology. 2004 Dec;42(4):225-9.
274. Arikan OK, Unal B, Kazkayasi M, Koc C. The analysis of anterior skull base from two different perspectives: coronal and reconstructed sagittal computed tomography. Rhinology. 2005 Jun;43(2):115-20.
275. Badia L, Lund VJ, Wei W, Ho WK. Ethnic variation in sinonasal anatomy on CT-scanning. Rhinology. 2005 Sep;43(3):210-4.
276. Baumann I, Blumenstock G. Impact of gender on general health-related quality of life in patients with chronic sinusitis. American journal of rhinology. 2005;19(3):282-7.
277. Lloyd GA. CT of the paranasal sinuses: study of a control series in relation to endoscopic sinus surgery. J Laryngol Otol. 1990 Jun; 104(6):477-81.
278. Wittkopf ML, Beddow PA, Russell PT, Duncavage JA, Becker SS. Revisiting the interpretation of positive sinus CT findings: a radiological and symptom-based review. Otolaryngology—head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2009 Mar;140(3):306-11.
279. Triulzi F, Zirpoli S. Imaging techniques in the diagnosis and management of rhinosinusitis in children. Pediatr Allergy Immunol. 2007 Nov;18 Suppl 18:46-9.
280. Jonas I, Mann W. [Misleading x-ray diagnosis due to maxillary sinus asymmetries (author's transl)]. Laryngol Rhinol Otol (Stuttg). 1976 Nov;55(11):905-13.
281. McAlister WH, Lusk R, Muntz HR. Comparison of plain radiographs and coronal CT scans in infants and children with recurrent sinusitis. AJR Am J Roentgenol. 1989 Dec;153(6):1259-64.
282. Iinuma T, Hirota Y, Kase Y. Radio-opacity of the paranasal sinuses. Conventional views and CT. Rhinology. 1994 Sep;32(3):134-6.
283. Landman MD. Ultrasound screening for sinus disease. Otolaryngology—head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 1986 Feb;94(2):157-64.
284. Otten FW, Grote JJ. The diagnostic value of transillumination for maxillary sinusitis in children. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 1989 Sep;18(1):9-11.
285. 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 Mar;41(1):37-43.
286. Vento SI, Er tama LO, Hytonen ML, Malmberg CH. A-mode ultrasound in the diagnosis of chronic polypous sinusitis. Acta Otolaryngol. 1999;119(8):916-20.
287. Laine K, Maatta T, Varonen H, Makela M. Diagnosing acute maxillary sinusitis in primary care: a comparison of ultrasound, clinical examination and radiography. Rhinology. 1998 Mar;36(1):2-6.
288. 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 Feb;131(2):166-72.

289. Jardim Vieira FM, Nunes da Silva R, Stefanini R, Filho LB, de Paula Santos R, Stamm A, et al. Safety of sphenoid aspiration for diagnosis and treatment of intensive care unit rhinosinusitis. American journal of rhinology & allergy. 2010 Sep-Oct;24(5):389-91.
290. Chakrabarti A, Denning DW, Ferguson BJ, Ponikau J, Buzina W, Kita H, et al. Fungal rhinosinusitis: a categorization and definitional schema addressing current controversies. The Laryngoscope. 2009 Sep;119(9):1809-18.
291. Poetker DM, Litvack JR, Mace JC, Smith TL. Recurrent acute rhinosinusitis: presentation and outcomes of sinus surgery. American journal of rhinology. 2008 May-Jun;22(3):329-33.
292. Costa Carvalho BT, Nagao AT, Arslanian C, Carneiro Sampaio MMS, Naspitz CK, Sorensen RU, et al. Immunological evaluation of allergic respiratory children with recurrent sinusitis. Pediatric Allergy & Immunology. 2005;16(6):534-8.
293. Hickner JM, Bartlett JG, Besser RE, Gonzales R, Hoffman JR, MA S. Principles of appropriate antibiotic use for acute rhinosinusitis in adults: background. Ann Intern Med. 2001;134(6):498-505.
294. van Buchem FL, Knot tnerus JA, Schrijnemaekers VJ, . PM. Primary-care-based randomised placebo-controlled trial of antibiotic treatment in acute maxillary sinusitis. Lancet. 1997;349(9053):683-7.
295. Young J, De Sutter A, Merenstein D, van Essen GA, Kaiser L, Varonen H, et al. Antibiotics for adults with clinically diagnosed acute rhinosinusitis: a metaanalysis of individual patient data. Lancet. 2008;371(9616):908-14.
296. Anon JB, Jacobs MR, Poole MD, Ambrose PG, Benninger MS, Hadley JA, et al. Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis. Otolaryngology—head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2004 130(1 Suppl):1-45.
297. Ahovuo-Saloranta A, Borisenko OV, Kovanen N, Varonen H, Rautakorpi UM, Williams JW Jr, et al. Antibiotics for acute maxillary sinusitis. Cochrane database of systematic reviews (Online). 2008;16(2):CD000243.
298. Falagas ME, Karageorgopoulos DE, Grammat i kos AP, Mat thaiou 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 Feb;67(2):161-71.
299. Williams JW Jr, Aguilar C, Cornell J, Chiquette ED, Makela M, Holleman DR, et al. Antibiotics for acute maxillary sinusitis. Cochrane database of systematic reviews (Online). 2003(2):CD000243.
300. Cars O, Mõlstad S, Melander A. Variation in antibiotic use in the European Union. Lancet. 2001;357(9271):1851-3.
301. Wise R, Har t T, Cars O, Streulens M, Helmuth R, Huovinen P, et al. Antimicrobial resistance. Is a major threat to public health. BMJ (Clinical research ed). 1998;317(7159):609-10.
302. Felmingham D, Reinert RR, Hirakata Y, Rodloff A. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among isolates of Streptococcus pneumoniae from the PROTEKT surveillance study, and compatative in vitro activity of the ketolide, telithromycin. The Journal of ant imi c robi a l chemother apy. 2002;50(Suppl S1):25-37.
303. 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(9459):579-87.
304. Nayak AS. Effective dose range of mometasone furoate nasal spray in the treatment of acute rhinosinusitis. Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology. 2002;89(3):271-8.
305. Dolor R, Witsell DL, Hellkamp AS, Simel DL. Treatment of rhinosinusitis with or without intranasal steroids. 105th Annual Meeting of the American Academy of Otolaryngology - Head and Neck Surgery Foundation (AAO-HNS), Denver, Colorado, 9-12 September, 2001 Otolaryngology - Head and Neck Surgery. 2001;125(2):P102.
306. 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. The Journal of allergy and clinical immunology. 2000 Oct;106(4):630-7.
307. 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. Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology. 1997 Jun;78(6):598-601.
308. Meltzer E. Intranasal flunisolide spray as an adjunct to oral antibiotic therapy for sinusitis. The Journal of allergy and clinical immunology. 2005;30(2):103-12.
309. Qvarnberg Y, Kantola O, Salo J, Toivanen M, Valtonen H, Vuori E. Influence of topical steroid treatment on maxillary sinusitis. Rhinology. 1992 Jun;30(2):103-12.
310. Meltzer EO, Bachert C, Staudinger H. Treating acute rhinosinusitis: comparing efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray, amoxicillin, and placebo. The Journal of allergy and clinical immunology. 2005 Dec;116(6):1289-95.
311. Bacher t C, Meltzer EO. Effect of mometasone furoate nasal spray on quality of life of patients with acute rhinosinusitis. Rhinology. 2007 Sep;45(3):190-6.
312. Williamson IG, Rumsby K, Benge S, Moore M, Smith PW, Cross M, et al. Antibiotics and topical nasal steroid for treatment of acute maxillary sinusitis: a randomized controlled tr ial. JAMA. 2007 Dec 5;298(21):2487-96.
313. Zalmanovici A, Yaphe J. Intranasal steroids for acute sinusitis. Cochrane database of systematic reviews (Online). 2009(4):CD005149.
314. Venekamp RP, Thompson MJ, Hayward G, Heneghan CJ, Del Mar CB, Perera R, et al. Systemic corticosteroids for acute sinusitis. Cochrane database of systematic reviews (Online). 2011; 12:CD008115.

315. Gehanno P, Beauvillain C, Bobin S, Chobaut JC, Desaulty A, Dubreuil C, 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(6):679-84.
316. Klossek JM, Desmonts-Gohler C, Deslandes B, Coriat F, Bordure P, Dubreuil C, 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 Medicale. 2004;33(5):303-9.
317. Puhakka T, Makela MJ, Malmstrom K, Uhari M, Savolainen J, Terho EO, et al. The common cold: effects of intranasal fluticasone propionate treatment. The Journal of allergy and clinical immunology. 1998 Jun;101(6 Pt 1):726-31.
318. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N, et al. Allergic rhinitis and its Impact on Asthma. The Journal of allergy and clinical immunology. 2001;108(5 Suppl):S147-334.
319. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A ea. Allergic rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update. Allergy 2008;63(Suppl 86):1-160.
320. Stringer SP, Mancuso AA, Avino AJ. Effect of a topical vasoconstrictor on computed tomography of paranasal sinus disease. The Laryngoscope. 1993;103(1 Pt 1):6-9.
321. Benammar-Englmaier M, Hallermeier JK, Englmaier B. Alphamimetic effects on nasal mucosa in magnetic resonance tomography. Digitale Bilddiagn. 1990;10(2):46-50.
322. Westerveld GJ, Voss HP, van der Hee RM, de Haan-Koelewijn GJ, den Hartog GJ, Scheeren RA, et al. Inhibition of nitric oxide synthase by nasal decongestants. The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology. 2000;16(3):437-44.
323. Wes ter veld GJ, Scheeren RA, Dekker I, Griffioen DH, Voss HP, Bast A. Anti-oxidant actions of oxymethazoline and xylomethazoline. Eur J Pharmacol. 1995;291(1):27-31.
324. 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. The Laryngoscope. 2002;112(2)):320-5.
325. Wiklund L, Stierna P, Berglund R, Westrin KM, Tonnesson M. The efficacy of oxymetazoline administered with a nasal bellows container and combined with oral phenoxymethyl-penicillin in the treatment of acute maxillary sinusitis. Acta Otolaryngol Suppl. 1994;515:57-64.
326. McCormick DP, John SD, Swischuk LE, Uchida T. A doubleblind, placebo-controlled tr ial of decongestant-antihistamine for the treatment of sinusitis in children. Clin Pediatr (Phila). 1996;35(9):457-60.
327. Pneumatikos I, Kons tantonis D, Dragoumanis C, Danielides V, Bouros D. Preventing nosocomial sinusitis in the ICU: Reply to van Zanten et al. [12]. Intensive Care Medicine. [Letter]. 2006;32(9): 1452-3.
328. Shaikh N, Wald ER, Pi M. Decongestants, antihistamines and nasal irrigation for acute sinusitis in children. Cochrane database of systematic reviews (Online). 2010(12):CD007909.
329. Talbot AR, Her r TM, Parsons DS. Mucociliary clearance and buffered hypertonic saline solution. The Laryngoscope. 1997;107(4): 500-3.
330. Adam P, Stiffman M, Blake RL J. A clinical trial of hypertonic saline nasal spray in subjects with the common cold or rhinosinusitis. Arch Fam Med. 1998;7(1):39-43.
331. Axelsson A, Grebelius N, Jensen C, Melin O, Singer F. Treatment of acute maxillary sinusitis. IV. Ampicillin, cephradine and erythromycinestolate with and without irrigation. Acta Otolaryngol. 1975;79(5-6):466-72.
332. Kassel JC, King D, Spurling GK. Saline nasal irrigation for acute upper respiratory tract infections. Cochrane database of systematic reviews (Online). 2010;17(3):CD006821.
333. Hildenbrand T, Weber R, Heubach C, Mösges R. Nasal douching in acute rhinosinusitis (Article in German). Laryngorhinootologie. 2011;90(6):346-51.
334. Tarantino V, Stura M MG, Leproux GB, Cremonesi G. Advantages of treatment with bromhexine in acute sinus inflammation in children. Randomized double-blind study versus placebo. Minerva Pediatr. 1988;40(11):649-52.
335. Unuvar E, Tamay Z, Yildiz I, Toprak S, Kilic A, Aydin S, 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 Apr;99(4):585-9.
336. Timmer A, Gunther J, Rucker G, Motschall E, Antes G, Kern WV. Pelargonium sidoides extract for acute respiratory tract infections. Cochrane database of systematic reviews (Online). 2008(3):CD006323.
337. 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 Mar;47(1):51-8.
338. Lizogub VG, Riley DS, Heger M. Efficacy of a pelargonium sidoides preparation in patients with the common cold: a randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial. Explore (NY). 2007 Nov-Dec;3(6):573-84.
339. 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 Jan;76(1):23-7.
340. Stuck BA, Bacher t C, Federspil P, Hosemann W, Klimek L, Mösges R, et al. Rhinosinusitis guidelines of the German Society for Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery. HNO. 2007 55(10):758-60.
341. Benninger MS, Manz R. The impact of vaccination on rhinosinusitis and otitis media. Current allergy and asthma reports. 2010 Nov;10(6):411-8.

342. Rychkova OA, Kazakevich NV, Sennikova NP, Semeniuk EN. [Assessment of effectiveness of immunization against Hib-infection]. Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol. 2010 May-Jun(3):48-52.
343. Bachert C, Chuchalin AG, Eisebitt R, Netayzhenko VZ, Voelker M. Aspirin compared with acetaminophen in the treatment of fever and other symptoms of upper respiratory tract infection in adults: a multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, parallel-group, single-dose, 6-hour dose-ranging study. Clin Ther. 2005 Jul;27(7):993-1003.
344. Sederberg-Olsen JF, Sederberg-Olsen AE. Intranasal sodium cromoglycate in postcatarrhal hyperreactive rhinosinusitis: a double-blind placebo controlled trial. Rhinology. 1989 Dec;27(4):251-5.
345. Falagas ME, Giannopoulou KP, Vardakas KZ, Dimopoulos G, Karageorgopoulos DE. Comparison of antibiotics with placebo for treatment of acute sinusitis: a metaanalysis of randomised controlled trials. Lancet Infect Dis. 2008 Sep;8(9):543-52.
346. Burton MJ, Kuppersmith RB, RM R. Extracts from The Cochrane Library: Antibiotics for acute maxillary sinusitis. Otolaryngology—head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2008;139(4):486-9.
347. Rosenfeld RM, Singer M, Jones S. Systematic review of antimicrobial therapy in patients with acute rhinosinusitis. Otolaryngology—head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2007 Sep;137(3 Suppl):S32-45.
348. Arroll B. Antibiotics for upper respiratory tract infections: an overview of Cochrane reviews. Respiratory medicine. 2005 Mar;99(3):255-61.
349. 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 placebo-controlled double-blind randomized doxycycline trial. Br J Gen Pract. 1997 Dec;47(425):794-9.
350. Hadley JA, Mosges R, Desrosiers M, Haverstock D, van Veenhuyzen D, Herman-Gnjidic Z. Moxifloxacin five-day therapy versus placebo in acute bacterial rhinosinusitis. The Laryngoscope. 2010 May;120(5):1057-62.
351. Wald ER, Nash D, Eickhoff J. Effectiveness of amoxicillin/clavulanate potassium in the treatment of acute bacterial sinusitis in children. Pediatrics. 2009 Jul;124(1):9-15.
352. 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 Sep;94(9):1208-13.
353. Bucher HC, Tschudi P, Young J, Periat P, Welge-Lussen A, Zust H, et al. Effect of amoxicillin-clavulanate in clinically diagnosed acute, rhinosinusitis: A placebo-controlled, double-blind, randomized trial in general practice. Archives of Internal Medicine. 2003;163(15):1793-8.
354. Varonen H, Kunnamo I, Savolainen S, Makela M, Revonta M, Ruotsalainen J, et al. Treatment of acute rhinosinusitis diagnosed by clinical criteria or ultrasound in primary care. A placebo-controlled randomised trial. Scand J Prim Health Care. 2003 Jun;21(2):121-6.
355. Hansen JG, Schmidt H, Grinsted P. [Penicillin treatment of acute maxillary sinusitis in adults. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial from general practice]. Ugeskr Laeger. 2000 Oct 2;162(40):5351-3.
356. 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 Aug 10;313(7053):325-9.
357. Wald ER, Chiponis D, Ledesma-Medina J. Comparative effectiveness of amoxicillin and amoxicillin-clavulanate potassium in acute paranasal sinus infections in children: a double-blind, placebo-controlled trial. Pediatrics. 1986 Jun;77(6):795-800.
358. Marple BF, Roberts CS, de Caprariis PJ, Reisman A. Onset of symptom resolution in adults with acute bacterial rhinosinusitis treated with a single dose of azithromycin extended release compared with 10 days of levofloxacin: a retrospective analysis of a randomized, double-blind, double-dummy trial. Clin Ther. 2007 Dec;29(12):2690-8.
359. Upchurch J, Rosemore M, Tosiello R, Kowalsky S, Echols R. Randomized double-blind study comparing 7-and 10-day regimens of faropenem medoxomil with a 10-day cefuroxime axetil regimen for treatment of acute bacterial sinusitis. Otolaryngology—head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2006 Oct;135(4): 511-7.
360. Tellier G, Brunton SA, Nusrat R. Telithromycin for the treatment of acute bacterial maxillary sinusitis: a review of a new antibacterial agent. South Med J. 2005 Sep;98(9):863-8.
361. Murray JJ, Emparanza P, Lesinskas E, Tawadrous M, Breen JD. Efficacy and safety of a novel, single-dose azithromycin microsphere formulation versus 10 days of levofloxacin for the treatment of acute bacterial sinusitis in adults. Otolaryngology—head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2005 Aug;133(2):194-200.
362. Henry DC, Kapral D, Busman TA, Paris MM. Cefdinir versus levofloxacin in patients with acute rhinosinusitis of presumed bacterial etiology : a multicenter, randomized, double-blind study. Clin Ther. 2004 Dec;26(12):2026-33.
363. Gehanno P, Berche P, Hercot O, D'Arras L, Cabrillac-Rives S, Derobert E, et al. Efficiency of a four-day course of pristinamycin compared to a five-day course of cefuroxime axetil for acute bacterial maxillary sinusitis in adult outpatients. [French]. Medecine et Maladies Infectieuses. 2004;34(7):293-302.
364. Ferguson BJ, Guzzetta RV, Spector SL, Hadley JA. Efficacy and safety of oral telithromycin once daily for 5 days versus moxifloxacin once daily for 10 days in the treatment of acute bacterial rhinosinusitis. Otolaryngology—head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2004 Sep;131(3):207-14.

365. Buchanan PP, Stephens TA, Leroy B. A comparison of the efficacy of telithromycin versus cefuroxime axetil in the treatment of acute bacterial maxillary sinusitis. American journal of rhinology. 2003 Nov-Dec;17(6):369-77.
366. Luterman M, Tellier G, Lasko B, Leroy B. Efficacy and tolerability of telithromycin for 5 or 10 days vs amoxicillin/clavulanic acid for 10 days in acute maxillary sinusitis. Ear, nose, & throat journal. 2003 Aug;82(8):576-80, 82-4, 86 passim.
367. Henry DC, Riffer E, Sokol WN, Chaudry NI, Swanson RN. Randomized double-blind study comparing 3- and 6-day regimens of azithromycin with a 10-day amoxicillin-clavulanate regimen for treatment of acute bacterial sinusitis. Antimicrob Agents Chemother. 2003 Sep;47(9):2770-4.
368. Siegert R, Berg O, Gehanno P, Leiberman A, Martinkenas JL, Nikolaidis P, et al. Comparison of the efficacy and safety of faropenem daloxate and cefuroxime axetil for the treatment of acute bacterial maxillary sinusitis in adults. 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 Surgery. 2003 Apr;260(4):186-94.
369. Klossek JM, Siegert R, Nikolaidis P, Arvis P, Leberre MA. Comparison of the efficacy and safety of moxifloxacin and trovafloxacin for the treatment of acute, bacterial maxillary sinusitis in adults. J Laryngol Otol. 2003 Jan;117(1):43-51.
370. Siegert R, Gehanno P, Nikolaidis P, Bagger-Sjoback D, Ibanez JM, Hampel B, et al. A comparison of the safety and efficacy of moxifloxacin (BAY 12-8039) and cefuroxime axetil in the treatment of acute bacterial sinusitis in adults. The Sinusitis Study Group. Respiratory medicine. 2000 Apr;94(4):337-44.
371. Burke T, Villanueva C, Mariano H, Jr., Huck W, Orchard D, Haverstock D, et al. Comparison of moxifloxacin and cefuroxime axetil in the treatment of acute maxillary sinusitis. Sinusitis Infection Study Group. Clin Ther. 1999 Oct;21(10):1664-77.
372. Lasko B, Lau CY, Saint-Pierre C, Reddington JL, Martel A, Anstey RJ. Efficacy and safety of oral levofloxacin compared with clarithromycin in the treatment of acute sinusitis in adults: a multicentre, double-blind, randomized study. The Canadian Sinusitis Study Group. J Int Med Res. 1998 Dec;26(6):281-91.
373. Henry DC, Sydnor A, Jr., Settipane GA, Allen J, Burroughs S, Cobb MM, et al. Comparison of cefuroxime axetil and amoxicillin/clavulanate in the treatment of acute bacterial sinusitis. Clin Ther. 1999 Jul;21(7):1158-70.
374. Clifford K, Huck W, Shan M, Tosiello R, Echols RM, Heyd A. Double-blind comparative trial of ciprofloxacin versus clarithromycin in the treatment of acute bacterial sinusitis. Sinusitis Infection Study Group. The Annals of otology, rhinology, and laryngology. 1999 Apr;108(4):360-7.
375. Henry DC. Comparison of sparfloxacin and clarithromycin in the treatment of acute bacterial maxillary sinusitis. Sparfloxacin Multicenter AMS Study Group. Clin Ther 1999;21(2):340-52.
376. Hayle R, Lingaas E, Hoivik HO, Odegard T. Efficacy and safety of azithromycin versus phenoxymethylpenicillin in the treatment of acute maxillary sinusitis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1996 Nov;15(11):849-53.
377. Gehanno P, Berche P. Sparfloxacin versus cefuroxime axetil in the treatment of acute purulent sinusitis. Sinusitis Study Group. The Journal of antimicrobial chemotherapy. 1996 May;37 Suppl A:105-14.
378. von Sydow C, Savolainen S, Soderqvist A. Treatment of acute maxillary sinusitis—comparing cefpodoxime proxetil with amoxicillin. Scand J Infect Dis. 1995;27(3):229-34.
379. Kohler W, Schenk P. [Cephalosporin treatment of maxillar y sinusitis]. Laryngorhinootologie. 1995 Jun;74(6):355-60.
380. Loracarbef versus doxycycline in the treatment of acute bacterial maxillary sinusitis. Scandinavian Study Group. The Journal of antimicrobial chemotherapy. 1993 Jun;31(6):949-61.
381. Husfeldt P, Egede F, Nielsen PB. Antibiotic treatment of sinusitis in general practice. A double-blind study compar ing ofloxacin and erythromycin. 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 Surgery. 1993;250 Suppl 1:S23-5.
382. Scheld WM, Sydnor A, Jr., Farr B, Gratz JC, Gwaltney JM, Jr. Comparison of cyclacillin and amoxicillin for therapy for acute maxillary sinusitis. Antimicrob Agents Chemother. 1986 Sep;30(3):350-3.
383. Poole M, Anon J, Paglia M, Xiang J, Khashab M, Kahn J. A trial of highdose, short-course levofloxacin for the treatment of acute bacterial sinusitis. Otolaryngology—head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2006 Jan;134(1):10-7.
384. Gehanno P, Loncle-Provot V, Le Kerneau J. Efficacy of cefotiam hexetil in acute maxillary sinusitis, with a short five day vs ten day treatment. [French]. Medecine et Maladies Infectieuses. 2004; 34(10):455-9.
385. Ferguson BJ, Anon J, Poole MD, Hendrick K, Gilson M, Seltzer EG. Short treatment durations for acute bacterial rhinosinusitis: Five days of gemifloxacin versus 7 days of gemifloxacin. Otolaryngology—head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2002 Jul;127(1):1-6.
386. Roos K, Brunswig-Pitschner C, Kostrica R, Pietola M, Leroy B, Rangaraju M, et al. Efficacy and tolerability of oncedaily therapy with telithromycin for 5 or 10 days for the treatment of acute maxillary sinusitis. Chemotherapy. 2002 May;48(2):100-8.
387. Murray JJ, Solomon E, McCluskey D, Zhang J, Palmer R, Notario G. Phase III, randomized, double-blind study of clarithromycin extended-release and immediate-release formulations in the treatment of adult patients with acute maxillary sinusitis. Clin Ther. 2000 Dec;22(12):1421-32.

388. Seggev JS, Enrique RR, Brandon ML, Larsen LS, Van Tuyl RA, Rowinski CA. A combination of amoxicillin and clavulanate every 12 hours vs every 8 hours for treatment of acute bacterial maxillary sinusitis. Archives of otolaryngology—head & neck surgery. 1998 Aug;124(8):921-5.

389. Zeckel ML, Johns D, Jr., Masica DN, Farlow D. Twice-daily dosing of loracarbef 200 mg versus 400 mg in the treatment of patients with acute maxillary sinusitis. Clin Ther. 1995 Mar-Apr;17(2):214-30.

390. Sorri M, Peltomaki E, Jokinen K. Bacampicillin in acute maxillary sinusitis: concentration in sinus secretion and clinical effect. A randomized, double-blind study of two dosage regimens. Scand J Infect Dis. 1981;13(4):277-80.

391. 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. Clinical Drug Investigation. 2004;24(10):577-82.

392. 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 Mar;50(1):37-44.

393. Tesche S, Metternich F, Sonnemann U, Engelke JC, Dethlefsen U. The value of herbal medicines in the treatment of acute non-purulent rhinosinusitis. Results of a double-blind, randomised, controlled trial. 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 Surgery. 2008 Nov;265(11): 1355-9.

394. Zabolotnyi DI, Kneis KC, Richardson A, Rettenberger R, Heger M, Kaszkin-Bettag M, 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 (NY). 2007 Mar-Apr;3(2):98-109.

395. Friese KH, Zabalotnyi DI. [Homeopathy in acute rhinosinusitis: a double-blind, placebo controlled study shows the efficiency and tolerability of a homeopathic combination remedy]. HNO. 2007 Apr;55(4):271-7.

396. Kehrl W, Sonnemann U, Dethlefsen U. Therapy for acute nonpurulent rhinosinusitis with cineole: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. The Laryngoscope. 2004 Apr;114(4): 738-42.

397. Gabrielian ES, Shukarian AK, Goukasova GI, Chandanian GL, Panossian AG, Wikman G, 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 Oct;9(7):589-97.

398. Mirza S, Lobo CJ, Counter P, Farrington WT. Lacrimal gland abscess: an unusual complication of rhinosinusitis. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec. 2001 Nov-Dec;63(6):379-81.

399. Patel N, Khalil HM, Amirfeyz R, Kaddour HS. Lacrimal gland abscess complicating acute sinusitis. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2003 Aug;67(8):917-9.

400. Kuo WT, Lee TJ, Chen YL, Huang CC. Nasal septal perforation caused by invasive fungal sinusitis. Chang Gung Med J. 2002 Nov;25(11):769-73.

401. Gouws P. Visual-field loss caused by sinusitis: a case report. Ear, nose, & throat journal. 2003 Jan;82(1):42-5.

402. Gungor A, Adusumilli V, Corey JP. Fungal sinusitis: progression of disease in immunosuppression—a case report. Ear, nose, & throat journal. 1998 Mar;77(3):207-10, 15.

403. Chandler JR, Langenbrunner DJ, Stevens ER. The pathogenesis of orbital complications in acute sinusitis. The Laryngoscope. 1970 Sep;80(9):1414-28.

404. Giannoni CM, Stewart MG, Alford EL. Intracranial complications of sinusitis. The Laryngoscope. 1997 Jul;107(7):863-7.

405. Maniglia AJ, Goodwin WJ, Arnold JE, Ganz E. Intracranial abscesses secondary to nasal, sinus, and orbital infections in adults and children. Archives of otolaryngology—head & neck surgery. 1989 Dec;115(12):1424-9.

406. Botting AM, McIntosh D, Mahadevan M. Paediatric pre- and post-septal periorbital infections are different diseases. A retrospective review of 262 cases. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2008 Mar;72(3):377-83.

407. Oxford LE, McClay J. Complications of acute sinusitis in children. Otolaryngology - Head & Neck Surgery. 2005;133(1):32-7.

408. Younis RT, Lazar RH, Anand VK. Intracranial complications of sinusitis: a 15-year review of 39 cases. Ear, nose, & throat journal. 2002 Sep;81(9):636-8, 40-2, 44.

409. Ogunleye AO, Nwaorgu OG, Lasisi AO. Complications of sinusitis in Ibadan, Nigeria. West Afr J Med. 2001 Apr-Jun;20(2):98-101.

410. Eufinger H, Machtens E. Purulent pansinusitis, orbital cellulitis and rhinogenic intracranial complications. J Craniomaxillofac Surg. 2001 Apr;29(2):111-7.

411. Mortimore S, Wormald PJ. The Groote Schuur hospital classification of the orbital complications of sinusitis. J Laryngol Otol. 1997 Aug;111(8):719-23.

412. 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 Mar;47(1):59-65.

413. Clayman GL, Adams GL, Paugh DR, Koopmann CF, Jr. Intracranial complications of paranasal sinusitis: a combined institutional review. The Laryngoscope. 1991 Mar;101(3):234-9.

414. Stoll D, Klossek JM, Barbaza MO. [Prospect ive s tudy of 43 severe complications of acute rhinosinusitis]. Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord). 2006;127(4):195-201.

415. Huang SF, Lee TJ, Lee YS, Chen CC, Chin SC, Wang NC. Acute rhinosinusitis-related orbital infection in pediatric patients: a retrospective analysis. The Annals of otology, rhinology, and laryngology. 2011 Mar;120(3):185-90.

416. Rumelt S, Rubin PA. Potential sources for orbital cellulitis. Int Ophthalmol Clin. 1996 Summer;36(3):207-21.
417. Mekhitarian Neto L, Pignatari S, Mitsuda S, Fava AS, Stamm A. Acute sinusitis in children: a retrospective study of orbital complications. Brazilian journal of otorhinolaryngology. 2007 Jan-Feb;73(1):75-9.
418. Eustis HS, Mafee MF, Walton C, Mondonca J. MR imaging and CT of orbital infections and complications in acute rhinosinusitis. Radiol Clin North Am. 1998 Nov;36(6):1165-83, xi.
419. Gordts F, Herzeel R. Orbital involvement in sinus pathology: often without ocular pain. Bull Soc Belge Ophtalmol. 2002(285): 9-14.
420. Velascoe Cruz AA, Demarco RC, Valera FC, dos Santos AC, Anselmo-Lima WT, Marquezini RM. Orbital complications of acute rhinosinusitis: a new classification. Brazilian journal of otorhinolaryngology. 2007 Sep-Oct;73(5):684-8.
421. Voegels RL, Pinna Fde R. Sinusitis orbitary complications classification: simple and practical answers. Brazilian journal of otorhinolaryngology. 2007 Sep-Oct;73(5):578.
422. Sobol SE, Marchand J, Tewfik TL, Manoukian JJ, Schloss MD. Orbital complications of sinusitis in children. J Otolaryngol. 2002 Jun;31(3):131-6.
423. Wald ER. Sinusitis in children. The New England journal of medicine. 1992 Jan 30;326(5):319-23.
424. Osborn MK, Steinberg JP. Subdural empyema and other suppurative complications of paranasal sinusitis. Lancet Infect Dis. 2007 Jan;7(1):62-7.
425. Josephson JS, Rosenberg SI. Sinusitis. Clin Symp. 1994;46(2):1-32.
426. Lessner A, Stern GA. Preseptal and orbital cellulitis. Infect Dis Clin North Am. 1992 Dec;6(4):933-52.
427. Georgakopoulos CD, Eliopoulou MI, Stasinos S, Exarchou A, Pharmakakis N, Varvarigou A. Periorbital and orbital cellulitis: a 10-year review of hospitalized children. Eur J Ophthalmol. 2010 Nov-Dec;20(6):1066-72.
428. Chaudhry IA, Shamsi FA, Elzaridi E, Al-Rashed W, Al-Amri A, Arat YO. Inpatient preseptal cellulitis: experience from a tertiary eye care centre. Br J Ophthalmol. 2008 Oct;92(10):1337-41.
429. Gonzalez MO, Durairaj VD. Understanding pediatric bacterial preseptal and orbital cellulitis. Middle East Afr J Ophthalmol. 2010 Apr;17(2):134-7.
430. Babar TF, Zaman M, Khan MN, Khan MD. Risk factors of preseptal and orbital cellulitis. J Coll Physicians Surg Pak. 2009 Jan;19(1):39-42.
431. Dunham ME. New light on sinusitis. Contemp Pediatr. 1994 Oct;11(10):102-6, 8, 10 passim.
432. 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 Dec;40(6):518-24.
433. Gungor A, Corey JP. Pediatric sinusitis: a literature review with emphasis on the role of allergy. Otolaryngology—head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 1997 Jan;116(1):4-15.
434. Bergin DJ, Wright JE. Orbital cellulitis. Br J Ophthalmol. 1986 Mar;70(3):174-8.
435. Hoxworth JM, Glastonbury CM. Orbital and intracranial complications of acute sinusitis. Neuroimaging Clin N Am. 2010 Nov;20(4):511-26.
436. 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 Dec;46(4):334-7.
437. 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 Jul-Aug;27(4):255-9.
438. Gavriel H, Yeheskeli E, Aviram E, Yehoshua L, Eviatar E. Dimension of subperiosteal orbital abscess as an indication for surgical management in children. Otolaryngology—head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2011 Nov;145(5):823-7.
439. Coenraad S, Buwalda J. Surgical or medical management of subperiosteal orbital abscess in children: a critical appraisal of the literature. Rhinology. 2009 Mar;47(1):18-23.
440. Jones NS, Walker JL, Bassi S, Jones T, Punt J. The intracranial complications of rhinosinusitis: can they be prevented? The Laryngoscope. 2002 Jan;112(1):59-63.
441. Oxford LE, McClay J. Medical and surgical management of subperiosteal orbital abscess secondary to acute sinusitis in children. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2006 Nov;70(11):1853-61.
442. Wenig BL, Goldstein MN, Abramson AL. Frontal sinusitis and its intracranial complications. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 1983 Jul;5(3):285-302.
443. Siedek V, Kremer A, Betz CS, Tschiesner U, Berghaus A, Leunig A. Management of orbi tal compl icat ions due to rhinosinusitis. 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 Surgery. 2010 Dec;267(12):1881-6.
444. Albu S, Tomescu E, Bassam S, Merca Z. Intracranial complications of sinusitis. Acta Otorhinolaryngol Belg. 2001;55(4):265-72.
445. Gallagher RM, Gross CW, Phillips CD. Suppurative intracranial complications of sinusitis. The Laryngoscope. 1998 Nov;108(11 Pt 1):1635-42.
446. Daya S, To SS. A 'silent' intracranial complication of frontal sinusitis. J Laryngol Otol. 1990 Aug;104(8):645-7.
447. 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 Jan-Feb;31(1):25-8.

448. Germiller JA, Monin DL, Sparano AM, Tom LW. Intracranial complications of sinusitis in children and adolescents and their outcomes. Archives of otolaryngology—head & neck surgery. 2006 Sep;132(9):969-76.
449. Quraishi H, Zevallos JP. Subdural empyema as a complication of sinusitis in the pediatric population. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. 2006;70(9):1581-6.
450. Eweiss A, Mukonoweshuro W, Khalil HS. Cavernous sinus thrombosis secondary to contralateral sphenoid sinusitis: a diagnostic challenge. J Laryngol Otol. 2010 Aug;124(8):928-30.
451. Kombogiorgas D, Seth R, Athwal R, Modha J, Singh J. Suppurative intracranial complications of sinusitis in adolescence. Single institute experience and review of literature. Br J Neurosurg. 2007 Dec;21(6):603-9.
452. Hakim HE, Malik AC, Aronyk K, Ledi E, Bhargava R. The prevalence of intracranial complications in pediatric frontal sinusitis. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2006 Aug;70(8):1383-7.
453. Berenholz L, Kessler A, Shlomkovitz N, Sarfati S, Segal S. Superior ophthalmic vein thrombosis: complication of ethmoidal rhinosinusitis. Archives of otolaryngology—head & neck surgery. 1998 Jan;124(1):95-7.
454. Broberg T, Murr A, Fi schbein N. Devastating complications of acute pediatric bacterial sinusitis. Otolaryngology—head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 1999 Apr;120(4):575-9.
455. Bhatia K, Jones NS. Septic cavernous sinus thrombosis secondary to sinusitis: are anticoagulants indicated? A review of the literature. J Laryngol Otol. 2002 Sep;116(9):667-76.
456. Lang EE, Curran AJ, Patil N, Walsh RM, Rawluk D, Walsh MA. Intracranial complications of acute frontal sinusitis. Clinical otolaryngology and allied sciences. 2001 Dec;26(6):452-7.
457. Park HW, Lee BJ, Chung YS. Orbital subperiosteal hematoma associated with sinus infection. Rhinology. 2010 Mar;48(1):117-22.
458. Gradoni P, Fois P. Nasal septal abscess complicating isolated acute sphenoiditis: case report and literature review. B-Ent. 2010;6(4):303-5.
459. Pang KP, Sethi DS. Nasal septal abscess: an unusual complication of acute spheno-ethmoiditis. J Laryngol Otol. 2002 Jul;116(7):543-5.
460. Siberry GK, Costarangos C, Cohen BA. Destruction of the nasal septum by aspergillus infection after autologous bone marrow transplantation. The New England journal of medicine. 1997 Jul 24;337(4):275-6.
461. Wu VF, Smith TL, Poetker DM. Sinocutaneous fistula secondary to chronic frontal rhinosinusitis: case series and literature review. The Annals of otology, rhinology, and laryngology. 2008 Oct;117(10):759-63.
462. Laurens MB, Becker RM, Johnson JK, Wolf JS, Kotloff KL. MRSA with progression from otitis media and sphenoid sinusitis to clival osteomyelitis, pachymeningitis and abducens nerve palsy in an immunocompetent 10-year-old patient. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2008 Jul;72(7):945-51.
463. Righini CA, Bing F, Bessou P, Boubagra K, Reyt E. An acute ischemic stroke secondary to sphenoid sinusitis. Ear, nose, & throat journal. 2009 Nov;88(11):E23-8.
464. Rimal D, Hashmi SM, Prinsley PR. An unusual presentation of sphenoid sinusitis with septicaemia in a healthy young adult. Emerg Med J. 2006 Jun;23(6):e36.
465. Spaeth J, Krugelstein U, Schlondorff G. The paranasal sinuses in CT-imaging: development from birth to age 25. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 1997 Feb 14;39(1):25-40.
466. Park IH, Song JS, Choi H, Kim TH, Hoon S, Lee SH, et al. Volumetric study in the development of paranasal sinuses by CT imaging in Asian: a pilot study. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2010 Dec;74(12):1347-50.
467. Kristo A, Uhari M, Luotonen J, Koivunen P, Ilkko E, Tapiainen T, et al. Paranasal sinus findings in children during respiratory infection evaluated with magnetic resonance imaging. Pediatrics. 2003 May;111(5 Pt 1):e586-9.
468. Wald ER. Beginning antibiotics for acute rhinosinusitis and choosing the right treatment. Clinical Reviews in Allergy & Immunology. [Review]. 2006;30(3):143-51.
469. Wald ER, Guerra N, Byers C. Upper respiratory tract infections in young children: duration of and frequency of complications. Pediatrics. 1991 Feb;87(2):129-33.
470. Monto AS, Ullman BM. Acute respiratory illness in an American community. The Tecumseh study. JAMA. 1974 Jan 14;227(2):164-9.
471. Fox JP, Hall CE, Cooney MK, Luce RE, Kronmal RA. The Seattle virus watch. II. Objectives, study population and its observation, data processing and summary of illnesses. Am J Epidemiol. 1972 Oct;96(4):270-85.
472. Stahlberg MR. [Effect of the type of day care on the occurence of acute respiratory tract infections among young children]. Duodecim. 1981;97(17):1394-403.
473. Vogler RC, Ii FJ, Pilgram TK. Age-specific size of the normal adenoid pad on magnetic resonance imaging. Clinical otolaryngology and allied sciences. 2000 Oct;25(5):392-5.
474. Wald ER, Milmoe GJ, Bowen A, Ledesma-Medina J, Salamon N, Bluestone CD. Acute maxillary sinusitis in children. The New England journal of medicine. 1981 Mar 26;304(13):749-54.
475. Shapiro DJ, Gonzales R, Cabana MD, Hersh AL. National trends in visit rates and antibiotic prescribing for children with acute sinusitis. Pediatrics. 2011 Jan;127(1):28-34.
476. Huang WH, Fang SY. High prevalence of antibiotic resistance in isolates from the middle meatus of children and adults with acute rhinosinusitis. American journal of rhinology. 2004;18(6):387-91.

477. Brook I. Bacteriology of acute and chronic ethmoid sinusitis. Journal of Clinical Microbiology. 2005;43(7):3479-80.
478. Brook I. Microbiology of acute and chronic maxillary sinusitis associated with an odontogenic origin. The Laryngoscope. 2005;115(5): 823-5.
479. Clement PA, Bluestone CD, Gordts F, Lusk RP, Otten FW, Goossens H, et al. Management of rhinosinusitis in children. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 1999 Oct 5;49 Suppl 1:S95-100.
480. Tatli MM, San I, Karaoglanoglu M. Paranasal sinus computed tomographic findings of children with chronic cough. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2001 Sep 28;60(3):213-7.
481. Poachanukoon O, Kitcharoensakkul M. Efficacy of cefditoren pivoxil and amoxicillin/clavulanate in the treatment of pediatric patients with acute bacterial rhinosinusitis in Thailand: a randomized, investigator-blinded, controlled trial. Clin Ther. 2008 Oct;30(10):1870-9.
482. Meltzer EO, Orgel HA, Backhaus JW, Busse WW, Druce HM, Metzger WJ, et al. Intranasal flunisolide spray as an adjunct to oral antibiotic therapy for sinusitis. The Journal of allergy and clinical immunology. 1993 Dec;92(6):812-23.
483. Bousquet J, Bachert C, Canonica GW, Casale TB, Cruz AA, Lockey RJ, et al. Unmet needs in severe chronic upper airway disease (SCUAD). The Journal of allergy and clinical immunology. 2009 Sep;124(3):428-33.
484. Collins JG, Blackwell DL, Tonthat L, Shashy RG, Moore EJ, Weaver A, et al. Prevalence of selected chronic conditions: United States, 1990-1992 Summary health statistics for the U.S. population: National Health Interview Survey, 1997 Prevalence of the chronic sinusitis diagnosis in Olmsted County, Minnesota The role of nasal endoscopy in outpatient management. Vital Health Stat 10. 1997;130(194):1-89.
485. Blackwell DL, Collins JG, Coles R. Summary health statistics for U.S. adults: National Health Interview Survey, 1997. Vital Health Stat 10. 2002 May(205):1-109.
486. Shashy RG, Moore EJ, Weaver A. Prevalence of the chronic sinusitis diagnosis in Olmsted County, Minnesota. Archives of otolaryngology—head & neck surgery. 2004 Mar;130(3):320-3.
487. Hughes RG, Jones NS. The role of nasal endoscopy in outpatient management. Clinical otolaryngology and allied sciences. 1998 Jun;23(3):224-6.
488. Bhattacharyya N. Clinical and symptom criteria for the accurate diagnosis of chronic rhinosinusitis. The Laryngoscope. 2006 Jul;116(7 Pt 2 Suppl 110):1-22.
489. Bonfils P, Nores JM, Halimi P, Avan P, Le Bihan C, Landais P. Correlation between nasosinusal symptoms and topographic diagnosis in chronic rhinosinusitis. Annals of Otology, Rhinology & Laryngology. 2005;114(1 I):74-83.
490. Chen Y, Dales R, Lin M. The epidemiology of chronic rhinosinusitis in Canadians. The Laryngoscope. 2003 Jul;113(7):1199-205.
491. Greisner WA, 3rd, Settipane GA. Hereditary factor for nasal polyps. Allergy and asthma proceedings: the official journal of regional and state allergy societies. 1996 Sep-Oct;17(5):283-6.
492. Gordts F, Clement PA, Buisseret T. Prevalence of sinusitis signs in a non-ENT population. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec. 1996 Nov-Dec;58(6):315-9.
493. Ahsan SF, Jumans S, Nunez DA. Chronic rhinosinusitis: a comparative study of disease occurrence in North of Scotland and Southern Caribbean otolaryngology outpatient clinics over a two month period. Scott Med J. 2004 Nov;49(4):130-3.
494. Johansson L, Akerlund A, Holmberg K, Melen I, Bende M. Prevalence of nasal polyps in adults: the Skovde population-based study. The Annals of otology, rhinology, and lar yngology. 2003 Jul;112(7):625-9.
495. el Hasnaoui A, Jankowski R, Serrano E, Pribil C, Neukirch F, Klossek JM. Evaluation of a diagnostic questionnaire for nasal polyposis: an observational, cross-sectional study. Rhinology. 2004 Mar;42(1):1-7.
496. Klossek JM, Neukirch F, Pribil C, Jankowski R, Serrano E, Chanal I, et al. Prevalence of nasal polyposis in France: A crosssectional, case-control study. Allergy. 2005;60(2):233-7.
497. Johansson L, Bramerson A, Holmberg K, Melen I, Akerlund A, Bende M. Clinical relevance of nasal polyps in individuals recruited from a general population-based study. Acta Otolaryngol. 2004 Jan;124(1):77-81.
498. Min YG, Jung HW, Kim HS, Park SK, Yoo KY. Prevalence and risk factors of chronic sinusitis in Korea: results of a nationwide survey. 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 Surgery. 1996;253(7):435-9.
499. Hedman J, Kaprio J, Poussa T, Nieminen MM. Prevalence of asthma, aspirin intolerance, nasal polyposis and chronic obstructive pulmonary disease in a population-based study. Int J Epidemiol. 1999 Aug;28(4):717-22.
500. Larsen PL, Tos M. Origin of nasal polyps. The Laryngoscope. 1991 Mar;101(3):305-12.
501. Larsen PL, Tos M. Site of origin of nasal polyps. Transcranially removed nasoethmoidal blocks as a screening method for nasal polyps in autopsy material. Rhinology. 1995 Dec;33(4):185-8.
502. Larsen P. Anatomic site of origin of nasal polyps: endoscopic nasal and paranasal sinus surgery as a screening method for nasal polyps in autopsy material. American journal of rhinology. 1996(10):211-6.
503. Drake-Lee. Nasal polyps. In: Mygind N, Naclerio RM, editor. Allergic and nonallergic rhinitis. Copenhagen: Munksgaard. 1993.
504. Larsen K, Tos M. The estimated incidence of symptomatic nasal polyps. Acta Otolaryngol. 2002 Mar;122(2):179-82.
505. Settipane GA, Chafee FH. Nasal polyps in asthma and rhinitis. A review of 6,037 patients. The Journal of allergy and clinical immunology. 1977 Jan;59(1):17-21.

506. Larsen K. The clinical relationship of nasal polyps to asthma. Settipane G LV, Bernstein JM, Tos M, editor. Rhode Island: Oceanside Publications; 1997.
507. Larsen K, Tos M. A long-term follow-up study of nasal polyp patients after simple polypectomies. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. 1997;254:S85-S8.
508. Rugina M, Serrano E, Klossek JM, Crampette L, Stoll D, Bebear JP, et al. Epidemiological and clinical aspects of nasal polyposis in France; the ORLI group experience. Rhinology. 2002 Jun; 40(2):75-9.
509. Collins MM, Pang YT, Loughran S, Wilson JA. Environmental risk factors and gender in nasal polyposis. Clinical otolaryngology and allied sciences. 2002 Oct;27(5):314-7.
510. Drake-Lee AB, Lowe D, Swanston A, Grace A. Clinical profile and recurrence of nasal polyps. J Laryngol Otol. 1984 Aug;98(8):783-93.
511. Moloney JR. Nasal polyps, nasal polypectomy, asthma, and aspirin sensitivity. Their association in 445 cases of nasal polyps. J Laryngol Otol. 1977 Oct;91(10):837-46.
512. Larsen K, Tos M. Clinical course of patients with primary nasal polyps. Acta Otolaryngol. 1994 Sep;114(5):556-9.
513. Settipane GA. Epidemiology of nasal polyps. Settipane G LV, Bernstein JM, Tos M, editor. Rhode Island: Oceanside Publications; 1997.
514. Hosemann W, Gode U, Wagner W. Epidemiology, pathophysiology of nasal polyposis, and spectrum of endonasal sinus surgery. Am J Otolaryngol. 1994 Mar-Apr;15(2):85-98.
515. Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma. The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology. 2000 Sep;16(3):432-6.
516. Al-Rawi MM, Edelstein DR, Erlandson RA. Changes in nasal epithelium in patients with severe chronic sinusitis: a clinicopathologic and electron microscopic study. The Laryngoscope. 1998 Dec;108(12): 1816-23.
517. Hadfield PJ, Rowe-Jones JM, Mackay IS. The prevalence of nasal polyps in adults with cystic fibrosis. Clinical otolaryngology and allied sciences. 2000 Feb;25(1):19-22.
518. Kaliner M. Treatment of sinusitis in the next millennium. Allergy and asthma proceedings : the official journal of regional and state allergy societies. 1998 Jul-Aug;19(4):181-4.
519. Krause HF. Al lergy and chronic rhinosinusitis. Otolaryngology - Head & Neck Surgery. 2003;128(1):14-6.
520. Jones NS, Carney AS, Davis A. The prevalence of allergic rhinosinusitis: a review. J Lar yngol Otol. 1998 Nov;112(11):1019-30.
521. Bailey B. The impact of pollution on the upper alimentary and respiratory tracts. Otolaryngology—head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 1992(106):736-40.
522. Stammberger H. Functional endoscopic sinus surgery. Philadelphia: B.C. Decker; 1991.
523. Lanza DC, Kennedy DW. Adult rhinosinusitis defined. Otolaryngology—head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. [Review]. 1997 Sep;117(3 Pt 2):S1-7.
524. Hamilos DL, Leung DY, Wood R, Cunningham L, Bean DK, Yasruel Z, et al. Evidence for distinct cytokine expression in allergic versus nonallergic chronic sinusitis. The Journal of allergy and clinical immunology. 1995 Oct;96(4):537-44.
525. Slavin RG. Sinusitis in adults and its relation to allergic rhinitis, asthma, and nasal polyps. The Journal of allergy and clinical immunology. 1988 Nov;82(5 Pt 2):950-6.
526. Hamilos DL, Leung DY, Wood R, Meyers A, Stephens JK, Barkans J, et al. Chronic hyperplastic sinusitis: association of tissue eosinophilia with mRNA expression of granuloc yte -macrophage colony-stimulating factor and interleukin-3. The Journal of allergy and clinical immunology. 1993 Jul;92(1 Pt 1):39-48.
527. Rachelefsky GS, Goldberg M, Katz RM, Boris G, Gyepes MT, Shapiro MJ, et al. Sinus disease in children with respiratory allergy. The Journal of allergy and clinical immunology. 1978 May;61(5):310-4.
528. Shapiro GG. Role of allergy in sinusitis. Pediatr Infect Dis. 1985 Nov-Dec;4(6 Suppl):S55-9.
529. Benninger MS. Rhinitis, sinusitis and their relationships to allergies. American journal of rhinology. 1992;6:37-43.
530. Emanuel IA, Shah SB. Chronic rhinosinusitis: allergy and sinus computed tomography relationships. Otolaryngology—head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2000 Dec;123(6):687-91.
531. Grove R. Chronic hyperplastic sinusitis in allergic patients: a bacteriologic study of 200 operative cases. The Journal of allergy and clinical immunology. 1990(11):271-6.
532. Karlsson G, Holmberg K. Does allergic rhinitis predispose to sinusitis? Acta Otolar yngol Suppl. 1994;515:26-8; discussion 9.
533. Lane AP, Pine HS, Pillsbury HC, 3rd. Allergy testing and immunotherapy in an academic otolaryngology practice: a 20-year review. Otolaryngology—head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2001 Jan;124(1):9-15.
534. Caplin I, Haynes JT, Spahn J. Are nasal polyps an allergic phenomenon? Ann Allergy. 1971 Dec;29(12):631-4.
535. Bunnag C, Pacharee P, Vipulakom P, Siriyananda C. A study of allergic factor in nasal polyp patients. Ann Allergy. 1983 Feb;50(2):126-32.
536. Kern R. Allergy: a constant factor in the etiology of so-called mucous nasal polyps. J Allergy. 1993;4:483.
537. Blumstein GI, Tuft L. Allergy treatment in recurrent nasal polyposis: its importance and value. Am J Med Sci . 1957 Sep;234(3):269-80.

538. English G. Nasal polyposis. E G, editor. Philadelphia: Harper and Row; 1985.
539. Drake-Lee AB. Histamine and its release from nasal polyps: preliminary communication. J R Soc Med. 1984 Feb;77(2):120-4.
540. Pepys J, Duveen GW. Negative skin tests in allergic rhinitis and nasal polyposis. Int Arch Allergy Appl Immunol. 1951;2(2):147-60.
541. Liu CM, Shun CT, Hsu MM. Lymphocyte subsets and antigen-specific IgE antibody in nasal polyps. Ann Allergy. 1994 Jan;72(1):19-24.
542. Bachert C, Gevaert P, Holtappels G, Johansson SG, van Cauwenberge P. Total and specific IgE in nasal polyps is related to local eosinophilic inflammation. The Journal of allergy and clinical immunology. 2001 Apr;107(4):607-14.
543. Collins MM, Loughran S, Davidson P, Wilson JA. Nasal polyposis: prevalence of positive food and inhalant skin tests. Otolaryngology—head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2006 Nov;135(5):680-3.
544. Pang YT, Eskici O, Wilson JA. Nasal polyposis: role of subclinical delayed food hypersensitivity. Otolaryngology—head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2000 Feb;122(2):298-301.
545. Salvin RG, Cannon RE, Friedman WH, Palitang E, Sundaram M. Sinusitis and bronchial asthma. The Journal of allergy and clinical immunology. 1980 Sep;66(3):250-7.
546. Schwartz HJ, Thompson JS, Sher TH, Ross RJ. Occult sinus abnormalities in the asthmatic patient. Arch Intern Med. 1987 Dec;147(12):2194-6.
547. Serrano E, Neukirch F, Pribil C, Jankowski R, Klossek JM, Chanal I, et al. Nasal polyposis in France: Impact on sleep and quality of life. Journal of Laryngology & Otology. 2005;119(7):543-9.
548. Downing E. Bronchial reactivity in patients with nasal polyposis before and after polypectomy. The Journal of allergy and clinical immunology. 1982;69(2):102.
549. Alobid I, Cardelus S, Benitez P, Guilemany JM, Roca-Ferrer J, Picado C, et al. Persistent asthma has an accumulative impact on the loss of smell in patients with nasal polyposis. Rhinology. 2011 Dec 1;49(5):519-24.
550. Sun Y, Zhou B, Wang C, Huang Qian, Zhang Qi, Han Ye-hua et al. Clinical and histopathologic features of Biofilm-associated chronic rhinosinusitis with nasal polyps in Chinese patients. Chinese Medical Journal 2012;125, 6:1104-1109.
551. Chafee FH. Aspirin intolerance. I. Frequency in an allergic population. Allergy Clin Immunol. 1974(53):193-9.
552. Weber RW, Hoffman M, Raine DA, Jr., Nelson HS. Incidence of bronchoconstriction due to aspirin, azo dyes, non-azo dyes, and preservatives in a population of perennial asthmatics. The Journal of allergy and clinical immunology. 1979 Jul;64(1):32-7.
553. Szczeklik A, Gryglewski RJ, Czerniawska-Mysik G. Clinical patternsof hypersensitivity to nons teroidal anti-inflammatory drugs and their pathogenesis. The Journal of allergy and clinical immunology. 1977 Nov;60(5):276-84.
554. Spector SL, Wangaard CH, Farr RS. Aspirin and concomitant idiosyncrasies in adult asthmatic patients. The Journal of allergy and clinical immunology. 1979 Dec;64(6 Pt 1):500-6.
555. Ogino S. Aspirin-induced asthma and nasal polyps. Acta Otolaryngol Suppl. 1986(430):21-7.
556. Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirinin ducedasthma: advances in pathogenesis and management. The Journal of allergy and clinical immunology. 1999 Jul;104(1):5-13.
557. May A, Wagner D, Langenbeck U, Weber A. [Family study of patients with aspirin intolerance and rhinosinusitis]. HNO. 2000 Sep;48(9):650-4.
558. Moloney JR, Oliver RT. HLA antigens, nasal polyps and asthma. Clinical otolaryngology and allied sciences. 1980 Jun;5(3):183-9.
559. Zhang N, Gevaert P, van Zele T, Perez-Novo C, Patou J, Holtappels G, et al. An update on the impact of Staphylococcus aureus enterotoxins in chronic sinusitis with nasal polyposis. Rhinology. 2005 Sep;43(3):162-8.
560. Chee L, Graham SM, Carothers DG, Ballas ZK. Immune dysfunction in refractory sinusitis in a tertiary care setting. The Laryngoscope. 2001 Feb;111(2):233-5.
561. Porter JP, Patel AA, Dewey CM, Stewart MG. Prevalence of sinonasal symptoms in patients with HIV infection. American journal of rhinology. 1999 May-Jun;13(3):203-8.
562. Garcia-Rodriguez JF, Corominas M, Fernandez-Viladrich P, Monfort JL, Dicenta M. Rhinosinusitis and atopy in patients infected with HIV. The Laryngoscope. 1999 Jun;109(6):939-44.
563. Sabini P, Josephson GD, Reisacher WR, Pincus R. The role of endoscopic sinus surgery in patients with acquired immune deficiency syndrome. Am J Otolaryngol. 1998 Nov-Dec;19(6):351-6.
564. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. Science (New York, NY). 1989 Sep 8;245(4922):1066-73.
565. Ellegard EK. The etiology and management of pregnancy rhinitis. Am J Respir Med. 2003;2(6):469-75.
566. Sobol SE, Frenkiel S, Nachtigal D, Wiener D, Teblum C. Clinical manifestations of sinonasal pathology during pregnancy. J Otolaryngol. 2001 Feb;30(1):24-8.
567. Sorri M, Hartikainen-Sorri AL, Karja J. Rhinitis during pregnancy. Rhinology. 1980 Jun;18(2):83-6.
568. Zinreich SJ, Mattox DE, Kennedy DW, Chisholm HL, Diffley DM, Rosenbaum AE. Concha bullosa: CT evaluation. J Comput Assist Tomogr. 1988 Sep-Oct;12(5):778-84.
569. Caughey RJ, Jameson MJ, Gross CW, Han JK. Anatomic risk factors for sinus disease: fact or fiction? American journal of rhinology. 2005 Jul-Aug;19(4):334-9.

570. Jones NS. CT of the paranasal sinuses: a review of the correlation with clinical, surgical and histopathological findings. Clinical otolaryngology and allied sciences. 2002 Feb;27(1):11-7.
571. Bolger WE, Butzin CA, Parsons DS. Paranasal sinus bony anatomic variations and mucosal abnormalities: CT analysis for endoscopic sinus surgery. The Laryngoscope. 1991 Jan;101(1 Pt 1):56-64.
572. Nouraei SA, Elisay AR, Dimarco A, Abdi R, Majidi H, Madani SA, et al. Variations in paranasal sinus anatomy: implications for the pathophysiology of chronic rhinosinusitis and safety of endoscopic sinus surgery. Journal of otolaryngology - head & neck surgery = Le Journal d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale. 2009 Feb;38(1):32-7.
573. Holbrook EH, Brown CL, Lyden ER, Leopold DA. Lack of significant correlation between rhinosinusitis symptoms and specific regions of sinus computer tomography scans. American journal of rhinology. 2005;19(4):382-7.
574. Wagenmann M, Naclerio RM. Complications of sinusitis. The Journal of allergy and clinical immunology. 1992 Sep;90(3 Pt 2):552-4.
575. Jones NS, Strobl A, Holland I. A study of the CT findings in 100 patients with rhinosinusitis and 100 controls. Clinical otolaryngology and allied sciences. 1997 Feb;22(1):47-51.
576. Willner A, Choi SS, Vezina LG, Lazar RH. Intranasal anatomic variations in pediatric sinusitis. American journal of rhinology. 1997 Sep-Oct;11(5):355-60.
577. Yasan H, Dogru H, Baykal B, Douner F, Tuz M. What is the relationship between chronic sinus disease and isolated nasal septal deviation? Otolaryngology - Head & Neck Surgery. 2005;133(2): 190-3.
578. Calhoun KH, Waggenspack GA, Simpson CB, Hokanson JA, Bailey BJ. CT evaluation of the paranasal sinuses in symptomatic and a s ymptoma t i c popul a t ions. Otolaryngology—head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 1991 Apr;104(4):480-3.
579. Kayalioglu G, Oyar O, Govsa F. Nasal cavity and paranasal sinus bony variations: a computed tomographic study. Rhinology. 2000 Sep;38(3):108-13.
580. Perez P, Sabate J, Carmona A, Catalina-Herrera CJ, Jimenez-Castellanos J. Anatomical variations in the human paranasal sinus region studied by CT. J Anat. 2000 Aug;197 (Pt 2):221-7.
581. Hoskison E, Daniel M, Rowson JE, Jones NS. Evidence of an increase in the incidence of odontogenic sinusitis over the last decade in the UK. J Laryngol Otol. 2012 Jan;126(1):43-6.
582. Cohen M, Kofonow J, Nayak JV, Palmer JN, Chiu AG, Leid JG, et al. Biofilms in chronic rhinosinusitis: a review. American journal of rhinology & allergy. 2009 May-Jun;23(3):255-60.
583. Genoway KA, Philpott CM, Javer AR. Pathogen yield and antimicrobial resistance patterns of chronic rhinosinusitis patients presenting to a tertiary rhinology centre. Journal of otolaryngology - head & neck surgery= Le Journal d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale. 2011 Jun 1;40(3):232-7.
584. Bhattacharyya N, Kepnes LJ. Assessment of trends in antimicrobial resistance in chronic rhinosinusitis. The Annals of otology, rhinology, and laryngology. 2008 Jun;117(6):448-52.
585. Bachert C, Zhang N, Holtappels G, De Lobel L, van Cauwenberge P, Liu S, et al. Presence of IL-5 protein and IgE antibodies to staphylococcal enterotoxins in nasal polyps is associated with comorbid asthma. The Journal of allergy and clinical immunology. 2010 Nov;126(5):962-8, 8 e1-6.
586. Kim J, Hanley JA. The role of woodstoves in the etiology of nasal polyposis. Archives of otolaryngology—head & neck surgery. 2002 Jun;128(6):682-6.
587. Raynal M, Peynegre R, Beautru R, Coste A. [Sinus mucoceles and surgery in iatrogenic diseases]. Ann Otolaryngol Chir Cervicofac. 1999 May;116(2):85-91.
588. Gutman M, Houser S. Iatrogenic maxillary sinus recirculation and beyond. Ear, nose, & throat journal. 2003 Jan;82(1):61-3.
589. Morinaka S, Ichimiya M, Nakamura H. Detection of Helicobacter pylori in nasal and maxillary sinus specimens from patients with chronic sinusitis. The Laryngoscope. 2003 Sep;113(9):1557-63.
590. Ozdek A, Cirak MY, Samim E, Bayiz U, Safak MA, Turet S. A possible role of Helicobacter pylori in chronic rhinosinusitis: A preliminary report. The Laryngoscope. 2003;113(4):679-82.
591. Telmesani LM, Al-Shawarby M. Osteitis in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a comparative study between primary and recurrent cases. 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 Surgery. 2010 May;267(5):721-4.
592. Ponikau JU, Sherris DA, Kern EB, Homburger HA, Frigas E, Gaffey TA, et al. The diagnosis and incidence of allergic fungal sinusitis. Mayo Clinic proceedings Mayo Clinic. 1999 Sep;74(9):877-84.
593. Sasama J, Sherris DA, Shin SH, Kephart GM, Kern EB, Ponikau JU. New paradigm for the roles of fungi and eosinophils in chronic rhinosinusitis. Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery. 2005 Feb;13(1):2-8.
594. Van Crombruggen K, Zhang N, Gevaert P, Tomassen P, Bachert C. Pathogenesis of chronic rhinosinusitis: Inflammation. The Journal of allergy and clinical immunology. 2011.
595. Roca-Ferrer J, Garcia-Garcia FJ, Pereda J, Perez-Gonzalez M, Pujols L, Alobid I, et al. Reduced expression of COXs and production of prostaglandin E(2) in patients with nasal polyps with or without aspirin-intolerant asthma. The Journal of allergy and clinical immunology. 2011 Jul;128(1):66-72 e1.
596. Bachert C, Zhang N, Patou J, van Zele T, Gevaert P. Role of staphylococcal superantigens in upper airway disease. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2008 Feb;8(1):34-8.

597. Tieu DD, Kern RC, Schleimer RP. Alterations in epithelial barrier function and host defense responses in chronic rhinosinusitis. The Journal of allergy and clinical immunology. 2009 Jul;124(1):37-42.

598. Peters AT, Kato A, Zhang N, Conley DB, Suh L, Tancowny B, et al. Evidence for altered activity of the IL-6 pathway in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. The Journal of allergy and clinical immunology. 2010 Feb;125(2):397-403 e10.

599. Holland SM, DeLeo FR, Elloumi HZ, Hsu AP, Uzel G, Brodsky N, et al. STAT3 mutations in the hyper-IgE syndrome. The New England journal of medicine. 2007 Oct 18;357(16):1608-19.

600. Kato A, Peters A, Suh L, Carter R, Harris KE, Chandra R, et al. Evidence of a role for B cell-activating factor of the TNF family in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. The Journal of allergy and clinical immunology. 2008 Jun;121(6):1385-92, 92 e1-2.

601. Hammad H, Lambrecht BN. Dendritic cells and airway epithelial cells at the interface between innate and adaptive immune responses. Allergy. 2011 May;66(5):579-87.

602. Patadia M, Dixon J, Conley D, Chandra R, Peters A, Suh LA, et al. Evaluation of the presence of B-cell attractant chemokines in chronic rhinosinusitis. American journal of rhinology & allergy. 2009 Sep 28.

603. Foreman A, Holtappels G, Psaltis AJ, Jervis-Bardy J, Field J, Wormald PJ, et al. Adaptive immune responses in Staphylococcus aureus biofilm-associated chronic rhinosinusitis. Allergy. 2011 Aug 11;66(11):1449-56.

604. Ohlrich EJ, Cullinan MP, Seymour GJ. The immunopathogenesis of periodontal disease. Aust Dent J. 2009 Sep;54 Suppl 1:S2-10.

605. Perez-Novo CA, Waeytens A, Claeys C, Cauwenberge PV, Bachert C. Staphylococcus aureus enterotoxin B regulates prostaglandin E2 synthesis, growth, and migration in nasal tissue fibroblasts. J Infect Dis. 2008 Apr 1;197(7):1036-43.

606. Okano M, Fujikura T, Haruna T, Kariya S, Makihara S, Higaki T, et al. Prostaglandin E2 suppresses staphylococcal enterotoxin-induced eosinophilia-associated cellular responses dominantly through an E-prostanoid 2-mediated pathway in nasal polyps. The Journal of allergy and clinical immunology. 2009;123(4):868-71.

607. Corriveau MN, Zhang N, Holtappels G, Van Roy N, Bachert C. Detection of Staphylococcus aureus in nasal tissue with peptide nucleic acid-fluorescence in situ hybridization. American journal of rhinology & allergy. 2009 Sep-Oct;23(5):461-5.

608. Sachse F, Becker K, von Eiff C, Metze D, Rudack C. Staphylococcus aureus invades the epithelium in nasal polyposis and induces IL-6 in nasal epithelial cells in vitro. Allergy. 2010 Nov;65(11):1430-7.

609. Krysko O, Holtappels G, Zhang N, Kubica M, Deswarte K, Derycke L, et al. Alternatively activated macrophages and impaired phagocytosis of S. aureus in chronic rhinosinusitis. Allergy. 2011 Mar;66(3):396-403.

610. Poposki JA, Uzzaman A, Nagarkar DR, Chustz RT, Peters AT, Suh LA, et al. Increased expression of the chemokine CCL23 in eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps. The Journal of allergy and clinical immunology. 2011 Jul;128(1):73-81 e4.

611. Ooi EH, Psaltis AJ, Witterick IJ, Wormald PJ. Innate immunity. Otolaryngologic clinics of North America. 2010 Jun;43(3):473-87, vii.

612. Cimmino M, Cavaliere M, Nardone M, Plantulli A, Orefice A, Esposito V, et al. Clinical characteristics and genotype analysis of patients with cystic fibrosis and nasal polyposis. Clinical otolaryngology and allied sciences. 2003 Apr;28(2):125-32.

613. Hull J, Thomson AH. Contribution of genetic factors other than CFTR to disease severity in cystic fibrosis. Thorax. 1998 Dec;53(12):1018-21.

614. Tewfik MA, Bosse Y, Al-Shemari H, Desrosiers M. Genetics of chronic rhinosinusitis: a primer. Journal of otolaryngology - head & neck surgery = Le Journal d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale. 2010 Feb 1;39(1):62-8.

615. Meyers DA. Genet ics of asthma and allergy: what have we learned? The Journal of allergy and clinical immunology. 2010 Sep;126(3):439-46; quiz 47-8.

616. Vercelli D. Genetics, epigenetics, and the environment: switching, buffering, releasing. The Journal of allergy and clinical immunology. 2004 Mar;113(3):381-6; quiz 7.

617. Vuillermin PJ, Ponsonby AL, Saffery R, Tang ML, Ellis JA, Sly P, et al. Microbial exposure, interferon gamma gene demethylation in naive T-cells, and the risk of allergic disease. Allergy. 2009 Mar;64(3):348-53.

618. Martino DJ, Prescott SL. Silent mysteries: epigenetic paradigms could hold the key to conquering the epidemic of allergy and immune disease. Allergy. 2010 Jan;65(1):7-15.

619. Ho SM. Environmental epigenetics of asthma: an update. The Journal of allergy and clinical immunology. 2010 Sep;126(3):453-65.

620. Van Zele T, Claeys S, Gevaert P, Van Maele G, Holtappels G, Van Cauwenberge P, et al. Differentiation of chronic sinus diseases by measurement of inflammatory mediators. Allergy. 2006 Nov;61(11):1280-9.

621. Bachert C, Claeys SE, Tomassen P, van Zele T, Zhang N. Rhinosinusitis and asthma: a link for asthma severity. Current allergy and asthma reports. 2010 May;10(3):194-201.

622. Van Bruaene N, Bacher t C. Tissue remodeling in chronic rhinosinusitis. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2011 Feb;11(1):8-11.

623. Ba L, Zhang N, Meng J, Zhang J, Lin P, Zhou P, et al. The association between bacterial colonization and inflammatory pattern in Chinese chronic rhinosinusitis patients with nasal polymps. Allergy. 2011.

624. Littman DR, Pamer EG. Role of the commensal microbiota in normal and pathogenic host immune responses. Cell Host Microbe. 2011 Oct 4;10(4):311-23.

625. Leung R, Conley D, Kern R, Chandra R. OMC Obstruction is Not Associated with Adjacent Sinus Disease in Chronic Rhinosinusitis with Polyps. AJRA. 2011: In Press.

626. Payne SC, Borish L, Steinke JW. Genetics and phenotyping in chronic sinusitis. The Journal of allergy and clinical immunology. 2011 Jun 23.

627. Payne SC, Early SB, Huyett P, Han JK, Borish L, Steinke JW. Evidence for distinct histological profile of nasal polyps: with and without eosinophilia. The Laryngoscope. 2011;121(10):2262-7.

628. Bachert C, Van Bruaene N, Toskala E, Zhang N, Olze H, Scadding G, et al. Important research questions in allergy and related diseases: 3-chronic rhinosinusitis and nasal polyposis – a GALEN study. Allergy. 2009 Apr;64(4):520-33.

629. Feazel LM, Frank DN, Ramakrishnan V. Update on bacterial detection methods in chronic rhinosinusitis: implications for clinicians and research scientists. International forum of allergy & rhinology. 2011:1-9.

630. Hilty M, Burke C, Pedro H, Cardenas P, Bush A, Bossley C, et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways. PLoS One. 2010;5(1):e8578.

631. Cho KS, Kim CS, Lee HS, Seo SK, Park HY, Roh HJ. Role of interferon-gamma-producing t cells in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis with nasal polyps associated with staphylococcal superantigen. Journal of otolaryngology - head & neck surgery = Le Journal d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale. 2010 Oct;39(5):600-5.

632. Lemon KP, Klepac-Ceraj V, Schiffer HK, Brodie EL, Lynch SV, Kolter R. Comparative analyses of the bacterial microbiota of the human nostril and oropharynx. MBio. 2010;1(3).

633. Frank DN, Feazel LM, Bessesen MT, Price CS, Janoff EN, Pace NR. The human nasal microbiota and Staphylococcus aureus carriage. PLoS One. 2010;5(5):e10598.

634. Abou-Hamad W, Matar N, Elias M, Nasr M, Sarkis-Karam D, Hokayem N, et al. Bacterial flora in normal adult maxillary sinuses. American journal of rhinology & allergy. 2009 May-Jun;23(3):261-3.

635. Benninger M, Brook I, Bernstein JM, Casey JR, Roos K, Marple B, et al. Bacterial interference in upper respiratory tract infections: a systematic review. American journal of rhinology & allergy. 2011 Mar-Apr;25(2):82-8.

636. Herbst T, Sichelstiel A, Schar C, Yadava K, Burki K, Cahenzli J, et al. Dysregulation of allergic airway inflammation in the absence of microbial colonization. American journal of respi ratory and critical care medicine. 2011 Jul 15;184(2):198-205.

637. Belkaid Y, Tarbell K. Regulatory T cells in the control of host-microorganism interactions (*). Annu Rev Immunol. 2009;27:551-89.

638. Cernadas M. It Takes a Microbiome: Commensals, Immune Regulation, and Allergy. American journal of respiratory and critical care medicine. 2011;184:149-58.

639. Araujo E, Palombini BC, Cantarelli V, Pereira A, Mariante A. Microbiology of middle meatus in chronic rhinosinusitis. American journal of rhinology. 2003 Jan-Feb;17(1):9-15.

640. Doyle PW, Woodham JD. Evaluation of the microbiology of chronic ethmoid sinusitis. J Clin Microbiol. 1991 Nov;29(11):2396-400.

641. Hoyt WH. Bacterial patterns found in surgery patients wtih chronic sinusitis. J Am Osteopath Assoc. 1992;92(205).

642. Hsu J, Lanza DC, Kennedy DW. Antimicrobial resistance in bacterial chronic sinusitis. American journal of rhinology. 1998 Jul-Aug;12(4):243-8.

643. Jiang RS, Lin JF, Hsu CY. Correlations between bacteriology of the middle meatus and ethmoid sinus in chronic sinusitis. J Laryngol Otol. 2002;116:443-6.

644. Kim HJ, Lee K, Yoo JB, Song JW, Yoon JH. Bacteriological findings and antimicrobial susceptibility in chronic sinusitis with nasal polyp. Acta Otolaryngol. 2006 May;126(5):489-97.

645. Finegold SM, Flynn MJ, Rose FV, Jousimies-Somer H, Jakielaszek C, McTeague M, et al. Bacteriologic findings associated with chronic bacterial maxillary sinusitis in adults. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2002 Aug 15;35(4):428-33.

646. Brook I. Microbiology of sinusitis. Proceedings of the American Thoracic Society. 2011 Mar;8(1):90-100.

647. Mantovani K, Bisanha AA, Demarco RC, Tamashiro E, Martinez R, Anselmo-Lima WT. Maxillary sinuses microbiology from patients with chronic rhinosinusitis. Brazilian journal of otorhinolaryngology. 2010 Sep-Oct;76(5):548-51.

648. Niederfuhr A, Kirsche H, Deutschle T, Poppert S, Riechelmann H, Wellinghausen N. Staphylococcus aureus in nasal lavage and biopsy of patients with chronic rhinosinusitis. Allergy. 2008 Oct;63(10):1359-67.

649. Niederfuhr A, Kirsche H, Riechelmann H, Wellinghausen N. The bacteriology of chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. Archives of otolaryngology—head & neck surgery. 2009 Feb; 135(2):131-6.

650. Bhattacharyya N. Bacterial infection in chronic rhinosinusitis: A controlled paired analysis. American journal of rhinology. 2005;19(6): 544-8.

651. Bhattacharyya N, Gopal HV, Lee KH. Bacterial Infection after Endoscopic Sinus Surgery: A Controlled Prospective Study. The Laryngoscope. 2004;114(4):765-7.

652. Shiomori T, Yoshida S, Miyamoto H, Makishima K. Relationship of nasal carriage of Staphylococcus aureus to pathogenesis of perennial allergic rhinitis. The Journal of allergy and clinical immunology. 2000 Mar;105(3):449-54.

653. Clement S, Vaudaux P, Francois P, Schrenzel J, Huggler E, Kampf S, et al. Evidence of an intracellular reservoir in the nasal mucosa of patients with recur rent Staphylococcus aureus rhinosinusitis. Journal of Infectious Diseases. 2005;192(6): 1023-8.

654. Plouin-Gaudon I, Clement S, Huggler E, Chaponnier C, Francois P, Lew D, et al. Intracellular residency is frequently associated with recurrent Staphylococcus aureus rhinosinusitis. Rhinology. 2006;44:249-54.

655. Stephenson MF, Mfuna L, Dowd SE, Wolcott RD, Barbeau J, Poisson M, et al. Molecular characterization of the polymicrobial flora in chronic rhinosinusitis. Journal of otolaryngology - head & neck surgery = Le Journal d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale. 2010 Apr;39(2):182-7.

656. Proctor LM. The human microbiome project in 2011 and beyond. Cell Host Microbe. 2011 Oct 4;10(4):287-91.

657. Costello EK, Lauber CL, Hamady M, Fierer N, Gordon JI, Knight R. Bacterial community variation in human body habitats across space and time. Science (New York, NY). 2009 Dec 18;326(5960):1694-7.

658. Robinson CJ, Bohannan BJ, Young VB. From structure to function: the ecology of host-associated microbial communities. Microbiol Mol Biol Rev. 2010 Sep;74(3):453-76.

659. Qiao F, Xie Y, Yin WJ, Kang MJ, Guo XJ, Chen HJ. Nasal colonization by opportunistic pathogens among health care workers: a survey. Chin J Nosocomiol. 2008;18:1371-3.

660. Larson DA, Han JK. Microbiology of sinusitis: does allergy or endoscopic sinus surgery affect the microbiologic flora? Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery. 2011 Jun;19(3):199-203.

661. Van Zele T, Gevaer t P, Watelet JB, Claeys G, Holtappels G, Claeys C, et al. Staphylococcus aureus colonization and IgE antibody formation to enterotoxins is increased in nasal polyposis. The Journal of allergy and clinical immunology. 2004 Oct;114(4):981-3.

662. Bernstein J, Ballow M, Schlievert PM. A Superantigen hypothesis for the pathogenesis of chronic hyperplastic sinusitis with massive nasal polyposis. Am J Rhinol. 2003;17:321-6.

663. Conley DB, Tripathi A, Seiberling KA, Schleimer RP, Suh LA, Harris K, et al. Superantigens and chronic rhinosinusitis: skewing of T-cell receptor V betadistributions in polyp-derived CD4+ and CD8+ T cells. American journal of rhinology. 2006 Sep-Oct;20(5):534-9.

664. Conley DB, Tripathi A, Seiberling KA, Suh LA, Harris KE, Paniagua MC, et al. Superantigens and chronic rhinosinusitis II: analysis of T-cell receptor V beta domains in nasal polyps. American journal of rhinology. 2006 Jul-Aug;20(4):451-5.

665. Tripathi A, Conley DB, Grammer LC, Ditto AM, Lowery MM, Seiberling KA, et al. Immunoglobulin E to staphylococcal and streptococcal toxins in patients with chronic sinusitis/nasal polyposis. The Laryngoscope. 2004;114(10 I):1822-6.

666. Wang M, Shi P, Yue Z, Chen B, Zhang H, Zhang D, et al. Superantigens and the expression of T-cell receptor repertoire in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Acta Otolaryngol. 2008 Aug; 128(8):901-8.

667. Seiberling KA, Conley DB, Tripathi A, Grammer LC, Shuh L, Haines IG, et al. Superantigens and chronic rhinosinusitis: Detection of staphylococcal exotoxins in nasal polyps. The Laryngoscope. 2005;115(9):1580-5.

668. Patou J, Gevaert P, Van Zele T, Holtappels G, van Cauwenberge P, Bachert C. Staphylococcus aureus enterotoxin B, protein A, and lipoteichoic acid stimulations in nasal polyps. The Journal of allergy and clinical immunology. 2008 Jan;121(1):110-5.

669. Perez Novo CA, Jedrzejczak-Czechowicz M, Lewandowska-Polak A, Claeys C, Holtappels G, Van Cauwenberge P, et al. T cell inflammatory response, Foxp3 and TNFRS18-L regulation of peripheral blood mononuclear cells from patients with nasal polyps-asthma after staphylococcal superantigen stimulation. Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology. 2010 Sep;40(9):1323-32.

670. Langier S, Landsberg R, Sade K, Kivity S. Anti-IL-5 immunomodulates the effect of Staphylococcus aureus enterotoxin on T cell response in nasal polyps. Rhinology. 2011;49(5):570-6.

671. Huvenne W, Callebaut I, Reekmans K, Hens G, Bobic S, Jorissen M, et al. Staphylococcus aureus enterotoxin B augments granulocyte migration and survival via airway epithelial cell activation. Allergy. 2010 Aug;65(8):1013-20.

672. Wang JH, Kwon HJ, Jang YJ. Staphylococcus aureus increases cytokine and matrix metalloproteinase expression in nasal mucosae of patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyps. American journal of rhinology & allergy. 2010 Nov-Dec;24(6):422-7.

673. Wang M, Shi P, Chen B, Shi G, Li H, Wang H. Superantigen-Induced Glucocorticoid Insensitivity in the Recurrence of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. Otolaryngology—head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2011 Jul 4.

674. Van Zele T, Vaneechoutte M, Holtappels G, Gevaert P, van Cauwenberge P, Bachert C. Detection of enterotoxin DNA in Staphylococcus aureus strains obtained from the middle meatus in controls and nasal polyp patients. American journal of rhinology. 2008 May-Jun;22(3):223-7.

675. Falkow S. Molecular Koch's postulates applied to bacterial pathogenicity—a personal recollection 15 years later. Nat Rev Microbiol. 2004 Jan;2(1):67-72.

676. Inglis TJ. Principia aetiologica: taking causality beyond Koch's postulates. J Med Microbiol. 2007 Nov;56(Pt 11):1419-22.

677. Suh JD, Cohen NA, Palmer JN. Biofilms in chronic rhinosinusitis. Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery. 2010 Feb;18(1):27-31.

678. Suh JD, Ramakrishnan V, Palmer JN. Biofilms. Otolaryngologic clinics of North America. 2010 Jun;43(3):521-30, viii.

679. Lewis K. Persister cells, dormancy and infectious disease. Nat Rev Microbiol. 2007 Jan;5(1):48-56.

680. Palmer JN. Bacterial biofilms: Do they play a role in chronic sinusitis? Otolaryngologic clinics of North America. [Review]. 2005;38(6):1193-201.

681. Perloff JR, Palmer JN. Evidence of bacterial biofilms on frontal recess stents in patients with chronic rhinosinusitis. Amer i c an journa l of rhinology. 2004;18(6):377-80.
682. Ferguson BJ, Stolz DB. Demonstration of biofilm in human bacterial chronic rhinosinusitis. American journal of rhinology. 2005 Sep-Oct;19(5):452-7.
683. Ramadan HH, Sanclement JA, Thomas JG. Chronic rhinosinusitis and biofilms. Otolaryngology - Head & Neck Surgery. [Review]. 2005;132(3):414-7.
684. Sanderson AR, Leid JG, Hunsaker D. Bacterial biofilms on the sinus mucosa of human subjects with chronic rhinosinusitis. The Lar yngoscope. 2006;116(7):1121-6.
685. Sanclement JA, Webster P, Thomas J, Ramadan HH. Bacterial biofilms in surgical specimens of patients with chronic rhinosinusitis. The Laryngoscope. 2005;115(4):578-82.
686. Psaltis AJ, Weitzel EK, Ha KR, Wormald PJ. The effect of bacterial biofilms on postsinus surgical outcomes. American journal of rhinology. 2008 Jan-Feb;22(1):1-6.
687. Prince AA, Steiger JD, Khalid AN, Dogrhamji L, Reger C, Eau Claire S, et al. Prevalence of biofilm-forming bacteria in chronic rhinosinusitis. American journal of rhinology. 2008 May-Jun;22(3):239-45.
688. Mladina R, Poje G, Vukovic K, Ristic M, Music S. Biofilm in nasal polyps. Rhinology. 2008 Dec;46(4):302-7.
689. Foreman A, Psaltis AJ, Tan LW, Wormald PJ. Characterization of bacterial and fungal biofilms in chronic rhinosinusitis. American journal of rhinology & allergy. 2009 Nov-Dec;23(6):556-61.
690. Zernotti ME, Angel Villegas N, Roques Revol M, Baena-Cagnani CE, Arce Miranda JE, Paredes ME, et al. Evidence of bacterial biofilms in nasal polyposis. J Investig Allergol Clin Immunol. 2010;20(5):380-5.
691. Bendouah Z, 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 Surgery. 2006;134(6):991-6.
692. Foreman A, Wormald PJ. Different biofilms, different disease? A clinical outcomes study. The Laryngoscope. 2010 Aug;120(8):1701-6.
693. Singhal D, Foreman A, Bardy JJ, Wormald PJ. Staphylococcus aureus biofilms: Nemesis of endoscopic sinus surgery. The Laryngoscope. 2011 Jul;121(7):1578-83.
694. Hekiert AM, Kofonow JM, Doghramji L, Kennedy DW, Chiu AG, Palmer JN, et al. Biofilms correlate with TH1 inflammation in the sinonasal tissue of patients with chronic rhinosinusitis. Otolaryngology - Head and Neck Surgery. 2009;141:448-53.
695. Wood AJ, Fraser J, Swift S, Amirapu S, Douglas R. Are biofilms associated with an inflammatory response in chronic rhinosinusitis? International forum of allergy & rhinology. 2011:1-5.
696. Foreman A, Jervis-Bardy J, Wormald PJ. Do Biofilms Contribute to the Initiation and Recalcitrance of Chronic Rhinosinusitis? The Laryngoscope. 2011(121):1085-91.
697. Ebbens F, Georgalas C, Fokkens W. Fungas as the cause of chronic rhinosinusitis: the case remains unproven. Otolaryngology - Head and Neck Surgery. 2009;17:43-9.
698. Ebbens FA, Georgalas C, Fokkens WJ. The mold conundrum in chronic hyperplastic sinusitis. Current allergy and asthma reports. 2009 Mar;9(2):114-20.
699. Braun H, Buzina W, Freudenschuss K, Beham A, Stammberger H. 'Eosinophilic fungal rhinosinusitis': a common disorder in Europe? The Laryngoscope. 2003 Feb;113(2):264-9.
700. Davis LJ, Kita H. Pathogenesis of chronic rhinosinusitis: role of airborne fungi and bacteria. Immunology and allergy clinics of North America. 2004 Feb;24(1):59-73.
701. Ponikau J, Sherris DA, Kephart GM, Kern EB, Congdon D, Adolphson CR, et al. Striking deposition of toxic eosinophil major basic protein in mucus: Implications from chronic rhinosinusitis. The Journal of allergy and clinical immunology. 2005;116(2):362-9.
702. Shin SH, Ponikau JU, Sherris DA, Congdon D, Frigas E, Homburger HA, et al. Chronic rhinosinusitis: An enhanced immune response to ubiquitous airborne fungi. Journal of Allergy & Clinical Immunology. 2004;114(6):1369-75.
703. Wei JL, Kita H, Sherris DA, Kern EB, Weaver A, Ponikau JU. The chemotactic behavior of eosinophils in patients with chronic rhinosinusitis. The Laryngoscope. 2003;113(2):303-6.
704. Inoue Y, Matsuwaki Y, Shin SH, Ponikau JU, Kita H. Nonpathogenic, environmental fungi induce activation and degranulation of human eosinophils. J Immunol. 2005 Oct 15;175(8):5439-47.
705. Romani L. Immunity to fungal infections. Nat Rev Immunol. 2011 Apr;11(4):275-88.
706. Douglas R, Bruhn M, Tan LW, Ooi E, Psaltis A, Wormald PJ. Response of peripheral blood lymphocytes to fungal extracts and staphylococcal superantigen B in chronic rhinosinusitis. The Laryngoscope. 2007 Mar;117(3):411-4.
707. Orlandi RR, Marple BF, Georgelas A, Durtschi D, Barr L. Immunologic response to fungus is not universally associated with rhinosinusitis. Otolaryngology—head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2009 Dec;141(6):750-6 e1-2.
708. Ponikau JU, Sherris DA, Kita H, Kern EB. Intranasal antifungal treatment in 51 patients with chronic rhinosinusitis. The Journal of allergy and clinical immunology. 2002 Dec;110(6):862-6.
709. Ponikau JU, Sherris DA, Weaver A, Kita H. Treatment of chronic rhinosinusitis with intranasal amphotericin B: a randomized, placebo-controlled, double-blind pilot trial. The Journal of allergy and clinical immunology. 2005 Jan;115(1):125-31.
710. 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. The Journal of allergy and clinical immunology. 2004 Jun;113(6):1122-8.

711. Liang KL, Su MC, Shiao JY, Tseng HC, Hsin CH, Lin JF, et al. Amphotericin B irrigation for the treatment of chronic rhinosinusitis without nasal polyps: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. American journal of rhinology. 2008 Jan-Feb;22(1):52-8.
712. Ebbens FA, Scadding GK, Badia L, Hellings PW, Jorissen M, Mullol J, et al. Amphotericin B nasal lavages: not a solution for patients with chronic rhinosinusitis. The Journal of allergy and clinical immunology. 2006 Nov;118(5):1149-56.
713. Ebbens FA, Georgalas C, Luiten S, van Drunen CM, Badia L, Scadding GK, et al. The effect of topical amphotericin B on inflammatory markers in patients with chronic rhinosinusitis: a multicenter randomized controlled study. The Laryngoscope. 2009 Feb;119(2):401-8.
714. Isaacs S, Fakhri S, Luong A, Citardi MJ. A meta-analysis of topical amphotericin B for the treatment of chronic rhinosinusitis. International forum of allergy & rhinology. 2011;1(4):250-4.
715. Orlandi RR, Marple BF. Fungus and chronic rhinosinusitis: weighing the evidence. Otolaryngology—head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2010 Nov;143(5):611-3.
716. Orlandi RR, Marple BF. The role of fungus in chronic rhinosinusitis. Otolaryngologic clinics of North America. 2010 Jun;43(3):531-7, viii.
717. Shin SH, Lee SH, Jeong HS, Kita H. The effect of nasal polyp epithelial cells on eosinophil activation. The Laryngoscope. 2003 Aug;113(8):1374-7.
718. Shin SH, Lee YH, Jeon CH. Protease-dependent activation of nasal polyp epithelial cells by airborne fungi leads to migration of eosinophils and neutrophils. Acta Otolaryngol. 2006 Dec;126(12):1286-94.
719. Ebbens FA, Fokkens WJ. The mold conundrum in chronic rhinosinusitis: where do we stand today? Current allergy and asthma reports. 2008 Apr;8(2):93-101.
720. Rudack C, Steinhoff M, Mooren F, Buddenkotte J, Becker K, von Eiff C, et al. PAR-2 activation regulates IL-8 and GRO-alpha synthesis by NF-kappaB, but not RANTES, IL-6, eotaxin or TARC expression in nasal epithelium. Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology. 2007 Jul;37(7):1009-22.
721. Bent JP, 3rd, Kuhn FA. Diagnosis of allergic fungal sinusitis. Otolaryngology—head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 1994 Nov; 111(5):580-8.
722. Ryan MW. Allergic fungal rhinosinusitis. Otolaryngologic clinics of North America. 2011 Jun;44(3):697-710, ix-x.
723. Hutcheson PS, Schubert MS, Slavin RG. Districtions between allergic fungal rhinosinusitis and chronic rhinosinusitis. American Journal of Rhinology and Allergy. 2010;24(6):405-8.
724. Luong A, Davis LS, Marple BF. Peripheral blood mononuclear cells from allergic fungal rhinosinusitis adults express a Th2 cytokine response to fungal antigens. American journal of rhinology & allergy. 2009 May-Jun;23(3):281-7.
725. 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. The Laryngoscope. 2004;114(7):1242-6.
726. Ahn CN, Wise SK, Lathers DM, Mulligan RM, Harvey RJ, Schlosser RJ. Local production of antigen-specific IgE in different anatomic subsites of allergic fungal rhinosinusitis patients. Otolaryngology—head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2009 Jul;141(1):97-103.
727. Carney AS, Tan LW, Adams D, Varelias A, Ooi EH, Wormald PJ. Th2 immunological inflammation in allergic fungal sinusitis, nonallergic eosinophilic fungal sinusitis, and chronic rhinosinusitis. American journal of rhinology. 2006;20(2):145-9.
728. Pant H, Kette FE, Smith WB, Macardle PJ, Wormald PJ. Eosinophilic mucus chronic rhinosinusitis: Clinical subgroups or a homogeneous pathogenic entity? The Laryngoscope. 2006;116(7):1241-7.
729. Pant H, Beroukas D, Kette FE, Smith WB, Wormald PJ, Macardle PJ. Nasal polyp cell populations and fungal-specific peripheral blood lymphocyte proliferation in allergic fungal sinusitis. American journal of rhinology & allergy. 2009 Sep-Oct;23(5):453-60.
730. Orlandi RR, Thibeault SL, Ferguson BJ. Microarray analysis of allergic fungal sinus it is and eosinophilic mucin rhinosinusitis. Otolaryngology—head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2007 May;136(5):707-13.
731. Pant H, Schembri MA, Wormald PJ, Macardle PJ. IgE-mediated fungal allergy in allergic fungal sinusitis. The Laryngoscope. 2009 Jun;119(6):1046-52.
732. Lee CG, Da Silva CA, Dela Cruz CS, Ahangari F, Ma B, Kang MJ, et al. Role of chitin and chitinase/chitinase-like proteins in inflammation, tissue remodeling, and injury. Annu Rev Physiol. 2011 Mar 17;73:479-501.
733. Reese TA, Liang HE, Tager AM, Luster AD, Van Rooijen N, Voehringer D, et al. Chitin induces accumulation in tissue of innate immune cells associated with allergy. Nature. 2007 May 3;447(7140):92-6.
734. Zhu Z, Zheng T, Homer RJ, Kim YK, Chen NY, Cohn L, et al. Acidic mammalian chitinase in asthmatic Th2 inflammation and IL-13 pathway activation. Science (New York, NY). 2004 Jun 11;304(5677):1678-82.
735. Ramanathan Jr M, Lee WK, Lane AP. Increased expression of acidic mammalian chitinase in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. American journal of rhinology. 2006;20(3):330-5.
736. Park SK, Cho HW, Heo KW, Hur DY, Lee HK. Role of acidic mammalian chitinase and chitotriosidase in nasal polyps. Otolaryngology—head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2009 Oct;141(4):462-6.
737. Park SK, Heo KW, Hur DY, Yang YI. Chitinolytic activity in nasal polyps. American journal of rhinology & allergy. 2011 Jan-Feb; 25(1):12-4.

738. Gu Z, Cao Z, Jin M. Expression and role of acidic mammalian chitinase and eotaxin-3 in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Journal of otolaryngology - head & neck surgery = Le Journal d'oto-rhinolaryngologie et de chirurgie cervicofaciale. 2011 Feb;40(1):64-9.

739. Lalaker A, Nk rumah L, Lee WK, Ramanathan M, Lane AP. Chitin stimulates expression of acidic mammalian chitinase and eotaxin-3 by human sinonasal epithelial cells in vitro. American journal of rhinology & allergy. 2009 Jan-Feb;23(1):8-14.

740. Tan BK, Zirkle W, Chandra RK, Lin D, Conley DB, Peters AT, et al. Atopic profile of patients failing medical therapy for chronic rhinosinusitis. International forum of allergy & rhinology. 2011;1(2):88-94.

741. Baroody FM, Mucha SM, Detineo M, Naclerio RM. Nasal challenge with allergen leads to maxillary sinus inflammation. The Journal of allergy and clinical immunology. 2008 May;121(5):1126-32 e7.

742. Naclerio RM, deTineo ML, Baroody FM. Ragweed allergic rhinitis and the paranasal sinuses. A computed tomographic s tudy. Archives of otolaryngology—head & neck surgery. 1997 Feb;123(2):193-6.

743. Liu F, Zhang J, Liu Y, Zhang N, Holtappels G, Lin P, et al. Inflammatory profiles in nasal mucosa of patients with persistent vs intermittent allergic rhinitis. Allergy. 2010 Sep;65(9):1149-57.

744. Keith PK, Conway M, Evans S, Wong DA, Jordana G, Pengelly D, et al. Nasal polyps: effects of seasonal allergen exposure. The Journal of allergy and clinical immunology. 1994 Mar;93(3):567-74.

745. Robinson S, Douglas R, Wormald P-J. The relationship between atopy and chronic rhinosinusitis. American journal of rhinology. 2006;20(6):625-8.

746. Pearlman AN, Chandra RK, Chang D, Conley DB, Tripathi-Peters A, Grammer LC, et al. Relationships between severity of chronic rhinosinusitis and nasal polyposis, asthma, and atopy. American journal of rhinology & allergy. 2009 Mar-Apr;23(2):145-8.

747. Zhang N, Holtappels G, Gevaert P, Patou J, Dhaliwal B, Gould H, et al. Mucosal tissue polyclonal IgE is functional in response to allergen and SEB. Allergy. 2011 Jan;66(1):141-8.

748. Kohlmeier JE, Woodland DL. Immunity to respiratory viruses. Annu Rev Immunol. 2009;27:61-82.

749. Gwaltney JM, Phillis CD, Miller RD, Riker DK. Computed tomographic study of the common cold. The New England journal of medicine. 1994;330(25-30.).

750. Wood AJ, Antoszewska H, Fraser J, Douglas RG. Is chronic rhinosinusitis caused by persistent respiratory virus infection? International forum of allergy & rhinology. 2011;1(2):95-100.

751. Jang YJ, Kwon HJ, Park HW, Lee BJ. Detection of rhinovirus in turbinate epithelial cells of chronic sinusitis. American journal of rhinology. 2006 Nov-Dec;20(6):634-6.

752. Sigurs N. Epidemiologic and clinical evidence of a respiratory syncytial virusreactive airway disease link. American journal of respiratory and critical care medicine. 2001 Mar;163(3 Pt 2):S2-6.

753. Sly PD, Kusel M, Holt PG. Do early-life viral infections cause asthma? The Journal of allergy and clinical immunology. 2010;125(6):1202-5.

754. Sykes A, Johnston SL. Etiology of asthma exacerbations. The Journal of allergy and clinical immunology. 2008 Oct;122(4):685-8.

755. Rosenthal LA, Avila PC, Heymann PW, Martin RJ, Miller EK, Papadopoulos NG, et al. Viral respiratory tract infections and asthma: the course ahead. The Journal of allergy and clinical immunology. 2010 Jun;125(6):1212-7.

756. Holt PG, Strickland DH. Interactions between innate and adaptive immunity in asthma pathogenesis: New perspectives from studies on acute exacerbations. 125. 2010:963-72.

757. Jackson DJ, Johnston SL. The role of viruses in acute exacerbations of asthma. The Journal of allergy and clinical immunology. 2010 Jun;125(6):1178-87; quiz 88-9.

758. Yamin M, Holbrook EH, Gray ST, Harold R, Busaba N, Sridhar A, et al. Cigarette smoke combined with Toll-like receptor 3 signaling triggers exaggerated epithelial regulated upon activation, normal T-cell expressed and secreted/CCL5 expression in chronic rhinosinusitis. The Journal of allergy and clinical immunology. 2008 Dec;122(6): 1145-53 e3.

759. 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.

760. Lieu JE, Feinstein AR. Confirmations and surprises in the association of tobacco use with sinusitis. Archives of otolaryngology—head & neck surgery. 2000 Aug;126(8):940-6.

761. Houser SM, Keen KJ. The role of allergy and smoking in chronic rhinosinusitis and polyposis. The Laryngoscope. 2008 Sep;118(9):1521-7.

762. Kennedy DW. Prognostic factors, outcomes and staging in ethmoid sinus surgery. The Laryngoscope. 1992 Dec;102(12 Pt 2 Suppl 57):1-18.

763. Krzeski A, Galewicz A, Chmielewski R, Kisiel M. Influence of cigarette smoking on endoscopic sinus surgery long-term outcomes. Rhinology. 2011;49:1-6.

764. Cohen NA, Zhang S, Sharp DB, Tamashiro E, Chen B, Sorscher EJ, et al. Cigarette smoke condensate inhibits transepithelial chloride transport and ciliary beat frequency. The Laryngoscope. 2009 Nov;119(11):2269-74.

765. Goldstein-Daruech N, Cope EK, Zhao KQ, Vukovic K, Kofonow JM, Doghramji L, et al. Tobacco smoke mediated induction of sinonasal microbial biofilms. PLoS One. 2011;6(1):e15700.

766. Misso NL, Thompson PJ. Oxidative stress and antioxidant deficiencies in asthma: potential modification by diet. Redox Rep. 2005;10(5):247-55.

767. Comhair SA, Bhathena PR, Farver C, Thunnissen FB, Erzurum SC. Extracellular glutathione peroxidase induction in asthmatic lungs: evidence for redox regulation of expression in human airway epithelial cells. FASEB J. 2001 Jan;15(1):70-8.

768. Xiao C, Puddicombe SM, Field S, Haywood J, Broughton-Head V, Puxeddu I, et al. Defective epithelial barrier function in asthma. The Journal of allergy and clinical immunology. 2011 Jul 11.

769. Huvenne W, Perez-Novo CA, Derycke L, De Ruyck N, Krysko O, Maes T, et al. Different regulation of cigarette smoke induced inflammation in upper versus lower airways. Respir Res. 2010;11:100.

770. Rudmik L, Mace JC, Smith TL. Smoking and Endoscopic Sinus Surgery: Does smoking volume contribute to clinical outcome? International forum of allergy & rhinology. 2011 May;1(2):145-52.

771. Chandra RK, Lin D, Tan B, Tudor RS, Conley DB, Peters AT, et al. Chronic rhinosinusitis in the set t ing of other chronic inflammatory diseases. Am J Otolaryngol. 2011 Sep 9;32(5):388-91.

772. Johansson ME, Larsson JM, Hansson GC. The two mucus layers of colon are organized by the MUC2 mucin, whereas the outer layer is a legislator of hostmicrobial interactions. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 Mar 15;108 Suppl 1:4659-65.

773. Antunes MB, Gudis DA, Cohen NA. Epithelium, cilia, and mucus: their importance in chronic rhinosinusitis. Immunology and allergy clinics of North America. 2009 Nov;29(4):631-43.

774. Cutting GR. Modifier genetics: cystic fibrosis. Annu Rev Genomics Hum Genet. 2005;6:237-60.

775. Chen B, Antunes MB, Claire SE, Palmer JN, Chiu AG, Kennedy DW, et al. Reversal of chronic rhinosinusitis-associated sinonasal ciliary dysfunction. American journal of rhinology. 2007 May-Jun;21(3):346-53.

776. Saito D, Innes A, Pletcher S. Rheologic properties of sinonasal mucus in patients with chronic sinusitis. American journal of rhinology & allergy. 2010;24(1):1-5.

777. Virgin F, Zhang S, Schuster D, Azbell C, Fortenberry J, Sorscher EJ, et al. The bioflavonoid compound, sinupret, stimulates transepithelial chloride transport in vitro and in vivo. The Laryngoscope. 2010 May;120(5):1051-6.

778. Azbell C, Zhang S, Skinner D, Fortenberry J, Sorscher EJ, Woodworth BA. Hesperidin stimulates cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-mediated chloride secretion and ciliary beat frequency in sinonasal epithelium. Otolaryngology—head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2010 Sep;143(3):397-404.

779. Zhang S, Smith N, Schuster D, Azbell C, Sorscher EJ, Rowe SM, et al. Quercertin increases cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-mediated chloride transport and ciliary beat frequency: Therapeutic implications for chronic rhinosinusitis. American Journal of Rhinology and Allergy. 2011;25(5):307-12.

780. Zuckerman JD, Lee WY, DelGaudio JM, Moore CE, Nava P, Nusrat A, et al. Pathophysiology of nasal polyposis: the role of desmosomal junctions. American journal of rhinology. 2008 Nov-Dec;22(6):589-97.

781. Rogers G, Beste, K.E. H, Parkos CA, Nusrat A, DelGaudio JM, et al. Epithelial tight junction alterations in nasal polyposis. International forum of allergy & rhinology. 2011;1(1):50-4.

782. Richer SL, Truong-Tran AQ, Conley DB, Carter R, Vermylen D, Grammer LC, et al. Epithelial genes in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. American journal of rhinology. 2008 May-Jun;22(3):228-34.

783. Descargues P, Deraison C, Bonnart C, Kreft M, Kishibe M, Ishida-Yamamoto A, et al. Spink5-deficient mice mimic Netherton syndrome through degradation of desmoglein 1 by epidermal protease hyperactivity. Nat Genet. 2005 Jan;37(1):56-65.

784. Dejima K, Randell SH, Stutts MJ, Senior BA, Boucher RC. Potential role of abnormal ion transport in the pathogenesis of chronic sinusitis. Archives of otolaryngology—head & neck surgery. 2006 Dec;132(12):1352-62.

785. Bernstein JM, Yankaskas JR. Increased ion transport in cultured nasal polyp epithelial cells. Archives of otolaryngology—head & neck surgery. 1994 Sep;120(9):993-6.

786. Bernstein JM, Gor fien J, Noble B, Yankaskas JR. Nasal polyposis: immunohistochemistry and bioelectrical findings (a hypothesis for the development of nasal polyps). The Journal of allergy and clinical immunology. 1997 Feb;99(2):165-75.

787. Schleimer RP, Kato A, Kern R, Kuperman D, Avila PC. Epithelium: at the interface of innate and adaptive immune responses. The Journal of allergy and clinical immunology. 2007 Dec;120(6):1279-84.

788. Schleimer RP, Lane AP, Kim J. Innate and acquired immunity and epithelial cell function in chronic rhinosinusitis. Clin Allergy Immunol. 2007;20:51-78.

789. Sha Q, Truong-Tran AQ, Plitt JR, Beck LA, Schleimer RP. Activation of airway epithelial cells by toll-like receptor agonists. Am J Respir Cell Mol Biol. 2004 Sep;31(3):358-64.

790. Lane AP, Truong-Tran QA, Myers A, Bickel C, Schleimer RP. Serum amyloid A, properdin, complement 3, and toll-like receptors are expressed locally in human sinonasal tissue. American journal of rhinology. 2006;20(1):117-23.

791. Lane AP, Truong-Tran QA, Schleimer RP. Altered expression of genes associated with innate immunity and inflammation in recalcitrant rhinosinusitis with polyps. American journal of rhinology. 2006;20(2):138-44.

792. Bianchi ME, Manfredi AA. Immunology. Dangers in and out. Science (New York, NY). 2009 Mar 27;323(5922):1683-4.

793. Iwasak i A, Medzhitov R. Toll-like receptor control of the adaptive immune responses. Nat Immunol. 2004 Oct;5(10):987-95.

794. Vroling AB, Fokkens WJ, van Drunen CM. How epithelial cells detect danger: aiding the immune response. Allergy. 2008 Sep;63(9):1110-23.

795. Kato A, Schleimer RP. Be yond inflammation: airway epithelial cells are at the interface of innate and adaptive immunity. Curr Opin Immunol. 2007 Dec;19(6):711-20.

796. Dong Z, Yang Z, Wang C. Expression of TLR2 and TLR4 messenger RNA in the epithelial cells of the nasal airway. American journal of rhinology. 2005 May-Jun;19(3):236-9.

797. Claeys S, Van Hoecke H, Holtappels G, Gevaert P, De Belder T, Verhasselt B, et al. Nasal polyps in patients with and without cystic fibrosis: A differentiation by innate markers and inflammatory mediators. Clinical & Experimental Allergy. 2005;35(4):467-72.
798. Ramanathan M, Jr., Lee WK, Dubin MG, Lin S, Spannhake EW, Lane AP. Sinonasal epithelial cell expression of toll-like receptor 9 is decreased in chronic rhinosinusitis with polyps. American journal of rhinology. 2007 Jan-Feb;21(1):110-6.
799. Bogefors J, Rydberg C, Uddman R, Fransson M, Mansson A, Benson M, et al. Nod1, Nod2 and Nalp3 receptors, new potential targets in treatment of allergic rhinitis? Allergy. 2010 Oct;65(10):1222-6.
800. Mansson A, Bogefors J, Cervin A, Uddman R, Cardell LO. NOD-like receptors in the human upper airways: a potential role in nasal polyposis. Allergy. 2011 May;66(5):621-8.
801. Ossovskaya VS, Bunnett NW. Protease-activated receptors: contribution to physiology and disease. Physiol Rev. 2004 Apr;84(2):579-621.
802. Hershenson MB. Proteases and Protease-activated receptors signalling: at the crossroads of acquired and innate immunity. Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology. 2007 Jul;37(7):963-6.
803. Rudack C, Sachse F, Albert N, Becker K, von Eiff C. Immunomodulation of nasal epithelial cells by Staphylococcus aureusderived serine proteases. J Immunol. 2009 Dec 1;183(11):7592-601.
804. Briot A, Deraison C, Lacroix M, Bonnart C, Robin A, Besson C, et al. Kallikrein 5 induces atopic dermatitis-like lesions through PAR2-mediated thymic stromal lymphopoietin expression in Netherton syndrome. J Exp Med. 2009 May 11;206(5):1135-47.
805. Avila PC, Schleimer RP. Airway Epithelium. In: Kay AB, Kaplan AP, Bousquet J, Holt PG, editors. Allergy and allergic diseases. 2nd ed. Chichester, West Sussex, UK ; Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2008.
806. Laudien M, Dressel S, Harder J, Glaser R. Differential expression pattern of antimicrobial peptides in nasal mucosa and secretion. Rhinology. 2011 Mar;49(1):107-11.
807. Kim ST, Cha HE, Kim DY, Han GC, Chung YS, Lee YJ, et al. Antimicrobial peptide LL-37 is upregulated in chronic nasal inflammatory disease. Acta Otolaryngol. 2003 Jan;123(1):81-5.
808. Lee HM, Kang HJ, Woo JS, Chae SW, Lee SH, Hwang SJ. Upregulation of surfactant protein A in chronic rhinosinusitis. The Laryngoscope. 2006 Feb;116(2):328-30.
809. Van Zele T, Coppieters F, Gevaert P, Holtappels G, Van Cauwenberge P, Bachert C. Local complement activation in nasal polyposis. The Laryngoscope. 2009 Sep;119(9):1753-8.
810. Schlosser RJ, Mulligan RM, Casey SE, Varela JC, Harvey RJ, Atkinson C. Alterations in gene expression of complement components in chronic rhinosinusitis. American journal of rhinology & allergy. 2010 Jan-Feb;24(1):21-5.
811. Lee JT, Jansen M, Yilma AN, Nguyen A, Desharnais R, Porter E. Antimicrobial lipids: novel innate defense molecules are elevated in sinus secretions of patients with chronic rhinosinusitis. American journal of rhinology & allergy. 2010 Mar-Apr;24(2):99-104.
812. Psaltis AJ, Bruhn MA, Ooi EH, Tan LW, Wormald PJ. Nasal mucosa expression of lactoferrin in patients with chronic rhinosinusitis. The Laryngoscope. 2007 Nov;117(11):2030-5.
813. Tieu DD, Peters AT, Carter RG, Suh L, Conley DB, Chandra R, et al. Evidence for diminished levels of epithelial psoriasin and calprotectin in chronic rhinosinusitis. The Journal of allergy and clinical immunology. 2010 Mar;125(3):667-75.
814. Meyer JE, Harder J, Sipos B, Maune S, Kloppel G, Bartels J, et al. Psoriasin (S100A7) is a principal antimicrobial peptide of the human tongue. Mucosal Immunol. 2008 May;1(3):239-43.
815. Seshadri S, Lin D, Kato A, Carter R, Suh L, Peters A, et al. Reduced Expression of Antimicrobial PLUNC Proteins in Nasal Polyp Tissue. The Journal of allergy and clinical immunology. 2009;125(2):AB61.
816. Ramanathan M, Jr., Lee WK, Spannhake EW, Lane AP. Th2 cytokines associated with chronic rhinosinusitis with polyps down-regulate the antimicrobial immune function of human sinonasal epithelial cells. American journal of rhinology. 2008 Mar-Apr;22(2):115-21.
817. Wolk K, Kunz S, Witte E, Friedrich M, Asadullah K, Sabat R. IL-22 increases the innate immunity of tissues. Immunity. 2004 Aug;21(2):241-54.
818. Wolk K, Witte E, Wallace E, Docke WD, Kunz S, Asadullah K, et al. IL-22 regulates the expression of genes responsible for antimicrobial defense, cellular differentiation, and mobility in keratinocytes: a potential role in psoriasis. Eur J Immunol. 2006 May;36(5):1309-23.
819. Pickert G, Neufert C, Leppkes M, Zheng Y, Wittkopf N, Warntjen M, et al. STAT3 links IL-22 signaling in intestinal epithelial cells to mucosal wound healing. J Exp Med. 2009 Jul 6;206(7):1465-72.
820. Aujla SJ, Chan YR, Zheng M, Fei M, Askew DJ, Pociask DA, et al. IL-22 mediates mucosal host defense against Gramnegative bacterial pneumonia. Nat Med. 2008 Mar;14(3):275-81.
821. Hulse K, Norton J, Harris K, Conley D, Chandra R, Kern R, et al. Epithelial STAT3 activation is associated with expression of the antimicrobial peptide S100A7. J Immunol 2010 184(14).
822. Aujla SJ, Kolls JK. IL-22: a critical mediator in mucosal host defense. J Mol Med. 2009 May;87(5):451-4.
823. Ramanathan M, Jr., Spannhake EW, Lane AP. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps is associated with decreased expression of mucosal interleukin 22 receptor. The Laryngoscope. 2007 Oct; 117(10):1839-43.
824. Kowalski ML, Lewandowska-Polak A, Wozniak J, Ptasinska A, Jankowski A, Wagrowska-Danilewicz M, et al. Association of stem cell factor expression in nasal polyp epithelial cells with aspirin sensitivity and asthma. Allergy. 2005;60(5):631-7.
825. Nishi Y, Takeno S, Ishino T, Hirakawa K. Glucocorticoids suppress NF-kappaB activation induced by LPS and PGN in paranasal sinus epithelial cells. Rhinology. 2009 Dec;47(4):413-8.

826. Lu X, Zhang XH, Wang H, Long XB, You XJ, Gao QX, et al. Expression of osteopontin in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. Allergy. 2009 Jan;64(1):104-11.

827. Hammad H, Lambrecht BN. Dendritic cells and epithelial cells: linking innate and adaptive immunity in asthma. Nat Rev Immunol. 2008 Mar;8(3):193-204.

828. Watanabe K, Shirasaki H, Kanaizumi E, Himi T. Effects of glucocorticoids on infiltrating cells and epithelial cells of nasal polyps. The Annals of otology, rhinology, and laryngology. 2004 Jun;113(6):465-73.

829. Schaefer D, Meyer JE, Pods R, Pethe W, Hedderich J, Schmidt C, et al. Endothelial and epithelial expression of eotaxin-2 (CCL24) in nasal polyps. International Archives of Allergy & Immunology. 2006;140(3):205-14.

830. Basinski TM, Holzmann D, Eiwegger T, Zimmermann M, Klunker S, Meyer N, et al. Dual nature of T cell-epithelium interaction in chronic rhinosinusitis. The Journal of allergy and clinical immunology. 2009 Jul;124(1):74-80 e1-8.

831. Damm M, Quante G, Rosenbohm J, Rieckmann R. Proinflammatory effects of Staphylococcus aureus exotoxin B on nasal epithelial cells. Otolaryngology—head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2006 Feb;134(2):245-9.

832. Peterson S, Poposki JA, Nagarkar DR, Chustz RT, Peters AT, Suh LA, et al. Increased expression of CC chemokine ligand 18 in patients with chronic rhinos inus it is with nasal polyps. The Journal of allergy and clinical immunology. 2011 Sep 22.

833. Mulligan JK, Mulligan RM, Atkinson C, Schlosser RJ. Human sinonasal epithelial cells direct dendritic function and T-cell T helper 1/T helper 2 skewing following Aspergillus exposure. International forum of allergy & rhinology. 2011;1(4):268-74.

834. Bulek K, Swaidani S, Aronica M, Li X. Epithelium: the interplay between innate and Th2 immunity. Immunol Cell Biol. 2010 Mar-Apr;88(3):257-68.

835. Allakhverdi Z, Comeau MR, Smith DE, Toy D, Endam LM, Desrosiers M, et al. CD34+ hemopoietic progenitor cells are potent effectors of allergic inflammation. The Journal of allergy and clinical immunology. 2009 Feb;123(2):472-8.

836. Nonaka M, Fukumoto A, Ogihara N, Sakanushi A, Pawankar R, Yagi T. Synergistic induction of thymic stromal lymphopoietin by tumor necrosis factor alpha and Th2 cytokine in nasal polyp fibroblasts. American journal of rhinology & allergy. 2010 Jan-Feb;24(1):e14-8.

837. Liu T, Li TL, Zhao F, Xie C, Liu AM, Chen X, et al. Role of thymic stromal lymphopoietin in the pathogenesis of nasal polyposis. Am J Med Sci. 2011 Jan;341(1):40-7.

838. Kimura S, Pawankar R, Mori S, Nonaka M, Masuno S, Yagi T, et al. Increased expression and role of thymic stromal lymphopoietin in nasal polyposis. Allergy Asthma Immunol Res. 2011 Jul;3(3):186-93.

839. Reh DD, Wang Y, Ramanathan M, Jr., Lane AP. Treatment-recalcitrant chronic rhinosinusitis with polyps is associated with altered epithelial cell expression of interleukin-33. American journal of rhinology & allergy. 2010 Mar-Apr;24(2):105-9.

840. Buysschaert ID, Grulois V, Eloy P, Jorissen M, Rombaux P, Bertrand B, et al. Genetic evidence for a role of IL33 in nasal polyposis. Allergy. 2010 May;65(5):616-22.

841. Mullol J, Roca-Ferrer J, Alobid I, Pujols L, Valero A, Xaubet A, et al. Effect of desloratadine on epithelial cell granuloc yte -macrophage colonys t imulat ing factor secret ion and eos inophil survival. Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology. 2006 Jan;36(1):52-8.

842. Sachse F, Becker K, Basel TJ, Weiss D, Rudack C. IKK-2 inhibitor TPCA-1 represses nasal epithelial inflammation in vitro. Rhinology. 2011 Jun;49(2):168-73.

843. Schleimer RP. Glucocorticoids suppress inflammation but spare innate immune responses in airway epithelium. Proceedings of the American Thoracic Society. 2004;1(3):222-30.

844. Bobic S, van Drunen CM, Callebaut I, Hox V, Jorissen M, Fokkens WJ, et al. Dexamethasone-induced apoptosis of freshly isolated human nasal epithelial cells concomitant with abrogation of IL-8 production. Rhinology. 2010 Dec;48(4):401-7.

845. Li N, Hao M, Phalen RF, Hinds WC, Nel AE. Particulate air pollutants and asthma. A paradigm for the role of oxidative stress in PM-induced adverse health effects. Clin Immunol. 2003 Dec;109(3):250-65.

846. Lundberg JO, Farkas-Szallasi T, Weitzberg E, Rinder J, Lidholm J, Anggaard A, et al. High nitric oxide production in human paranasal sinuses. Nat Med. 1995 Apr;1(4):370-3.

847. Lindberg S, Cervin A, Runer T. Low levels of nasal nitric oxide (NO) correlate to impaired mucociliary function in the upper airways. Acta Otolaryngol. 1997 Sep;117(5):728-34.

848. Lindberg S, Cervin A, Runer T. Nitric oxide (NO) production in the upper airways is decreased in chronic sinusitis. Acta Otolaryngol. 1997 Jan;117(1):113-7.

849. Colantonio D, Brouillette L, Parikh A, Scadding GK. Paradoxical low nasal nitric oxide in nasal polyposis. Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology. 2002 May;32(5):698-701.

850. Ragab SM, Lund VJ, Saleh HA, Scadding G. Nasal nitric oxide in objective evaluation of chronic rhinosinusitis therapy. Allergy. 2006 Jun;61(6):717-24.

851. Phillips PS, Sacks R, Marcells GN, Cohen NA, Harvey RJ. Nasal nitric oxide and sinonasal disease: a systematic review of published evidence. Otolaryngology—head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2011 Feb;144(2):159-69.

852. Cannady SB, Batra PS, Leahy R, Citardi MJ, Janocha A, Ricci K, et al. Signal transduction and oxidative processes in sinonasal polyposis. The Journal of allergy and clinical immunology. 2007 Dec;120(6):1346-53.

853. Cardell LO. The paranasal sinuses and a unique role in airway nitric oxide production? Amer ican journal of respiratory and critical care medicine. 2002 Jul 15;166(2):131-2.

854. Jardeleza c, Foreman A, Baker L, Paramasivan S, Field J, Tan LW, et al. The effects of nitric oxide on Staphylococcus aureus biofilm growth and its implications in chronic rhinosinusitis. International forum of allergy & rhinology. 2011:1-7.

855. Kirihene R, Rees G, Wormald PJ. The influence of the size of the maxillary sinus ostium on the nasal and sinus nitric oxide levels. American journal of rhinology. 2002;16:261-4.

856. Haas N, Hamann K, Grabbe J, Niehus J, Kunkel G, Kolde G, et al. Demonstration of the high-affinity IgE receptor (Fc epsilon RI) on Langerhans' cells of diseased nasal mucosa. Allergy. 1997 Apr;52(4):436-9.

857. Reinartz SM, van Tongeren J, van Egmond D, de Groot EJJ. Dendritic cells in nasal mucosa of subjects with different allergic sensitizations. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2011:1-3.

858. Rampey AM, Lathers DM, Woodworth BA, Schlosser RJ. Immunolocalization of dendritic cells and pattern recognition receptors in chronic rhinosinusitis. American journal of rhinology. 2007 Jan-Feb;21(1):117-21.

859. Kirsche H, Niederfuhr A, Deutschle T, Fuchs C, Riechelmann H. Ratio of myeloid and plasmacytoid dendritic cells and TH2 skew in CRS with nasal polyps. Allergy. 2010 Jan;65(1):24-31.

860. Ayers CM, Schlosser RJ, O'Connel BP, Atkinson C, Mulligan RM, Casey SE, et al. Increased presence of dendritic cells and dendritic cell chemokines in the sinus mucosa of chronic rhinosinusitis with nasal polyps and allergic fungal rhinosinusitis. International forum of allergy & rhinology. 2011;1(4):296-302.

861. Martinez FO, Helming L, Gordon S. Alternative activation of macrophages: an immunologic functional perspective. Annu Rev Immunol. 2009;27:451-83.

862. Sobol SE, Chr i s todoulopoulos P, Manoukian JJ, Hauber HP, Frenkiel S, Desrosiers M, et al. Cytokine profile of chronic sinusitis in patients with cystic fibrosis. Archives of otolaryngology—head & neck surgery. 2002 Nov;128(11):1295-8.

863. Claeys S, Be Belder T, Holtappels G, Gevaert P, Verhasselt B, Van Cauwenberge P, et al. Macrophage mannose receptor in chronic sinus disease. Allergy. 2004;59(6):606-12.

864. Lee JJ, Jacobsen EA, McGarry MP, Schleimer RP, Lee NA. Eosinophils in health and disease: the LIAR hypothesis. Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology. 2010 Apr;40(4):563-75.

865. Harlin SL, Ansel DG, Lane SR, Myers J, Kephart GM, Gleich GJ. A clinical and pathologic study of chronic sinusitis: the role of the eosinophil. The Journal of allergy and clinical immunology. 1988 May;81(5 Pt 1):867-75.

866. Jankowski R, Bouchoua F, Coffinet L, Vignaud JM. Clinical factors influencing the eosinophil infiltration of nasal polyps. Rhinology. 2002 Dec;40(4):173-8.

867. Bhattacharyya N, Vyas DK, Fechner FP, Gliklich RE, Metson R. Tissue eosinophilia in chronic sinusitis: quantification techniques. Archives of otolaryngology— head & neck surgery. 2001 Sep; 127(9):1102-5.

868. Szucs E, Ravandi S, Goossens A, Beel M, Clement PA. Eosinophilia in the ethmoid mucosa and its relationship to the severity of inflammation in chronic rhinosinusitis. American journal of rhinology. 2002 May-Jun;16(3):131-4.

869. Bachert C, Gevaert P, Howarth P, Holtappels G, van Cauwenberge P, Johansson SG. IgE to Staphylococcus aureus enterotoxins in serum is related to severity of asthma. The Journal of allergy and clinical immunology. 2003 May;111(5):1131-2.

870. Soler Z, Sauer D, Mace J, Smith T. Relationship between clinical measures and histopathologic findings in chronic rhinosinusitis. Otolaryngology - Head and Neck Surgery. 2009(141):454-61.

871. Oppenheimer EH, Rosens tein BJ. Differential pathology of nasal polyps in cystic fibrosis and atopy. Lab Invest. 1979 Apr;40(4):445-9.

872. Jankowski R, Bene MC, Moneret-Vautrin AD, Haas F, Faure G, Simon C, et al. Immunohistological characteristics of nasal polyps. A comparison with healthy mucosa and chronic sinusitis. Rhinol Suppl. 1989;8:51-8.

873. Rudack C, Sachse F, Alberty J. Chronic rhinosinusitis - Need for fur ther classification? Inflammation Research. 2004;53(3):111-7.

874. Polzehl D, Moeller P, Riechelmann H, Perner S. Distinct features of chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. Allergy. 2006 Nov;61(11):1275-9.

875. 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. American journal of rhinology. 2006 Jul-Aug;20(4):445-50.

876. Kim JW, Hong SL, Kim YK, Lee CH, Min YG, Rhee CS. Histological and immunological features of non-eosinophilic nasal polyps. Otolaryngology—head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2007 Dec;137(6):925-30.

877. Cao PP, Li HB, Wang BF, Wang SB, You XJ, Cui YH, et al. Distinct immunopathologic characteristics of various types of chronic rhinosinusitis in adult Chinese. The Journal of allergy and clinical immunology. 2009 Jun 19.

878. Matsuwaki Y, Ookushi T, Asaka D, Mori E, Nakajima T, Yoshida T, et al. Chronic rhinosinusitis: risk factors for the recurrence of chronic rhinosinusitis based on 5-year follow-up after endoscopic sinus surgery. Int Arch Allergy Immunol. 2008;146 Suppl 1:77-81.

879. Soler ZM, Sauer D, Mace J, Smith TL. Impact of mucosal eosinophilia and nasal polyposis on quality-of-life outcomes after sinus surgery. Otolaryngology—head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2010 Jan;142(1):64-71.

880. Schleimer R, Kato A, Kern RC. "Eosinophils in CRS". Eosinophils in Health and Disease2011

881. Combadiere C, Ahuja SK, Tiffany HL, Murphy PM. Cloning and functional expression of CC CKR5, a human monocyte CC chemokine receptor selective for MIP-1(alpha), MIP-1(beta), and RANTES. J Leukoc Biol. 1996 Jul;60(1):147-52.

882. Daugherty BL, Siciliano SJ, DeMartino JA, Malkowitz L, Sirotina A, Springer MS. Cloning, expression, and characterization of the human eosinophil eotaxin receptor. J Exp Med. 1996 May 1;183(5):2349-54.

883. Beck LA, Stellato C, Beall LD, Schall TJ, Leopold D, Bickel CA, et al. Detection of the chemokine RANTES and endothelial adhesion molecules in nasal polyps. The Journal of allergy and clinical immunology. 1996 Oct;98(4):766-80.

884. Allen JS, Eisma R, LaFreniere D, Leonard G, Kreutzer D. Characterization of the eosinophil chemokine RANTES in nasal polyps. The Annals of otology, rhinology, and laryngology. 1998 May;107(5 Pt 1):416-20.

885. Meyer JE, Bartels J, Gorogh T, Sticherling M, Rudack C, Ross DA, et al. The role of RANTES in nasal polyposis. American journal of rhinology. 2005;19(1):15-20.

886. Bartels J, Maune S, Meyer JE, Kulke R, Schluter C, Rowert J, et al. Increased eotaxin-mRNA expression in non-atopic and atopic nasal polyps: comparison to RANTES and MCP-3 expression. Rhinology. 1997 Dec;35(4):171-4.

887. Jahnsen FL, Haye R, Gran E, Brandtzaeg P, Johansen FE. Glucocorticosteroids inhibit mRNA expression for eotaxin, eotaxin-2, and monocyte-chemotactic protein-4 in human airway inflammation with eosinophilia. J Immunol. 1999 Aug 1;163(3):1545-51.

888. Shin SH, Park JY, Jeon CH, Choi JK, Lee SH. Quantitative analysis of eotaxin and RANTES messenger RNA in nasal polyps: association of tissue and nasal eosinophils. The Laryngoscope. 2000 Aug;110(8):1353-7.

889. Molinaro RJ, Bernstein JM, Koury ST. Localization and quantitation of eotaxin mRNA in human nasal polyps. Immunol Invest. 2003 Aug;32(3):143-54.

890. Olze H, Forster U, Zuberbier T, Morawietz L, Luger EO. Eosinophilic nasal polyps are a rich source of eotaxin, eotaxin-2 and eotaxin-3. Rhinology. 2006;44(2):145-50.

891. Yao T, Kojima Y, Koyanagi A, Yokoi H, Saito T, Kawano K, et al. Eotaxin-1, -2, and -3 immunoreactivity and protein concentration in the nasal polyps of eosinophilic chronic rhinosinusitis patients. The Lar yngoscope. 2009 Jun;119(6):1053-9.

892. Matsukura S, Stellato C, Plitt JR, Bickel C, Miura K, Georas SN, et al. Activation of eotaxin gene transcription by NF-kappa B and STAT6 in human airway epithelial cells. J Immunol. 1999 Dec 15;163(12):6876-83.

893. Kuperman DA, Schleimer RP. Interleukin-4, interleukin-13, signal transducer and activator of transcription factor 6, and allergic asthma. Curr Mol Med. 2008 Aug;8(5):384-92.

894. Ying S, Meng Q, Taborda-Barata L, Corrigan CJ, Barkans J, Assoufi B, et al. Human eosinophils express messenger RNA encoding RANTES and store and release biologically active RANTES protein. Eur J Immunol. 1996;26:70-6.

895. Denburg JA, Otsuka H, Ohnisi M, Ruhno J, Bienenstock J, Dolovich J. Contribution of basophil/mast cell and eosinophil growth and differentiation to the allergic tissue inflammatory response. Int Arch Allergy Appl Immunol. 1987;82(3-4):321-6.

896. Ohnishi M, Ruhno J, Bienenstock J, Milner R, Dolovich J, Denburg JA. Human nasal polyp epithelial basophil/mast cell and eosinophil colony-stimulating activity. The effect is T-cell-dependent. Am Rev Respir Dis. 1988 Sep;138(3):560-4.

897. Park HS, Jung KS, Shute J, Roberts K, Holgate ST, Djukanovic R. Allergen-induced release of GM-CSF and IL-8 in vitro by nasal polyp tissue from atopic subjects prolongs eosinophil survival. The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology. 1997 Jul;10(7):1476-82.

898. Gauldie J, Cox G, Jordana M, Ohno I, Kirpalani H. Growth and colony-stimulating factors mediate eosinophil fibroblast interactions in chronic airway inflammation. Ann N Y Acad Sci. 1994 May 28;725:83-90.

899. Xaubet A, Mullol J, Lopez E, Roca-Ferrer J, Rozman M, Carrion T, et al. Comparison of the role of nasal polyp and normal nasal mucosal epithelial cells on in vitro eosinophil survival. Mediation by GM-CSF and inhibition by dexamethasone. Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology. [Comparative Study In Vitro Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1994 Apr;24(4):307-17.

900. Bachert C, Wagenmann M, Hauser U, Rudack C. IL-5 synthesis is upregulated in human nasal polyp tissue. The Journal of allergy and clinical immunology. 1997;99:837-42.

901. Simon HU, Yousefi S, Schranz C, Schapowal A, Bachert C, Blaser K. Direct demonstration of delayed eosinophil apoptosis as a mechanism causing tissue eosinophilia. J Immunol. 1997 Apr 15;158(8): 3902-8.

902. Hamilos DL, Leung DY, Huston DP, Kamil A, Wood R, Hamid Q. GM-CSF, IL-5 and RANTES immunoreactivity and mRNA expression in chronic hyperplastic sinusitis with nasal polyposis (NP). Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology. 1998 Sep;28(9):1145-52.

903. Lamblin C, Bolard F, Gosset P, Tsicopoulos A, Perez T, Darras J, et al. Bronchial interleukin-5 and eotaxin expression in nasal polypos i s. Relationship with (a) symptomatic bronchial hyperresponsiveness. American journal of respiratory and critical care medicine. 2001 Apr;163(5):1226-32.

904. Bachert C, Wagenmann M, Rudack C, Hopken K, Hillebrandt M, Wang D, et al. The role of cytokines in infectious sinusitis and nasal polyposis. Allergy. 1998 Jan;53(1):2-13.

905. Wagenmann M, Helmig P. Increased production of type-2 and type-1 cytokines in nasal polyps. The Journal of allergy and clinical immunology. 2000;105:S210.

906. Beck LA, Schall TJ, Beall LD, Leopold D, Bickel C, Baroody F, et al. Detection of the chemokine RANTES and activation of vascular endothelium in nasal polyps. The Journal of allergy and clinical immunology. 1994;93:A234.

907. Jahnsen FL, Haraldsen G, Aanesen JP, Haye R, Brandtzaeg P. Eosinophil infiltration is related to increased expression of vascular cell adhesion molecule-1 in nasal polyps. Am J Respir Cell Mol Biol. 1995 Jun;12(6):624-32.

908. Hamilos DL, Leung DY, Wood R, Bean DK, Song YL, Schotman E, et al. Eosinophil infiltration in nonallergic chronic hyperplastic sinusitis with nasal polyposis (CHS/NP) is associated with endothelial VCAM-1 upregulation and expression of TNF-alpha. Am J Respir Cell Mol Biol. 1996 Oct;15(4):443-50.

909. Corsi MM, Pagani D, Dogliotti G, Perona F, Sambataro G, Pignataro L. Protein biochip array of adhesion molecule expression in peripheral blood of patients with nasal polyposis. Int J Biol Markers. 2008;23:115-20.

910. Eweiss A, Dogheim Y, Hassab M, Tayel H, Hammad Z. VCAM-1 and eosinophilia in diffuse sino-nasal polyps. 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 Surgery. 2009 Mar;266(3):377-83.

911. Symon FA, Walsh GM, Watson SR, Wardlaw AJ. Eosinophil adhesion to nasal polyp endothelium is P-selectin-dependent. J Exp Med. 1994 Jul 1;180(1):371-6.

912. Toppila-Salmi SK, Myller JP, Torkkeli TVM, Muhonen JV, Renkonen JA, Rautiainen ME, et al. Endothelial L-selectin ligands in sinus mucosa during chronic maxillary rhinosinusitis. American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine. 2005;171(12):1350-7.

913. Tan BK , Schleimer RP, Kern RC. Perspectives on the etiology of chronic rhinosinusitis. Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery. 2010 Feb;18(1):21-6.

914. Perez-Novo CA, Claeys C, Van Zele T, Holtapples G, Van Cauwenberge P, Bachert C. Eicosanoid metabolism and eosinophilic inflammation in nasal polyp patients with immune response to Staphylococcus aureus enterotoxins. American journal of rhinology. 2006 Jul-Aug;20(4):456-60.

915. Perez-Novo CA, Claeys C, Van Cauwenberge P, Bachert C. Expression of eicosanoid receptors subtypes and eosinophilic inflammation: implication on chronic rhinosinusitis. Respir Res. 2006;7:75.

916. 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(5):696-703.

917. Bachert C, Gevaert P, Holtappels G, Cuvelier C, van Cauwenberge P. Nasal polyposis: from cytokines to growth. American journal of rhinology. 2000 Sep-Oct;14(5):279-90.

918. Abu-Ghazaleh RI, Fujisawa T, Mestecky J, Kyle RA, Gleich GJ. IgA-induced eosinophil degranulation. J Immunol. 1989 Apr 1;142(7):2393-400.

919. 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 Feb;44(6):1401-8.

920. Bartemes KR, Cooper KM, Drain KL, Kita H. Secretory IgA induces antigen-independent eosinophil survival and cytokine production without inducing effector functions. The Journal of allergy and clinical immunology. 2005 Oct;116(4):827-35.

921. Van Zele T, Gevaer t P, Holtappels G, van Cauwenberge P, Bachert C. Local immunoglobulin production in nasal polyposis is modulated by superantigens. Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology. 2007 Dec;37(12):1840-7.

922. Laitinen LA, Laitinen L. Structural and cellular changes in asthma. Eur Respir Rev. 1994;4:348-51.

923. Flood-Page P, Menzies-Gow A, Phipps S, Ying S, Wangoo A, Ludwig MS, 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 Oct;112(7):1029-36.

924. Ohno I, Nitta Y, Yamauchi K, Hoshi H, Honma M, Woolley K, et al. Eosinophils as a potential source of platelet-derived growth factor B-chain (PDGF-B) in nasal polyposis and bronchial asthma. Am J Respir Cell Mol Biol. 1995 Dec;13(6):639-47.

925. Ohno I, Nitta Y, Yamauchi K, Hoshi H, Honma M, Woolley K, et al. Transforming growth factor beta 1 (TGF beta 1) gene expression by eosinophils in asthmatic airway inflammation. Am J Respir Cell Mol Biol. 1996;15:404-9.

926. Elovic A, Wong DT, Weller PF, Matossian K, Galli SJ. Expression of transforming growth factors-alpha and beta 1 mes senger RNA and product by eosinophils in nasal polyps. The Journal of allergy and clinical immunology. 1994;93:864-9.

927. Schleimer RP, Bochner BS. The effects of glucocorticoids on human eosinophils. The Journal of allergy and clinical immunology. 1994;94:1202-13.

928. Van Zele T, Gevaert P, Holtappels G, Beule A, Wormald PJ, Mayr S, et al. Oral steroids and doxycycline: two different approaches to treat nasal polyps. The Journal of allergy and clinical immunology. 2010;125(5):1069-76.e4.

929. Gevaert P, Bachert C, Holtappels G, Novo CP, Van der Heyden J, Fransen L, et al. Enhanced soluable interleukin-5 receptor alpha expression in nasal polyposis. Allergy. 2003;58:371-9.

930. Gevaert P, Hellman C, Lundblad L, Lundahl J, Holtappels G, van Cauwenberge P, et al. Differential expression of the interleukin 5 receptor alpha isoforms in blood and tissue eosinophils of nasal polyp patients. Allergy. 2009 May;64(5):725-32.

931. Gevaert P, Lang-Loidolt D, Lackner A, Stammberger H, Staudinger H, Van Zele T, et al. Nasal IL-5 levels determine the response to anti-IL-5 treatment in patients with nasal polyps. The Journal of allergy and clinical immunology. 2006 Nov;118(5):1133-41.
932. Gevaert P, Van Bruaene N, Cattaert T, Van Steen K, Van Zele T, Acke F, et al. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. The Journal of allergy and clinical immunology. 2011 Sep 27.
933. Allen JS, Eisma R, Leonard G, Lafreniere D, Kreutzer D. Interleukin-8 expression in human nasal polyps. Otolaryngology—head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 1997 Nov;117(5):535-41.
934. Chen YS, Arab SF, Westhofen M, Lorenzen J. Expression of interleukin-5, interleukin-8, and interleukin-10 mRNA in the osteomeatal complex in nasal polyposis. American journal of rhinology. 2005;19(2):117-23.
935. Ural A, Tezer MS, Yucel A, Atilla H, Ileri F. Interleukin-4, interleukin-8 and E-selectin levels in intranasal polyposis patients with and without allergy: a comparative study. J Int Med Res. 2006 Sep-Oct;34(5):520-4.
936. Huvenne W, van Bruaene N, Zhang N, van Zele T, Patou J, Gevaert P, et al. Chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps: what is the difference? Current allergy and asthma reports. 2009 May;9(3):213-20.
937. Mantovani A, Cassatella MA, Costantini C, Jai l lon S. Neut rophi l s in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. Nat Rev Immunol. 2011;11(8):519-31.
938. Weathington NM, van Houwelingen AH, Noerager BD, Jackson PL, Kraneveld AD, Galin FS, et al. A novel peptide CXCR ligand derived from extracellular matrix degradation during airway inflammation. Nat Med. 2006 Mar;12(3):317-23.
939. Snelgrove RJ, Jackson PL, Hardison MT, Noerager BD, Kinloch A, Gaggar A, et al. A critical role for LTA4H in limiting chronic pulmonary neutrophilic inflammation. Science (New York, NY). 2010 Oct 1;330(6000):90-4.
940. Stone KD, Prussin C, Metcalfe DD. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. The Journal of allergy and clinical immunology. 2010 Feb;125(2 Suppl 2):S73-80.
941. Balzar S, Strand M, Rhodes D, Wenzel SE. IgE expression pattern in lung: relation to systemic IgE and asthma phenotypes. The Journal of allergy and clinical immunology. 2007 Apr;119(4):855-62.
942. Pawankar R, Lee KH, Nonaka M, Takizawa R. Role of mast cells and basophils in chronic rhinosinusitis. Clin Allergy Immunol. 2007;20:93-101.
943. Xue L, Gyles SL, Wettey FR, Gazi L, Townsend E, Hunter MG, et al. Prostaglandin D2 causes preferential induction of proinflammatory Th2 cytokine production through an action on chemoattractant receptor-like molecule expressed on Th2 cells. J Immunol. 2005 Nov 15;175(10):6531-6.
944. Kramer MF, Burow G, Pfrogner E, Rasp G. In vitro diagnosis of chronic nasal inflammation. Clinical & Experimental Allergy. [Conference Paper]. 2004;34(7):1086-92.
945. Ruhno J, Howie K, Anderson M, Andersson B, Vanzieleghem M, Hitch D, et al. The increased number of epithelial mast cells in nasal polyps and adjacent turbinates is not allergy-dependent. Allergy. 1990 Jul;45(5):370-4.
946. Otsuka H, Ohkubo K, Seki H, Ohnishi M, Fujikura T. Mast cell quantitation in nasal polyps, sinus mucosa and nasal turbinate mucosa. J Laryngol Otol. 1993 May;107(5):418-22.
947. Drake-Lee AB, Chevreton E, Lowe D. The effects of different fixations on the distribution and numbers of mast cells in patients with nasal polyps. J Laryngol Otol. 1988 Dec;102(12):1099-101.
948. Kitapci F, Muluk NB, Atasoy P, Koc C. Role of mast and goblet cells in the pathogenesis of nasal polyps. Journal of Otolaryngology. 2006;35(2):122-32.
949. Patou J, Holtappels G, Affleck K, Gevaert P, Perez-Novo C, Van Cauwenberge P, et al. Enhanced release of IgE-dependent early phase mediators from nasal polyp tissue. J Inflamm (Lond). 2009;6:11.
950. Patou J, Holtappels G, Affleck K, van Cauwenberge P, Bachert C. Syk-kinase inhibition prevents mast cell activation in nasal polyps. Rhinology. 2011 Mar;49(1):100-6.
951. Cerutti A, Chen K, Chorny A. Immunoglobulin responses at the mucosal interface. Annu Rev Immunol. 2011 Apr 23;29:273-93.
952. Chen K, Cerutti A. New insights into the enigma of immunoglobulin D. Immunological Reviews. 2010;237:160-79.
953. Chen K, Xu W, Wilson M, He B, Miller NW, Bengten E, et al. Immunoglobulin D enhances immune surveillance by activating antimicrobial, proinflammatory and B cell - stimulating programs in basophils. Nat Immunol. 2009 Aug;10(8):889-98.
954. Karasuyama H, Mukai K, Tsujimura Y, Obata K. Newly discovered roles for basophils: a neglected minority gains new respect. Nat Rev Immunol. 2009 Jan;9(1):9-13.
955. Mechtcher iakova D, Sobanov Y, Holtappels G, Bajna E, Svoboda M, Jaritz M, et al. Activation-Induced Cytidine Deaminase (AID)-Associated Multigene Signature to Assess Impact of AID in Etiology of Diseases with Inflammatory Component. PLoS ONE. 2011;6(10):1-12.
956. Morinaka S, Nakamura H. Inflammatory cells in nasal mucosa and nasal polyps Auris Nasus Larynx. 2000;27:59-64.
957. Sabirov A, Hamilton RG, Jacobs JB, Hillman DE, Lebowitz RA, Watts JD. Role of local immunoglobulin E specific for Alternaria alternata in the pathogenesis of nasal polyposis. The Laryngoscope. 2008 Jan;118(1):4-9.
958. Smurthwaite L, Walker SN, Wilson DR, Birch DS, Merrett TG, Durham SR, et al. Persistent IgE synthesis in the nasal mucosa of hay fever patients. Eur J Immunol. 2001 Dec;31(12):3422-31.

959. Smurthwaite L, Durham SR. Local IgE synthesis in allergic rhinitis and asthma. Current allergy and asthma reports. 2002 May;2(3):231-8.
960. Gevaert P, Holtappels G, Johansson SGO, Cuvelier C, Van Cauwenberge P, Bachert C. Organization of secondary lymphoid tissue and local IgE formation to Staphylococcus aureus enterotoxins in nasal polyp tissue. Allergy. 2005;60(1):71-9.
961. 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. American journal of rhinology & allergy. 2011 Mar-Apr;25(2):e49-54.
962. Verbruggen K, Van Cauwenberge P, Bachert C. Anti-IgE for the treatment of allergic rhinitis—and eventually nasal polyps? Int Arch Allergy Immunol. 2009;148(2):87-98.
963. 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 Sep;48(3):318-24.
964. Mackay F, Woodcock SA, Lawton P, Ambrose C, Baetscher M, Schneider P, et al. Mice transgenic for BAFF develop lymphocytic disorders along with autoimmune manifestations. J Exp Med. 1999 Dec 6;190(11):1697-710.
965. Mygind N, Dahl R, Bachert C. Nasal polypos i s, eos inophi l dominated inflammation, and allergy. Thorax. 2000 Oct;55 Suppl 2:S79-83.
966. Sokol CL, Chu NQ, Yu S, Nish SA, Laufer TM, Medzhitov R. Basophils function as antigen-presenting cells for an allergen-induced T helper type 2 response. Nat Immunol. 2009 Jul;10(7):713-20.
967. Miller SA, Weinmann AS. Common themes emerge in the transcriptional control of T helper and developmental cell fate decisions regulated by the T-box, GATA and ROR families. Immunology. 2009 Mar;126(3):306-15.
968. Zhu J, Yamane H, Paul WE. Differentiation of effector CD4 T cell populations (*). Annu Rev Immunol. 2010 Mar;28:445-89.
969. Miller LS, Cho JS. Immunity against Staphylococcus aureus cutaneous infections. Nat Rev Immunol. 2011 Aug;11(8):505-18.
970. Spits H, Di Santo JP. The expanding fami ly of innate lymphoid cells: regulators and effectors of immunity and tissue remodeling. Nat Immunol. 2011 Jan;12(1):21-7.
971. Neill DR, Wong SH, Bellosi A, Flynn RJ, Daly M, Langford TK, et al. Nuocytes represent a new innate effector leukocyte that mediates type-2 immunity. Nature. 2010 Apr 29;464(7293):1367-70.
972. Saenz SA, Siracusa MC, Perrigoue JG, Spencer SP, Urban JF, Jr., Tocker JE, et al. IL25 elicits a multipotent progenitor cell population that promotes T(H)2 cytokine responses. Nature. 2010 Apr 29;464(7293):1362-6.
973. Mjoesberg J, Trifari S, Crellin NK, Peters CP, van Drunen CM, Piet B, et al. Human IL-25- and IL-33-responsive type 2 innate lymphoid cells are defined by expression of CRTH2 and CD161. Nature Immunology. 2011:1-8.
974. Allakhverdi Z, Delespesse G. Hematopoietic progenitor cells are innate Th2 cytokine-producing cells. Allergy. 2012 Jan;67(1):4-9.
975. Prussin C, Yin Y, Upadhyaya B. T(H)2 heterogeneity: Does function follow form? The Journal of allergy and clinical immunology. 2010 Dec;126(6):1094-8.
976. Wan YY. Multi-tasking of helper T cells. Immunology. 2010 Jun;130(2):166-71.
977. Paul WE, Zhu J. How are TH2-type immune responses ini t iated and amplified? Immunology 2010;10:225-35.
978. Paul WE. What determines Th2 differentiation, in vitro and in vivo? Immunology and Ce l l Biology. 2010;88:236-9.
979. Commins SP, Borish L, Steinke JW. Immunologic messenger molecules: cytokines, interferons, and chemokines. The Journal of allergy and clinical immunology. 2010 Feb;125(2 Suppl 2):S53-72.
980. Mucida D, Salek-Ardakani S. Regulation of TH17 cells in the mucosal surfaces. The Journal of allergy and clinical immunology. 2009 May;123(5):997-1003.
981. Dubin PJ, Kolls JK. IL-17 in Cystic Fibrosis: More Than Just Th17 Cells. American journal of respiratory and critical care medicine. 2011;184:155-6.
982. Sanchez-Segura A, Brieva JA, Rodriguez C. T lymphocytes that infiltrate nasal polyps have a specialized phenotype and produce a mixed TH1/TH2 pattern of cytokines. The Journal of allergy and clinical immunology. 1998;102(6):953-60.
983. Robinson DS. The role of the T cell in asthma. The Journal of allergy and clinical immunology. 2010 Dec;126(6):1081-91; quiz 92-3.
984. Van Bruaene N, Perez-Novo CA, Basinski TM, Van Zele T, Holtappels G, De Ruyck N, et al. T-cell regulation in chronic paranasal sinus disease. The Journal of allergy and clinical immunology. 2008 Jun;121(6):1435-41, 41 e1-3.
985. Kim TH, Lee JY, Lee HM, Lee SH, Cho WS, Ju YH, et al. Remodelling of nasal mucosa in mild and severe persistent allergic rhinitis with special reference to the distribution of collagen, proteoglycans, and lymphatic vessels. Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology. 2010 Dec;40(12):1742-54.
986. Jiang XD, Li GY, Li L, Dong Z, Zhu DD. The characterization of IL-17A expression in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. American Journal of Rhinology and Allergy. 2011;25(5):171-5.
987. Shen Y, Tang XY, Yang YC, Ke X, Kou W, Pan CK, et al. Impaired balance of Th17/Treg in patients with nasal polyposis. Scand J Immunol. 2011 Aug;74(2):176-85.
988. Li CW, Shi L, Zhang KK, Li TY, Lin ZB, Lim MK, et al. Role of p63/p73 in epithelial remodeling and their response to steroid treatmentin nasal polyposis. The Journal of allergy and clinical immunology. 2011;127(3):765-72.
989. Fan Y, Xia W, Liu W, Chen R, Li X, Xu R, et al. Increased nasal IL-5 levels act as a predisposing factor of asthma in southern China. The Journal of allergy and clinical immunology. 2011 May;127(5):1312-3; author reply 3-4.

990. Li X, Meng J, Qiao X, Liu Y, Liu F, Zhang N, et al. Expression of TGF, matrix metalloproteinases, and tissue inhibitors in Chinese chronic rhinosinusitis. The Journal of allergy and clinical immunology. 2010 May;125(5):1061-8.

991. Winther B, Innes DJ, Jr., Mills SE, Mygind N, Zito D, Hayden FG. Lymphocyte subsets in normal airway mucosa of the human nose. Archives of otolaryngology—head & neck surgery. 1987 Jan;113(1):59-62.

992. Hao J, Pang YT, Wang DY. Diffuse mucosal inflammation in nasal polyps and adjacent middle turbinate. Otolaryngology – Head & Neck Surgery. 2006;134(2):267-75.

993. Al-Muhsen S, Johnson JR, Hamid Q. Remodeling in asthma. The Journal of allergy and clinical immunology. 2011;128(3):451-62.

994. Rehl RM, Balla AA, Cabay RJ, Hearp ML, Pytynia KB, Joe SA. Mucosal remodeling in chronic rhinosinusitis. American journal of rhinology. 2007;21(6):651-7.

995. Holgate ST. Has the time come to rethink the pathogenesis of asthma? Allergy and Clinical Immunology. 2010;10:48-53.

996. Saitoh T, Kusunoki T, Yao T, Kawano K, Kojima Y, Miyahara K, et al. Relationship between epithelial damage or basement membrane thickness and eosinophilic infiltration in nasal polyps with chronic rhinosinusitis. Rhinology. 2009;47:275-9.

997. Kouzaki H, Seno S, Fukui J, Owaki S, Shimizu T. Role of platelet-derived growth factor in airway remodeling in rhinosinusitis. American journal of rhinology & allergy. 2009 May-Jun;23(3):273-80.

998. Berger G, Kattan A, Bernheim J, Ophir D. Polypoid mucosa with eosinophilia and glandular hyperplasia in chronic sinusitis: a histopathological and immunohi s tochemical s tudy. The Laryngoscope. 2002 Apr;112(4):738-45.

999. Halwani R, Al-Muhsen S, Al-Jahdali H, Hamid Q. Role of TGT-Beta in airway remodeling in Asthma Am J Respir Cell Mol Biol. 2011;44(127-33.).

1000. Van Bruaene N, Derycke L, Perez-Novo CA, Gevaert P, Holtappels G, De Ruyck N, et al. TGF-ß signaling and collagen deposition in chronic rhinosinusitis. The Journal of allergy and clinical immunology. 2009;124(2):253-9.

1001. Van Bruaene N, Perez-Novo C, Van Crombruggen K, Deruyck N, Holtappels G, Van Cauwenberge P, et al. Inflammation and remodelling patterns in early stage chronic rhinosinusitis. Clinical & Experimental Allergy. 2011:1-8.

1002. Araujo BB, Dolhnikoff M, Silva LF, Elliot J, Lindeman JH, Ferreira DS, et al. Extracellular matrix components and regulators in the airway smooth muscle in asthma. The European respiratory journal: official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology. 2008 Jul;32(1):61-9.

1003. Lechapt-Zalcman E, Coste A, d'Ortho MP, Frisdal E, Harf A, Lafuma C, et al. Increased expression of matrix metalloproteinase-9 in nasal polyps. J Pathol. 2001 Feb;193(2):233-41.

1004. Watelet JB, Bachert C, Claeys C, Van Cauwenberge P. Matrix metalloproteinases MMP-7, MMP-9 and their tissue inhibitor TIMP-1: expression in chronic sinusitis vs nasal polyposis. Allergy. 2004 Jan;59(1):54-60.

1005. Can IH, Ceylan K, Caydere M, Samim EE, Ustun H, Karasoy DS. The expression of MMP-2, MMP-7, MMP-9, and TIMP-1 in chronic rhinosinusitis and nasal polyposis. Otolaryngology—head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2008 Aug;139(2):211-5.

1006. Hwang KS, Park IH, Choi H, Lee SH, Lee HM. Increased expression of angiogenin in nasal polyps. American journal of rhinology & allergy. 2011 Jan-Feb;25(1):e23-6.

1007. Wittekindt C, Hess A, Bloch W, Sultanie S, Michel O. Immunohistochemical expression of VEGF and VEGF receptors in nasal polyps as compared to normal turbinate mucosa. 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 Surgery. 2002 Jul;259(6):294-8.

1008. Hu KH, Lee FP, Cheng YJ, Huang HM. Vascular endothelial growth factor and children featuring nasal polyps. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2007 Jan;71(1):23-8.

1009. Lee HS, Myers A, Kim J. Vascular endothelial growth factor drives autocrine epithelial cell proliferation and survival in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. American journal of respiratory and critical care medicine. 2009 Dec 1;180(11):1056-67.

1010. Gosepath J, Brieger J, Mann WJ. New immunohistologic findings on the differential role of cyclooxygenase 1 and cyclooxygenase 2 in nasal polyposis. American journal of rhinology. 2005;19(2):111-6.

1011. Matsune S, Kono M, Sun D, Ushikai M, Kurono Y. Hypoxia in paranasal sinuses of patients with chronic sinusitis with or without the complication of nasal allergy. Acta Otolaryngol. 2003 May;123(4):519-23.

1012. Sun D, Matsune S, Ohori J, Fukuiwa T, Ushikai M, Kurono Y. TNF-alpha and endotoxin increase hypoxia-induced VEGF production by cultured human nasal fibroblasts in synergistic fashion. Auris Nasus Larynx. 2005 Sep;32(3):243-9.

1013. Matsune S, Sun D, Ohori J, Nishimoto K, Fukuiwa T, Ushikai M, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor by macrolides in cultured fibroblasts from nasal polyps. The Laryngoscope. 2005 Nov;115(11):1953-6.

1014. Chien CY, Tai CF, Ho KY, Kuo WR, Chai CY, Hsu YC, et al. Expression of hypoxia-inducible factor 1alpha in the nasal polyps by real-time RT-PCR and immunohistochemistry. Otolaryngology—head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2008 Aug;139(2):206-10.

1015. Steinke JW, Woodard CR, Borish L. Role of hypoxia in inflammatory upper airway disease. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2008 Feb;8(1):16-20.

1016. Shun CT, Lin SK, Hong CY, Huang HM, Liu CM. Hypoxia induces cysteine-rich 61, vascular endothelial growth factor, and interleukin-8 expressions in human nasal polyp fibroblasts: An implication of neutrophils in the pathogenesis of nasal polyposis. American journal of rhinology & allergy. 2011 Jan-Feb;25(1):15-8.

1017. Payne SC, Han JK, Huyett P, Negri J, Kropf EZ, Borish L, et al. Microarray analysis of distinct gene transcription profiles in non-eosinophilic chronic sinusitis with nasal polyps. American journal of rhinology. 2008 Nov-Dec;22(6):568-81.

1018. Ahmed SK, Williams JL, Drake-Lee A, Egginton S. No significant role for angiogenesis in nasal polyposis. American journal of rhinology. 2008;22:24-8.

1019. Hudlicka O, Brown M, Egginton S. Angiogenesis in skeletal and cardiac muscle. Physiol Rev. 1992 Apr;72(2):369-417.

1020. Shimizu S, Gabazza EC, Ogawa T, Tojima I, Hoshi E, Kouzaki H, et al. Role of thrombin in chronic rhinosinusitis-associated tissue remodeling. American journal of rhinology & allergy. 2011 Jan-Feb;25(1):7-11.

1021. Sejima T, Holtappels G, Bachert C. The expression of fibrinolytic components in chronic paranasal sinus disease. American journal of rhinology & allergy. 2011 Jan-Feb;25(1):1-6.

1022. Lee JT, Kennedy DW, Palmer JN, Feldman M, Chiu AG. The incidence of concurrent osteitis in patients with chronic rhinosinusitis: a clinicopathological study. American journal of rhinology. 2006 May-Jun;20(3):278-82.

1023. Kennedy DW, Senior BA, Gannon FH, Montone KT, Hwang P, Lanza DC. Histology and histomorphometry of ethmoid bone in chronic rhinosinusitis. The Laryngoscope. 1998 Apr;108(4 Pt 1):502-7.

1024. Perloff JR, Gannon FH, Bolger WE, Montone KT, Orlandi R, Kennedy DW. Bone involvement in sinusitis: an apparent pathway for the spread of disease. The Laryngoscope. 2000 Dec;110(12):2095-9.

1025. Hamilton DW. Functional role of periostin in development and wound repair: implications for connective tissue disease. J Cell Commun Signal. 2008 Jun;2(1-2):9-17.

1026. Choi ST, Kim JH, Kang EJ, Lee SW, Park MC, Park YB, et al. Osteopontin might be invovled in bone remodelling rather than in inflammation in ankylosing spondylitis. Rheumatology. 2008;47:1775-9.

1027. Samitas K, Zervas E, Vittorakis S, Semitekolou M, Alissafi T, Bossios A, et al. Osteopontin expression and relation to disease severity in human asthma. The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology. 2011 Feb;37(2):331-41.

1028. Daines S, Wang Y, Orlandi R. Periostin and osteopontin are overexpressed in chronical ly inf lamed s inuses. International forum of allergy & rhinology. 2011;1(2):101-5.

1029. Stankovic KM, Goldsztein H, Reh DD, Platt MP, Metson R. Gene expression profiling of nasal polyps associated with chronic sinusitis and aspirin-sensitive asthma. The Laryngoscope. 2008 May;118(5):881-9.

1030. Videler WJ, Georgalas C, Menger DJ, Freling NJ, van Drunen CM, Fokkens WJ. Osteitic bone in recalcitrant chronic rhinosinusitis. Rhinology. 2011 Jun;49(2):139-47.

1031. Martinez-Anton A, Roca-Ferrer J, Mullol J. Mucin gene expression in rhinitis syndromes. Current Allergy & Asthma Reports. [Review]. 2006;6(3):189-97.

1032. Martinez-Anton A, de Bolos C, Garrido M, Roca-Ferrer J, Barranco C, Alobid I, et al. Mucin genes have different expression patterns in healthy and diseased upper airway mucosa. Clinical & Experimental Allergy. 2006;36:448-57.

1033. Kanoh S, Tanabe T, Rubin BK. IL-13-induced MUC5AC production and goblet cell differentiation is steroid resistant in human airway cells. Clinical & Experimental Allergy. 2011:1-10.

1034. Malekzadeh S, McGuire JF. The new histologic classification of chronic rhinosinusitis. Current Allergy & Asthma Reports. [Review]. 2003;3(3):221-6.

1035. Ding GQ, Zheng CQ. The expression of MUC5AC and MUC5B mucin genes in the mucosa of chronic rhinosinusitis and nasal polyposis. American journal of rhinology. 2007 May-Jun;21(3):359-66.

1036. Kim DH, Chu HS, Lee JY, Hwang SJ, Lee SH, Lee HM. Up-regulation of MUC5AC and MUC5B mucin genes in chronic rhinosinusitis. Archives of Otolaryngology — Head & Neck Surgery. 2004;130(6):747-52.

1037. Harvey RJ, Wallwork BD, Lund VJ. Anti-inflammatory effects of macrolides: applications in chronic rhinosinusitis. Immunology and allergy clinics of North America. 2009 Nov;29(4):689-703.

1038. Ali MS, Pearson JP. Upper airway mucin gene expression: a review. The Laryngoscope. 2007 May;117(5):932-8.

1039. Ali M. Nasosinus mucin expression in normal and inflammatory conditions. Allergy and Clinical Immunology. 2009;9:10-5.

1040. Ali M. Mucin Expression in Nasal Polyps. In: Oenerci TM, Ferguson BJ, editors. Nasal Polyposis. Berlin: Springer Verlag; 2010. p.65-73.

1041. Funk CD. Prostaglandins and leukotrienes: advances in eicosanoid biology. Science (New York, NY). 2001 Nov 30;294(5548):1871-5.

1042. Simmons DL, Botting RM, Hla T. Cyclooxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition. Pharmacol Rev. 2004 Sep;56(3):387-437.

1043. Steinke JW, Bradley D, Arango P, Crouse CD, Frierson H, Kountakis SE, et al. Cysteinyl leukotriene expression in chronic hyperplastic sinusitis-nasal polyposis: importance to eosinophilia and asthma. The Journal of allergy and clinical immunology. 2003 Feb; 111(2):342-9.

1044. Hirata H, Arima M, Fukushima Y, Honda K, Sugiyama K, Tokuhisa T, et al. Over-expression of the LTC4 synthase gene in mice reproduces human aspirin-induced asthma. Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology. 2011 Aug;41(8):1133-42.

1045. Sampson AP. Leukotriene C4 synthase: the engine of aspirin intolerance? Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology. 2011 Aug;41(8):1050-3.

1046. Perez-Novo CA, Watelet JB, Claeys C, Van Cauwenberge P, Bacher t C. Prostaglandin, leukotriene, and lipoxin balance in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyposis. The Journal of allergy and clinical immunology. 2005 Jun;115(6):1189-96.

1047. Ebbens FA, Maldonado M, de Groot EJ, Alobid I, van Drunen CM, Picado C, et al. Topical glucocorticoids downregulate COX-1 positive cells in nasal polyps. Allergy. 2009 Jan;64(1):96-103.

1048. Gervais FG, Cruz RP, Chateauneuf A, Gale S, Sawyer N, Nantel F, et al. Selective modulation of chemokinesis, degranulat ion, and apoptos is in eosinophils through the PGD2 receptors CRTH2 and DP. The Journal of allergy and clinical immunology. 2001 Dec;108(6):982-8.

1049. Schratl P, Royer JF, Kostenis E, Ulven T, Sturm EM, Waldhoer M, et al. The role of the prostaglandin D2 receptor, DP, in eosinophil trafficking. J Immunol. 2007 Oct 1;179(7):4792-9.

1050. Nantel F, Fong C, Lamontagne S, Wright DH, Giaid A, Desrosiers M, et al. Expression of prostaglandin D synthase and the prostaglandin D2 receptors DP and CRTH2 in human nasal mucosa. Prostaglandins Other Lipid Mediat. 2004 Jan;73(1-2):87-101.

1051. Perez-Novo CA, Holtappels G, Vinall SL, Xue L, Zhang N, Bachert C, et al. CRTH2 mediates the activation of human Th2 cells in response to PGD(2) released from IgE/anti-IgE treated nasal polyp tissue. Allergy. 2010 Mar;65(3):304-10.

1052. Okano M, Fujiwara T, Yamamoto M, Sugata Y, Matsumoto R, Fukushima K, et al. Role of prostaglandin D2 and E2 terminal synthases in chronic rhinosinusitis. Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology. 2006 Aug;36(8):1028-38.

1053. Yamamoto M, Okano M, Fujiwara T, Kariya S, Higaki T, Nagatsuka H, et al. Expression and Characterization of PGD2 Receptors in Chronic Rhinosinusitis: Modulation of DP and CRTH2 by PGD2. International Archives of Allergy and Immunology. 2009;148:127-36.

1054. Fortner CN, Breyer RM, Paul RJ. EP2 receptors mediate airway relaxation to substance P, ATP, and PGE2. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2001 Aug;281(2):L469-74.

1055. Picado C, Fernandez-Morata JC, Juan M, Roca-Ferrer J, Fuentes M, Xaubet A, et al. Cyclooxygenase-2 mRNA is downexpressed in nasal polyps from aspirin-sensitive asthmatics. American journal of respiratory and critical care medicine. 1999 Jul;160(1):291-6.

1056. Mullol J, Fernandez-Morata JC, Roca-Ferrer J, Pujols L, Xaubet A, Benitez P, et al. Cyclooxygenase 1 and cyclooxygenase 2 expression is abnormally regulated in human nasal polyps. The Journal of allergy and clinical immunology. 2002 May;109(5):824-30.

1057. Fritz SB, Terrell JE, Conner ER, Kukowska-Latallo JF, Baker JR. Nasal mucosal gene expression in patients with allergic rhinitis with and without nasal polyps. The Journal of allergy and clinical immunology. 2003 Dec;112(6):1057-63.

1058. Benson M, Carlsson L, Adner M, Jernas M, Rudemo M, Sjogren A, et al. Gene profiling reveals increased expression of uteroglobin and other anti-inflammatory genes in glucocorticoid-treated nasal polyps. The Journal of allergy and clinical immunology. 2004 Jun;113(6):1137-43.

1059. Liu Z, Kim J, Sypek JP, Wang IM, Horton H, Oppenheim FG, et al. Gene expression profiles in human nasal polyp tissues studied by means of DNA microarray. Journal of Allergy & Clinical Immunology. 2004;114(4):783-90.

1060. Sidhu SS, Yuan S, Innes AL, Kerr S, Woodruff PG, Hou L, et al. Roles of epithelial cell-derived periostin in TGFbeta activation, collagen production, and collagen gel elasticity in asthma. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010 Aug 10;107(32):14170-5.

1061. Rho HS, Lee SH, Lee HM, Jung HH, Choi J, Park MK, et al. Overexpression of hepatocyte growth factor and its receptor c-Met in nasal polyps. Archives of otolaryngology—head & neck surgery. 2006 Sep;132(9):985-9.

1062. Castano R, Bosse Y, Endam LM, Filali-Mouhim A, Desrosiers M. c-MET pathway involvement in chronic rhinosinusitis: a genetic association analysis. Otolaryngology—head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2010 May;142(5):665-71 e1-2.

1063. Reh DD, Ramanathan M, Jr., Sultan B, Wang Y, May L, Lane AP. The role of hepatocyte growth factor/c-Met in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. American journal of rhinology & allergy. 2010 Jul-Aug;24(4):266-70.

1064. Anand VK, Kacker A, Orjuela AF, Huang C, Manarey C, Xiang J. Inflammatory pathway gene expression in chronic rhinosinusitis. American journal of rhinology. 2006 Jul-Aug;20(4):471-6.

1065. Wang X, Dong Z, Zhu DD, Guan B. Expression profile of immune-associated genes in nasal polyps. Annals of Otology, Rhinology & Laryngology. 2006;115(6):450-6.

1066. Lee J, Kang H, Woo J, Chae S, Lee S, Hwang S. Up-regulation of chemokine ligand 20 in chronic rhinosinusitis. Archives of otolaryngology—head & neck surgery. 2006;132(5):537-41.

1067. Figueiredo CR, Santos RP, Silva ID, Weckx LL. Microarray cDNA to identify inflammatory genes in nasal polyposis. American journal of rhinology. 2007 Mar-Apr;21(2):231-5.

1068. Bolger WE, Joshi AS, Spear S, Nelson M, Govindaraj K. Gene expression analysis in sinonasal polyposis before and after oral cor ticosteroids: a preliminary investigation. Otolaryngology—head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2007 Jul;137(1):27-33.

1069. Wu J, Bing L, Jin H, Jingping F. Gene expression profiles of nasal polyps associated with allergic rhinitis. Am J Otolaryngol. 2009 Jan-Feb;30(1):24-32.

1070. Rostkowska-Nadolska B, Kapral M, Fraczek M, Kowalczyk M, Gawron W, Mazurek U. A microarray study of gene expression profiles in nasal polyps. Auris Nasus Larynx. 2011 Feb;38(1):58-64.

1071. Lund V. Quantification for staging sinusitis. The staging and Therapy Group. The Annals of otology, rhinology, and laryngology. 1995(167):17-21.

1072. Ferguson BJ, Narita M, Yu VL, Wagener MM, Gwaltney JM, Jr. Prospective obser v a t iona l s study of chronic rhinosinusitis: environmental triggers and antibiotic implications. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2012 Jan;54(1):62-8.

1073. Stankiewicz JA, Chow JM. Nasal endoscopy and the definition and diagnosis of chronic rhinosinusitis. Otolaryngology—head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2002 Jun;126(6):623-7.

1074. Bhattacharyya N, Lee LN. Evaluating the diagnosis of chronic rhinosinusitis based on clinical guidelines and endoscopy. Otolaryngol Head Neck Surg. 2010;143(1):147-51.

1075. Ling FT, Kountakis SE. Important clinical symptoms in patients undergoing functional endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. The Laryngoscope. 2007 Jun;117(6):1090-3.

1076. West B, Jones NS. Endoscopy-negative, computed tomography-negative facial pain in a nasal clinic. The Laryngoscope. 2001 Apr;111(4 Pt 1):581-6.

1077. Aaseth K, Grande RB, Kvaerner K, Lundqvist C, Russell MB. Chronic rhinosinusitis gives a ninefold increased risk of chronic headache. The Akershus study of chronic headache. Cephalalgia : an international journal of headache. 2010 Feb;30(2):152-60.

1078. Schubert CR, Cruickshanks KJ, Klein BE, Klein R, Nondahl DM. Olfactory impairment in older adults: five-year incidence and risk factors. The Laryngoscope. 2011 Apr;121(4):873-8.

1079. Litvack JR, Fong K, Mace J, James KE, Smith TL. Predictors of olfactory dysfunction in patients with chronic rhinosinusitis. The Laryngoscope. 2008 Dec;118(12):2225-30.

1080. Craig TJ, Ferguson BJ, Krouse JH. Sleep impairment in allergic rhinitis, rhinosinusitis, and nasal polyposis. Am J Otolaryngol. 2008 May-Jun;29(3):209-17.

1081. Rombaux P, Liistro G, Hamoir M, Bertrand B, Auber t G, Verses T, et al. Nasal obstruction and its impact on sleeprelated breathing disorders. Rhinology. 2005 Dec;43(4):242-50.

1082. Storms W, Yawn B, Fromer L. Therapeutic options for reducing sleep impairment in allergic rhinitis, rhinosinusitis, and nasal polyposis. Current medical research and opinion. 2007;23(9):2135-46.

1083. Lim M, Lew-Gor S, Darby Y, Brookes N, Scadding G, Lund VJ. The relationship between subjective assessment instruments in chronic rhinosinusitis. Rhinology. 2007 Jun;45(2):144-7.

1084. Ryan WR, Ramachandra T, Hwang PH. Correlations between symptoms, nasal endoscopy, and in-office computed tomography in post-surgical chronic rhinosinusitis patients. The Laryngoscope. 2011 Mar;121(3):674-8.

1085. Lildholdt T, Rundcrantz H, Bende M, Larsen K. Glucocorticoid treatment for nasal polyps. The use of topical budesonide powder, intramuscular betamethasone, and surgical treatment. Archives of otolaryngology—head & neck surgery. 1997;123(6):595-600.

1086. Ragab A, Clement P, Vincken W. Correlation between the cytology of the nasal middle meatus and BAL in chronic rhinosinusitis. Rhinology. 2005 Mar;43(1):11-7.

1087. Ozcan M, Unal A, Aksaray S, Yalcin F, Akdeniz T. Correlation of middle meatus and ethmoid sinus microbiology in patients with chronic sinusitis. Rhinology. 2002;40(1):24-7.

1088. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography—an increasing source of radiat ion exposure. The New England journal of medicine. 2007 Nov 29;357(22):2277-84.

1089. Brenner DJ. Should we be concerned about the rapid increase in CT usage? Reviews on environmental health. 2010 Jan-Mar;25(1):63-8.

1090. Schell B, Bauer RW, Lehnert T, Kerl JM, Hambek M, May A, et al. Low-dose computed tomography of the paranasal sinus and facial skull using a high-pitch dual-source system—first clinical results. European radiology. 2011 Jan;21(1):107-12.

1091. Hodez C, Griffaton-Taillandier C, Bensimon I. Cone-beam imaging: applications in ENT. European annals of otorhinolaryngology, head and neck diseases. 2011 Apr;128(2):65-78.

1092. Bachert K. Evaluation of effective pat ient dose in paranasal sinus imaging: comparison of cone beam CT, digital tomosynthesis and multislice CT. World Congress on medical Physics and Biomedical Engineering. 2009(25):458-60.

1093. Lin HW, Bhattacharyya N, Brenner DJ, Schell B, Bauer RW, Lehnert T, et al. Diagnostic and staging accuracy of magnetic resonance imaging for the assessment of sinonasal disease. Should we be concerned about the rapid increase in CT usage? Low-dose computed tomography of the paranasal sinus and facial skull using a high-pitch dual-source system—first clinical results. Cone-beam imaging: applications in ENT. Am J Rhinol Allergy. 2009;23(1):36-9.

1094. Lund VJ, Mack ay IS. Staging in rhinosinusitus. Rhinology. 1993;31(4):183-4.

1095. Metson R, Gliklich RE, Stankiewicz JA, Kennedy DW, Duncavage JA, Hoffman SR, et al. Comparison of sinus computed tomography staging systems. Otolaryngology—head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 1997;117(4):372-9.

1096. Oluwole M, Russell N, Tan L, Gardiner Q, White P. A comparison of computerized tomographic staging systems in chronic sinusitis. Clin Otolaryngol. 1996;21(1):91-5.

1097. Andersen I, Camner P, Jensen PL, Philipson K, Proctor DF. Nasal clearance in monozygotic twins. Am Rev Respir Dis. 1974;110(3):301-5.

1098. Puchelle E, Aug F, Pham QT, Bertrand A. Comparison of three methods for measuring nasal mucociliary clearance in man. Acta Otolaryngol. 1981 Mar-Apr;91(3-4):297-303.

1099. Passali D, Bellussi L, Bianchini Ciampoli M, De Seta E. Experiences in the determination of nasal mucociliary transport time. Acta Otolaryngol. 1984 Mar-Apr;97(3-4):319-23.

1100. Passali D, Ferri R, Becchini G, Passali GC, Bellussi L. Alterations of nasal mucociliary transport in patients with hypertrophy of the inferior turbinates, deviations of the nasal septum and chronic sinusitis. 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 Surgery. 1999;256(7):335-7.

1101. Rutland J, Dewar A, Cox T, Cole P. Nasal brushing for the study of ciliary ultrastructure. J Clin Pathol. 1982;35(3):357-9.

1102. Rautiainen M, Matsune S, Shima S, Sakamoto K, Hanamure Y, Ohyama M. Ciliary beat of cultured human respiratory cells studied with differential interference microscope and high speed video system. Acta Otolaryngol. 1992 Sep;112(5):845-51.

1103. Lund VJ, Scadding GK. Objective as ses sment of endoscopic sinus surgery in the management of chronic rhinosinusitis: an update. J Laryngol Otol. 1994;108(9):749-53.

1104. Abdel-Hak B, Gunkel A, Kanonier G, Schrott-Fischer A, Ulmer H, Thumfart WI. Ciliary beat frequency, olfaction and endoscopic sinus surgery. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec. 1998;60(4): 202-5.

1105. Jorissen M, Van der Schueren B, Van den Berghe H, Cassiman JJ. Contribution of in vitro culture methods for respiratory epithelial cells to the study of the physiology of the respiratory tract. The European respiratory journal: official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology. 1991 Feb;4(2):210-7.

1106. Afzelius BA. A human syndrome caused by immotile cilia. Science (New York, NY). 1976 Jul 23;193(4250):317-9.

1107. Delclaux C, Malinvaud D, Chevalier-Bidaud B, Callens E, Mahut B, Bonfils P. Nitric oxide evaluation in upper and lower respiratory tracts in nasal polyposis. Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology. 2008 Jul;38(7):1140-7.

1108. Holmstrom M, Scadding GK, Lund VJ, Darby YC. Assessment of nasal obstruction. A comparison between rhinomanometry and nasal inspiratory peak flow. Rhinology. 1990;28(3):191-6.

1109. Lund VJ, Flood J, Sykes AP, Richards DH. Effect of fluticasone in severe polyposis. Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery. 1998;124(5):513-8.

1110. Hox V, Bobic S, Callebaux I, Jorissen M, Hellings PW. Nasal obstruction and smell impairment in nasal polyp disease: correlation between objective and subjective parameters. Rhinology. 2010 Dec;48(4):426-32.

1111. Ottaviano G, Scadding GK, Coles S, Lund VJ. Peak nasal inspiratory flow; normal range in adult population. Rhinology. 2006 Mar;44(1):32-5.

1112. da Cunha Ibiapina C, Ribeiro de Andrade C, Moreira Camargos PA, Goncalves Alvim C, Augusto Cruz A. Reference values for peak nasal inspiratory flow in children and adolescents in Brazil. Rhinology. 2011 Aug;49(3):304-8.

1113. Spronsen V. Peak nasal inspiratory flow in health children. Rhinol Suppl. 2012;in press.

1114. Ottaviano G, Lund VJ, Coles S, Staffieri A, Scadding GK. Does peak nasal inspiratory flow relate to peak expiratory flow? Rhinology. 2008 Sep;46(3):200-3.

1115. Timperley D, Srubisky A, Stow N, Marcells GN, Har vey RJ. Minimal clinically important differences in nasal peak inspiratory flow. Rhinology. 2011 Mar;49(1):37-40.

1116. Thulesius HL, Cervin A, Jessen M. Can we always trust rhinomanometry? Rhinology. 2011 Mar;49(1):46-52.

1117. Clement PA, Gordts F. Consensus report on acoustic rhinometry and rhinomanometr y. Rhinology. 2005 Sep;43(3):169-79.

1118. Straszek SP, Schlunssen V, Sigsgaard T, Pedersen OF. Reference values for acoustic rhinometry in decongested school children and adults: the most sensitive measurement for change in nasal patency. Rhinology. 2007 Mar;45(1):36-9.

1119. Haavisto LE, Vahlberg TJ, Sipila JI. A follow-up study with acoustic rhinometry in children using nasal insulin. Rhinology. 2010 Mar;48(1):95-9.

1120. Haavisto LE, Vahlberg TJ, Sipila JI. Reference values for acoustic rhinometry in children at baseline and after decongestion. Rhinology. 2011 Jun;49(2):243-7.

1121. Lund VJ, Holmstrom M, Scadding GK. Functional endoscopic sinus surgery in the management of chronic rhinosinusitis. An objective assessment. J Laryngol Otol. 1991;105(10):832-5.

1122. Numminen J, Dastidar P, Heinonen T, Karhuketo T, Rautiainen M. Reliability of acoustic rhinometry. Respiratory medicine. 2003;97(4):421-7.

1123. Munoz-Cano R, Salvador R, Valero A, Berenguer J, Alobid I, Bartra J, et al. Accuracy of acoustic rhinometry versus computed tomography in the evaluation of nasal cavity in patients with nasal polyposis. Rhinology. 2010 Jun;48(2):224-7.

1124. Juto JE, Lundberg C. An optical method for determining changes in mucosal congestion in the nose in man. Acta Otolaryngol. 1982;94(1-2):149-56.

1125. Ellegard E. Practical aspects on rhinostereometry. Rhinology. 2002 Sep;40(3):115-7.

1126. 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. The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience. 2010 Feb 10;30(6):2324-9.

1127. Amoore JE. Odor standards in squeeze bottlekits for matching quality and intensity. Wat Sci Tech. 1992;25:1-9.
1128. Rowe-Jones JM, Mackay IS. A prospective study of olfaction following endoscopic sinus surgery with adjuvant medical treatment. Clin Otolaryngol. 1997;22(4):377-81.
1129. Delank KW, Stoll W. Olfactory function after functional endoscopic sinus surgery for chronic sinusitis. Rhinology. 1998;36(1):15-9.
1130. Simmen D. Screeningtest des Geruchssinnes mit Riechdisketten. Laryngorhinootologie. 1998;77:1-6.
1131. Briner HR, Simmen D, Jones N. Impaired sense of smell in patients with nasal surgery. Clinical otolaryngology and allied sciences. 2003 Oct;28(5):417-9.
1132. Kobal G, Hummel T, Sekinger B, Barz S, Roscher S, Wolf S. "Sniffin' sticks": screening of olfactory performance. Rhinology. 1996;34(4): 222-6.
1133. Welge-Lussen A, Gudziol V, Wolfensberger M, Hummel T. Olfactory testing in clinical settings - is there additional benefit from unilateral testing? Rhinology. 2010 Jun;48(2):156-9.
1134. Thomas-Danguin T, Rouby C, Sicard G, Vigouroux M, Farget V, Johanson A, et al. Development of the ETOC: a European test of olfactory capabilities. Rhinology. 2003 Sep;41(3):142-51.
1135. Wang Y, Zhuang L. [Endoscopic sinus surgery, clinical observation with 40 cases]. Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi. 2002;16(8):418-9.
1136. Ji X, Liang C, Wu X, Xie J. [Evaluation on hemorrhage factors secondary to endoscopic sinus surgery with multiple stepwise regression analysis]. Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi. 2002;16(8):404-6.
1137. Gaby AR. Intravenous nutrient therapy: the "Myers' cocktail". Altern Med Rev. 2002;7(5):389-403.
1138. Adachi M, Furuta S, Suzuki S, Maeda Tl. [Bacterial examination of sinusitis using antral puncture and irrigation]. Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho. 2002;105(9):925-30.
1139. Shamsiev DF, Mirazizov KD. [Endoscopic maxillary sinusotomy]. Vestn Otorinolaringol. 2002(4):39-40.
1140. Vladimirova EB. [The course of repair processes in the maxillary sinuses after radical surgery]. Vestn Otorinolaringol. 2002(4):11-4.
1141. Djordjevic V, Milovanovic J, Janosevic L. [Treatment of otitis and sinusitis with antibiotics]. Srp Arh Celok Lek. 2002;130(Suppl 1):59-61.
1142. Dragojlovic J, Milosevic B, Sasic M. [Endocranial bac ter ial infec t ions originating in the otorhinolaryngologic area]. Srp Arh Celok Lek. 2002;130(Suppl 1):16-21.
1143. Ladich ER, Lewin-Smith MR, Specht CS, Moroz AL, Kalasinsky VF, Mullick FG. A histopathological study of head and neck specimens from a cohort of Persian Gulf War military veterans. Mil Med. 2002;167(10):864-7.
1144. Jaber R. Respiratory and allergic diseases: from upper respiratory tract infections to asthma. Prim Care. 2002 Jun;29(2):231-61.
1145. Balbisi EAl. Cefditoren, a new aminothiazolyl cephalosporin. Pharmacotherapy. 2002;22(10):1278-93.
1146. File TM, Jr., Jacobs MR, Poole MD, Wynne B. Outcome of treatment of respiratory tract infections due to Streptococcus pneumoniae, including drug-resistant strains, with pharmacok inetically enhanced amoxycillin/clavulanate. Int J Antimicrob Agents. 2002;20(4):235-47.
1147. Ehnhage A, Kolbeck KG, Juto JE, Dahlen B, Stjarne P. Evaluation of nasal mucosal swelling and microcirculation throughout nasal and bronchial provocat ion tests with lysine-aspirin in asthmatics with nasal polyposis. Rhinology. 2010 Jun;48(2):216-23.
1148. Cambau E. [C-reactive protein: general review and role in the study of infections]. Pathol Biol (Paris). 1988 Dec;36(10):1232-6.
1149. Ahlers AA, Schonheyder HC. [C-reactive protein in patients with infection]. Ugeskr Laeger. 1990 Dec 31;153(1):13-6.
1150. Bjerrum L, Gahrn-Hansen B, Munck AP. C-reactive protein measurement in general practice may lead to lower antibiotic prescribing for sinusitis. British Journal of General Practice. 2004;54(506):659-62.
1151. Scadding G. Diagnostic tools in Rhinology EAACI position Paper. Clin Transl Allergy. 2011(12):1-39.
1152. Stull DE, Krouse J, Meltzer EO, Roberts L, Kim S, Frank L, et al. Development and validation of the Congestion Quantifier seven-item test (CQ7): a screening tool for nasal congestion. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2007 Nov-Dec;10(6):457-65.
1153. Fairley JW, Durham LH, Ell SR. Correlation of subjective sensation of nasal patency with nasal inspiratory peak flow rate. Clinical otolaryngology and allied sciences. 1993 Feb;18(1):19-22.
1154. Sipila J, Suonpaa J, Laippala P. Sensation of nasal obstruction compared to rhinomanometric results in patients referred for septoplasty. Rhinology. 1994;32(3):141-4.
1155. Simola M, Malmberg H. Sensation of nasal airflow compared with nasal airway resistance in patients with rhinitis. Clin Otolaryngol. 1997;22(3):260-2.
1156. Hirschberg A, Rezek O. Correlation between objective and subjective assessments of nasal patency. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec. 1998;60(4):206-11.
1157. Nathan RA, Eccles R, Howar th PH, Steinsvag SK, Togias A. Objective monitoring of nasal patency and nasal physiology in rhinitis. The Journal of allergy and clinical immunology. 2005 Mar;115(3 Suppl 1):S442-59.
1158. Numminen J, Ahtinen M, Huhtala H, Rautiainen M. Comparison of rhinometric measurements methods in intranasal pathology. Rhinology. 2003;41(2):65-8.
1159. Jones AS, Willatt DJ, Durham LM. Nasal airflow: resistance and sensation. J Laryngol Otol. 1989;103(10):909-11.
1160. Eccles R, Jones AS. The effect of menthol on nasal resistance to air flow. J Laryngol Otol. 1983 Aug;97(8):705-9.
1161. Roithmann R, Cole P, Chapnik J, Barreto SM, Szalai JP, Zamel N. Acoustic rhinometry, rhinomanometry, and the sensation of nasal patency: a correlative study. J Otolaryngol. 1994 Dec;23(6):454-8.

1162. Panagou P, Loukides S, Tsipra S, Syrigou K, Anastasakis C, Kalogeropoulos N. Evaluation of nasal patency: comparison of patient and clinician assessments with rhinomanometry. Acta Otolaryngol. 1998 Nov;118(6):847-51.

1163. Szucs E, Clement PA. Acoustic rhinometry and rhinomanometry in the evaluation of nasal patency of patients with nasal septal deviation. American journal of rhinology. 1998;12(5):345-52.

1164. Eccles R, Jawad MS, Jawad SS, Angello JT, Druce HM. Efficacy and safety of single and multiple doses of pseudoephedrine in the treatment of nasal congestion associated with common cold. American journal of rhinology. 2005 Jan-Feb;19(1):25-31.

1165. Larsson C, Millqvist E, Bende M. Relationship between subjective nasal stuffiness and nasal patency measured by acoustic rhinometry. American journal of rhinology. 2001 Nov-Dec;15(6):403-5.

1166. Ostberg B, Winther B, Borum P, Mygind N. Common cold and high-dose ipratropium bromide: use of anticholinergic medication as an indicator of reflex-mediated hypersecretion. Rhinology. 1997 Jun;35(2):58-62.

1167. Malmberg H, Grahne B, Holopainen E, Binder E. Ipratropium (Atrovent) in the treatment of vasomotor rhinitis of elderly patients. Clin Otolaryngol. 1983 Aug;8(4):273-6.

1168. Simola M. Allergic and non-allergic rhinitis: a long term clinical follow up study. Helsinki University. 2001.

1169. Benitez P, Alobid I, de Haro J, Berenguer J, Bernal-Sprekelsen M, Pujols L, et al. A short course of oral prednisone followed by intranasal budesonide is an effective treatment of severe nasal polyps. The Laryngoscope. 2006 May;116(5):770-5.

1170. Pade J, Humme IT. Olfactory function following nasal surgery. The Laryngoscope. 2008 Jul;118(7):1260-4.

1171. Minovi A, Hummel T, Ural A, Draf W, Bockmuhl U. Predictors of the outcome of nasal surgery in terms of olfactory function. European archives of otorhino-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 Surgery. 2008 Jan;265(1):57-61.

1172. Olsson P, Ehnhage A, Nordin S, Stjarne P. Quality of life is improved by endoscopic surger y and fluticasone in nasal polyposis with asthma. Rhinology. 2010 sep;48(3):325-30.

1173. Williams JW, Jr., Roberts L, Jr., Distell B, Simel DL. Diagnosing sinusitis by X-ray: is a single Waters view adequate? J Gen Intern Med. 1992 Sep-Oct;7(5):481-5.

1174. Jones NS, Cooney TR. Facial pain and sinonasal surgery. Rhinology. 2003 Dec;41(4):193-200.

1175. Agius AM. Chronic sinusitis in Malta—correlation between symptoms and CT scan. Rhinology. 2010 Mar;48(1):59-64.

1176. Agius AM. Long-term follow-up of patients with facial pain in chronic rhinosinusitis—correlation with nasal endoscopy and CT. Rhinology. 2010 Mar;48(1):65-70.

1177. Mudgil SP, Wise SW, Hopper KD, Kasales CJ, Mauger D, Fornadley JA. Correlation between presumed sinusitis-induced pain and paranasal sinus computed tomographic f indings. Annal s of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology. 2002 Feb;88(2):223-6.

1178. Piccirillo JF, Merritt MG, Jr., Richards ML. Psychometric and clinimetric validity of the 20-Item Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-20). Otolaryngology—head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2002 Jan;126(1):41-7.

1179. Bhattacharyya T, Piccirillo J, Wippold FJ, 2nd. Relationship between patient-based descriptions of sinusitis and paranasal sinus computed tomographic findings. Archives of otolaryngology—head & neck surgery. 1997 Nov;123(11):1189-92.

1180. Wabnitz DAM, Nair S, Wormald PJ. Correlation between preoperative symptom scores, quality - of - life questionnaires, and staging with computed tomography in patients with chronic rhinosinusitis. American journal of rhinology. 2005;19(1):91-6.

1181. Stewart MG, Sicard MW, Piccirillo JF, Diaz-Marchan PJ. Severity staging in chronic sinusitis: are CT scan findings related to patient symptoms? American journal of rhinology. 1999 May-Jun;13(3):161-7.

1182. 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: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2007 Oct;137(4):555-61.

1183. Andre RF, Vuyk HD, Ahmed A, Graamans K, Nolst Trenite GJ. Correlation between subjective and objective evaluation of the nasal airway. A systematic review of the highest level of evidence. Clin Otolaryngol. 2009 Dec;34(6):518-25.

1184. Girman CJ, Jacobsen SJ, Guess HA, Oesterling JE, Chute CG, Panser LA, et al. Natural history of prostatism: relationship among symptoms, prostate volume and peak urinary flow rate. J Urol. 1995 May;153(5):1510-5.

1185. Alonso J, Anto JM, Gonzalez M, Fiz JA, Izquierdo J, Morera J. Measurement of general health status of non-oxygendependent chronic obstructive pulmonary disease patients. Med Care. 1992 May;30(5 Suppl):MS125-35.

1186. Wilson IB, Cleary PD. Linking clinical variables with health-related quality of life. A conceptual model of patient outcomes. JAMA. 1995 Jan 4;273(1):59-65.

1187. Baumann I, Blumenstock G, Zalaman IM, Praetorius M, Klingmann C, Sittel C, et al. Impact of gender, age, and comorbidities on quality of life in patients with chronic rhinosinusitis. Rhinology. 2007 Dec;45(4):268-72.

1188. Brandsted R, Sindwani R. Impact of depression on disease-specific symptoms and quality of life in patients with chronic rhinosinusitis. American journal of rhinology. 2007 Jan-Feb;21(1):50-4.

1189. Smith TL, Litvack JR, Hwang PH, Loehrl TA, Mace JC, Fong KJ, et al. Determinants of outcomes of sinus surgery: a multiinstitutional prospective cohort study. Otolaryngol Head Neck Surg. 2010;142(1):55-63.
1190. Stewart M. Sinus pain: is it real? Current Opinions in Otorhinolaryngology & Head and Neck Surgery. 2002(10):29-32.
1191. Clifton NJ, Jones NS. Prevalence of facial pain in 108 consecutive patients with paranasal mucopurulent discharge at endoscopy. J Laryngol Otol. 2007 Apr;121(4):345-8.
1192. Fahy C, Jones NS. Nasal polyposis and facial pain. Clinical otolaryngology and allied sciences. 2001 Dec;26(6):510-3.
1193. Tarabichi M. Characteristics of sinusrelated pain. Otolaryngology—head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2000 Jun;122(6):842-7.
1194. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. Cephalalgia : an international journal of headache. 2004;24 Suppl 1:9-160.
1195. Shields G, Seikaly H, LeBoeuf M, Guinto F, LeBoeuf H, Pincus T, et al. Correlation between facial pain or headache and computed tomography in rhinosinusitis in Canadian and U.S. subjects. The Laryngoscope. 2003;113(6):943-5.
1196. Cady RK, Schreiber CP. Sinus problems as a cause of headache refractoriness and migraine chronification. Current pain and headache reports. 2009 Aug;13(4):319-25.
1197. Howe L, Jones NS. Guidelines for the management of periorbital cellulitis/abscess. Clinical otolaryngology and allied sciences. 2004 Dec;29(6):725-8.
1198. Mehle ME, Kremer PS. Sinus CT scan findings in “sinus headache” migraineurs. Headache. 2008 Jan;48(1):67-71.
1199. Marshall AH, Jones NS. The utility of radiologic studies in the diagnosis and management of rhinosinusitis. Current Infectious Disease Reports. [Review]. 2003;5(3):199-204.
1200. Jeffrey Modell Foundation. National Primary Immunodeficiency Centre. Available from: http://www.jmfworld.org http://www.jmfworld.org.
1201. Cooney TR, Huissoon AP, Powell RJ, Jones NS. Investigation for immunodeficiency in patients with recurrent ENT infections. Clinical otolaryngology and allied sciences. 2001 Jun;26(3):184-8.
1202. Gwaltney JM, Jr. Acute community-acquired sinusitis. Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 1996 Dec;23(6):1209-23; quiz 24-5.
1203. Berg O, Carenfel t C, Kronval l G. Bacteriology of maxillary sinusitis in relation to character of inflammation and prior treatment. Scand J Infect Dis. 1988;20(5):511-6.
1204. Ruoff G. Upper respiratory tract infections in family practice. Pediatr Infect Dis J. 1998 Aug;17(8 Suppl):S73-8.
1205. Benninger MS. Adult chronic rhinosinusitis: Definitions, diagnosis, epidemiology, and pathophysiology. Otolaryngology - Head & Neck Surgery. [Review]. 2003;129(3 SUPPL.):S1-S32.
1206. Brook I. Microbiology and management of sinusitis. J Otolar yngol. 1996 Aug;25(4):249-56.
1207. Terris MH, Davidson TM. Review of published results for endoscopic sinus surgery. Ear, nose, & throat journal. 1994 Aug;73(8):574-80.
1208. Levine HL. Functional endoscopic sinus surgery: evaluation, surgery, and follow-up of 250 patients. The Laryngoscope. 1990 Jan; 100(1):79-84.
1209. Khalid AN, Quraishi SA, Kennedy DW. Long-term quality of life measures after functional endoscopic sinus surgery. American journal of rhinology. 2004;18(3):131-6.
1210. Kennedy DW, Zinreich SJ, Shaalan H, Kuhn F, Naclerio R, Loch E. Endoscopic middle meatal antrostomy: theory, technique, and patency. The Laryngoscope. 1987 Aug;97(8 Pt 3 Suppl 43):1-9.
1211. Hosemann W, Wigand ME, Fehle R, Sebastian J, Diepgen DL. [Results of endonasal ethmoid bone operations in diffuse hyperplastic chronic paranasal sinusitis]. Hno. 1988 Feb;36(2):54-9.
1212. Schaefer SD, Manning S, Close LG. Endoscopic paranasal sinus surgery: indications and considerations. The Laryngoscope. 1989 Jan;99(1):1-5.
1213. Stammberger H, Posawetz W. Functional endoscopic sinus surgery. Concept, indications and results of the Messerklinger technique. 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 Surgery. 1990;247(2):63-76.
1214. Wigand ME, Hosemann WG. Results of endoscopic surgery of the paranasal sinuses and anterior skull base. J Otolaryngol. 1991 Dec;20(6):385-90.
1215. Schaitkin B, May M, Shapiro A, Fucci M, Mester SJ. Endoscopic sinus surgery: 4-year follow-up on the first 100 patients. The Lar yngoscope. 1993 Oct;103(10):1117-20.
1216. Vleming M, Middelweerd MJ, de Vries N. [Good results of endoscopic paranasal sinus surgery for chronic or recurrent sinusitis and for nasal polyps]. Ned Tijdschr Geneeskd. 1993 Jul 17;137(29):1453-6.
1217. Danielsen A, Olofsson J. Endoscopic endonasal sinus surgery. A long-term follow-up study. Acta Otolaryngol. 1996 Jul;116(4):611-9.
1218. Jakobsen J, Svendstrup F. Functional endoscopic sinus surgery in chronic sinusitis—a series of 237 consecutively operated patients. Acta Otolaryngol Suppl. 2000;543:158-61.
1219. Mehanna H, Mills J, Kelly B, McGarry GW. Benefit from endoscopic sinus surgery. Clinical otolaryngology and allied sciences. 2002 Dec;27(6):464-71.
1220. Obermann M, Yoon MS, Dommes P, Kuznetsova J, Maschke M, Weimar C, et al. Prevalence of trigeminal autonomic symptoms in migraine: a population-based study. Cephalalgia : an international journal of headache. 2007 Jun;27(6):504-9.
1221. Daudia AT, Jones NS. Facial migraine in a rhinological setting. Clinical otolaryngology and allied sciences. 2002 Dec;27(6):521-5.

1222. Barbanti P, Fabbrini G, Pesare M, Vanacore N, Cerbo R. Unilateral cranial autonomic symptoms in migraine. Cephalalgia : an international journal of headache. 2002 May;22(4):256-9.

1223. Kari E, DelGaudio JM. Treatment of sinus headache as migraine: the diagnostic utility of triptans. The Laryngoscope. 2008 Dec;118(12): 2235-9.

1224. Jones NS. Classification and diagnosis of facial pain. Hosp Med. 2001 Oct;62(10):598-606.

1225. Obermann M, Mueller D, Yoon MS, Pageler L, Diener H, Katsarava Z. Migraine with isolated facial pain: a diagnostic challenge. Cephalalgia : an international journal of headache. 2007 Nov;27(11):1278-82.

1226. Yoon MS, Mueller D, Hansen N, Poitz F, Slomke M, Dommes P, et al. Prevalence of facial pain in migraine: a populationbased study. Cephalalgia: an international journal of headache. 2010 Jan;30(1):92-6.

1227. Victor TW, Hu X, Campbell JC, Buse DC, Lipton RB. Migraine prevalence by age and sex in the United States: a life-span study. Cephalalgia: an international journal of headache. 2010 Sep;30(9): 1065-72.

1228. Griggs RC, Nutt JG. Episodic ataxias as channelopathies. Ann Neurol. 1995 Mar;37(3):285-7.

1229. Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, van Eijk R, Oefner PJ, Hoffman SM, et al. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca2+ channel gene CACNL1A4. Cell. 1996 Nov 1;87(3):543-52.

1230. Weiller C, May A, Limmroth V, Juptner M, Kaube H, Schayck RV, et al. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. Nat Med. 1995 Jul;1(7):658-60.

1231. May A, Goadsby PJ. Cluster headache: imaging and other developments. Curr Opin Neurol. 1998 Jun;11(3):199-203.

1232. May A, Goadsby PJ. Hypothalamic involvement and activation in cluster headache. Current pain and headache reports. 2001 Feb;5(1):60-6.

1233. Edvinsson L, Goadsby PJ. Neuropeptides in the cerebral circulation: relevance to headache. Cephalalgia : an international journal of headache. 1995;15(4):272-6.

1234. Goadsby PJ , Edv ins son L . The trigeminovascular system and migraine: studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. Ann Neurol. 1993 Jan;33(1):48-56.

1235. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Release of vasoactive peptides in the extracerebral circulation of humans and the cat during activation of the trigeminovascular system. Ann Neurol. 1988 Feb;23(2): 193-6.

1236. Goadsby PJ. Neuroimaging in headache. Microsc Res Tech. 2001 May 1;53(3):179-87.

1237. Olesen J. Clinical and pathophysiological observations in migraine and tension-type headache explained by integration of vascular, supraspinal and myofascial inputs. Pain. 1991 Aug;46(2):125-32.

1238. Burstein R, Jakubowski M, Garcia-Nicas E, Kainz V, Bajwa Z, Hargreaves R, et al. Thalamic sensitization transforms localized pain into widespread allodynia. Ann Neurol. 2010 Jul;68(1):81-91.

1239. Silberstein SD, Goadsby PJ, Lipton RB. Management of migraine: an algorithmic approach. Neurology. 2000;55(9 Suppl 2):S46-52.

1240. Goadsby PJ. Mechanisms and management of heada che. J R Coll Physicians Lond. 1999 May-Jun;33(3):228-34.

1241. Goadsby PJ, Olesen J. Diagnosis and management of migraine. BMJ (Clinical research ed). 1996 May 18;312(7041):1279-83.

1242. Lanteri-Minet M, Mick G, Allaf B. Early dosing and efficacy of triptans in acute migraine treatment: The TEMPO study. Cephalalgia : an international journal of headache. 2012 Jan 10.

1243. Gray RN, Goslin RE, McCrory DC, Eberlein K, Tulsky J, Hasselblad V. Drug Treatments for the Prevention of Migraine Headache. Rockville MD1999.

1244. Afshari D, Rafizadeh S, Rezaei M. A comparative study of the effects of low-dose topiramate versus sodium valproate in migraine prophylaxis. The International journal of neuroscience. 2012 Feb;122(2):60-8.

1245. Goadsby PJ . Clus ter heada che: new perspectives. Cephalalgia : an international journal of headache. 1999 Dec;19 Suppl 25:39-41.

1246. Ashkenazi A, Schwedt T. Cluster headache—acute and prophylactic therapy. Headache. 2011 Feb;51(2):272-86.

1247. Saunte C. Chronic paroxysmal hemicrania: salivation, tearing and nasal secretion. Cephalalgia : an international journal of headache. 1984 Mar;4(1):25-32.

1248. Saunte C, Russell D, Sjaastad O. Chronic paroxysmal hemicrania. IX. On the mechanism of attack-related sweating. Cephalalgia : an international journal of headache. 1983 Sep;3(3):191-9.

1249. Antonaci F, Sjaas tad O. Chronic paroxysmal hemicrania (CPH): a review of the clinical manifestations. Headache. 1989 Nov;29(10):648-56.

1250. Kudrow DB, Kudrow L. Successful aspirin prophylaxis in a child with chronic paroxysmal hemicrania. Headache. 1989 May;29(5):280-1.

1251. Cittadini E, Matharu MS, Goadsby PJ. Paroxysmal hemicrania: a prospective clinical study of 31 cases. Brain: a journal of neurology. 2008 Apr;131(Pt 4):1142-55.

1252. Newman LC, Lipton RB, Solomon S. Episodic paroxysmal hemicrania: 3 new cases and a review of the literature. Headache. 1993 Apr;33(4):195-7.

1253. Warner JS, Wamil AW, McLean MJ. Acetazolamide for the treatment of chronic paroxysmal hemicrania. Headache. 1994 Nov-Dec; 34(10):597-9.

1254. Fuad F, Jones NS. Paroxysmal hemicrania and cluster headache: two discrete entities or is there an overlap? Clinical otolaryngology and allied sciences. 2002 Dec;27(6):472-9.

1255. Pareja J, Sjaastad O. Chronic paroxysmal hemicrania and hemicrania continua. Interval between indomethacin administration and response. Headache. 1996 Jan;36(1):20-3.

1256. Antonaci F, Pareja JA, Caminero AB, Sjaas tad O. Chronic parox ysmal hemicrania and hemicrania continua. Parenteral indomethacin: the 'indotest'. Headache. 1998 Feb;38(2):122-8.

1257. Sjaastad O, Stovner LJ, Stolt-Nielsen A, Antonaci F, Fredriksen TA. CPH and hemicrania continua: requirements of high indomethacin dosages—an ominous sign? Headache. 1995 Jun;35(6): 363-7.

1258. Shabbir N, McAbee G. Adolescent chronic paroxysmal hemicrania responsive to verapamil monotherapy. Headache. 1994 Apr; 34(4):209-10.

1259. Evers S, Husstedt IW. Alternatives in drug treatment of chronic paroxysmal hemicrania. Headache. 1996 Jul - Aug;36(7):429-32.

1260. Hannerz J, Jogestrand T. Intracranial hypertension and sumatriptan efficacy in a case of chronic paroxysmal hemicrania which became bilateral. (The mechanism of indomethacin in CPH). Headache. 1993 Jun;33(6):320-3.

1261. Sjaastad O, Spierings EL. "Hemicrania continua": another headache absolutely responsive to indomethacin. Cephalalgia : an international journal of headache. 1984 Mar;4(1):65-70.

1262. Cittadini E, Goadsby PJ. Update on hemicrania continua. Current pain and headache reports. 2011 Feb;15(1):51-6.

1263. Goadsby PJ. Short-lasting primary headaches: focus on trigeminal automatic cephalgias and indomethacin-sensitive headaches. Curr Opin Neurol. 1999 Jun;12(3):273-7.

1264. Shigeno S, Fritschka E, Shigeno T, Brock M. Effects of indomethacin on rCBF during and after focal cerebral ischemia in the cat. Stroke. 1985 Mar-Apr;16(2):235-40.

1265. Reichman HR, Farrell CL, Del Maestro RF. Effects of steroids and nonsteroid anti-inflammatory agents on vascular permeability in a rat glioma model. J Neurosurg. 1986 Aug;65(2):233-7.

1266. Sicuteri F, Michelacci S, Anselmi B. TERMINATION OF MIGRAINE HEADACHE BY A NEW ANTI – INFLAMMATORY VASOCONS TRIC TOR AGENT. Clin Pharmacol Ther. 1965 May-Jun;6:336-44.

1267. Schmidt-Wilcke T, Hierlmeier S, Leinisch E. Altered regional brain morphology in patients with chronic facial pain. Headache. 2010 Sep;50(8):1278-85.

1268. Aggarwal VR, Macfarlane GJ, Farragher TM, McBeth J. Risk factors for onset of chronic oro-facial pain—results of the North Cheshire oro-facial pain prospective population study. Pain. 2010 May;149(2):354-9.

1269. Gatchel RJ, Okifuji A. Evidence-based scient i f ic data document ing the treatment and cost-effectiveness of comprehensive pain programs for chronic nonmalignant pain. J Pain. 2006 Nov;7(11):779-93.

1270. Eccleston C, Palermo TM, Williams AC, Lewandowski A, Morley S. Psychological therapies for the management of chronic and recurrent pain in children and adolescents. Cochrane database of systematic reviews (Onl ine). 2009(2):CD003968.

1271. Tepper SJ. New thoughts on sinus he ada che. Al l e rgy and asthma proceedings : the official journal of regional and state allergy societies. 2004 Mar-Apr;25(2):95-6.

1272. Eross E, Dodick D, Eross M. The Sinus, Allergy and Migraine Study (SAMS). Headache. 2007 Feb;47(2):213-24.

1273. Guerrero AL, Rojo E, Herrero S, Neri MJ, Bautista L, Penas ML, et al. Characteristics of the first 1000 headaches in an outpatient headache clinic registry. Headache. 2011 Feb;51(2):226-31.

1274. Cady RK, Schreiber CP. Sinus headache: a clinical conundrum. Otolaryngologic clinics of Nor th America. 2004 Apr;37(2):267-88.

1275. Schreiber CP, Hutchinson S, Webster CJ, Ames M, Richardson MS, Powers C. Prevalence of migraine in patients with a history of self-reported or physician-diagnosed 'sinus' headache. Archives of Internal Medicine. 2004;164(16):1769-72.

1276. Levine HL, Setzen M, Cady RK, Dodick DW, Schreiber CP, Eross EJ, et al. An otolaryngology, neurology, allergy, and primary care consensus on diagnosis and treatment of sinus headache. Otolaryngology—head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2006 Mar;134(3):516-23.

1277. Spierings EL. Acute, subacute, and chronic headache. Otolaryngologic clinics of North America. 2003 Dec;36(6):1095-107, vi.

1278. Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Olesen J. Epidemiology of headache in a general population—a prevalence study. J Clin Epidemiol. 1991;44(11):1147-57.

1279. Bendtsen L. Central sensitization in tension- type headache - -possible pathophysiological mechanisms. Cephalalgia: an international journal of headache. 2000 Jun;20(5):486-508.

1280. Jensen R, Olesen J. Tension-type headache: an update on mechanisms and treatment. Curr Opin Neurol. 2000 Jun;13(3):285-9.

1281. Bendtsen L, Jensen R, Olesen J. A non-selective (amitriptyline), but not a selective (citalopram), serotonin reuptake inhibitor is effective in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1996 Sep;61(3):285-90.

1282. Tomkins GE, Jackson JL, O'Malley PG, Balden E, Santoro JE. Treatment of chronic headache with antidepressants: a metaanalysis. Am J Med. 2001 Jul;111(1):54-63.

1283. Jones NS. Midfacial segment pain: implications for rhinitis and sinusitis. Current allergy and asthma reports. 2004 May; 4(3):187-92.

1284. Khan OA, Majumdar S, Jones NS. Facial pain following sinonasal surgery or facial trauma. Clinical otolaryngology and allied sciences. 2002 Jun;27(3):171-4.

1285. Babar-Craig H, Kayhanian H, De Silva DJ, Rose GE, Lund VJ. Spontaneous silent sinus syndrome (imploding antrum syndrome): case series of 16 patients. Rhinology. 2011 Aug;49(3):315-7.

1286. Cook PR, Nishioka GJ, Davis WE, McKinsey JP. Functional endoscopic sinus surgery in patients with normal computed tomography scans. Otolaryngology—head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 1994 Jun;110(6):505-9.

1287. Parsons DS, Batra PS. Functional endoscopic sinus surgical outcomes for contact point headaches. The Laryngoscope. 1998 May;108(5):696-702.

1288. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. Neurology. 2008 Apr 29;70(18):1630-5.

1289. Acquadro MA, Salman SD, Joseph MP. Analysis of pain and endoscopic sinus surgery for sinusitis. The Annals of otology, rhinology, and laryngology. 1997 Apr;106(4):305-9.

1290. Low WK. Complications of the Caldwell-Luc operation and how to avoid them. Aust N Z J Surg. 1995 Aug;65(8):582-4.

1291. Romer HC. Medical management of facial pain. Hosp Med. 2001 Oct;62(10):607-10.

1292. Solberg WK, Graff-Radford SB. Orodental considerations in facial pain. Semin Neurol. 1988 Dec;8(4):318-23.

1293. Mc AG, Mueller GC, Wolff HG. Experimental studies on headache: pain originating in nasal and paranasal structures. N Y State J Med. 1950 May 1;50(9):1113-6.

1294. Gerbe RW, Fry TL, Fischer ND. Headache of nasal spur origin: an easily diagnosed and surgically correctable cause of facial pain. Headache. 1984 Nov;24(6):329-30.

1295. Abu-Bakra M, Jones NS. Does stimulation of nasal mucosa cause referred pain to the face? Clinical otolaryngology and allied sciences. 2001 Oct;26(5):430-2.

1296. Abu-Bakra M, Jones NS. Prevalence of nasal mucosal contact points in patients with facial pain compared with patients without facial pain. J Laryngol Otol. 2001 Aug;115(8):629-32.

1297. Stammberger H, Wolf G. Headaches and sinus disease: the endoscopic approach. Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl. 1988 Sep-Oct;134:3-23.

1298. Hennekens. Epidemiology in medicine. SL EM, editor. Boston: Little Brown and Company; 1987.

1299. Blaugrund SM. Nasal obstruction. The nasal septum and concha bullosa. Otolaryngologic clinics of North America. 1989 Apr;22(2):291-306.

1300. Morgenstein KM, Krieger MK. Experiences in middle turbinectomy. The Laryngoscope. 1980 Oct;90(10 Pt 1):1596-603.

1301. Goldsmith A. Middle turbinate headache syndrome. American journal of rhinology. 1993;7(1):17-23.

1302. Clerico DM. Pneumatized superior turbinate as a cause of referred migraine headache. The Laryngoscope. 1996 Jul;106(7):874-9.

1303. Basic N, Basic V, Jukic T, Basic M, Jelic M, Hat J. Computed tomographic imaging to determine the frequency of anatomical variations in pneumatization of the ethmoid bone. 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 Surgery. 1999;256(2):69-71.

1304. Medina J, Tom LW, Marsh RR, Bilaniuk LT. Development of the paranasal sinuses in children with sinus disease. American journal of rhinology. 1999 Jan-Feb;13(1):23-6.

1305. Sonkens JW, Harnsberger HR, Blanch GM, Babbel RW, Hunt S. The impact of screening sinus CT on the planning of functional endoscopic sinus surgery. Otolaryngology—head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 1991 Dec;105(6):802-13.

1306. Arslan H, Aydinlioglu A, Bozkurt M, Egeli E. Anatomic variations of the paranasal sinuses: CT examination for endoscopic sinus surgery. Auris Nasus Larynx. 1999 Jan;26(1):39-48.

1307. Danese M, Duvoisin B, Agrifoglio A, Cherpillod J, Krayenbuhl M. [Influence of naso-sinusal anatomic variants on recurrent, persistent or chronic sinusitis. X-ray computed tomographic evaluation in 112 patients]. J Radiol. 1997 Sep;78(9):651-7.

1308. Lloyd GA, Lund VJ, Scadding GK. CT of the paranasal sinuses and functional endoscopic surgery: a critical analysis of 100 symptomatic patients. J Laryngol Otol. 1991 Mar;105(3):181-5.

1309. Clark S. The incidence of concha bullosa and its relationship to chronic sinonasal disease. American journal of rhinology. 1989(3):11-2.

1310. Tonai A, Baba S. Anatomic variations of the bone in sinonasal CT. Acta Otolaryngol Suppl. 1996;525:9-13.

1311. Homer JJ, Sheard CE, Jones NS. Cognitive dissonance, the placebo effect and the evaluation of surgical results. Clinical otolaryngology and allied sciences. 2000 Jun;25(3):195-9.

1312. Sessle BJ. Acute and chronic craniofacial pain: brains tem mechanisms of nociceptive transmission and neuroplasticity, and their clinical correlates. Crit Rev Oral Biol Med. 2000;11(1):57-91.

1313. Behin F, Behin B, Bigal ME, Lipton RB. Surgical treatment of patients with refractory migraine headaches and intranasal contact points. Cephalalgia: an international journal of headache. 2005 Jun; 25(6):439-43.

1314. Larsen A, Piepgras D, Chyatte D, Rizzolo D. Trigeminal neuralgia: diagnosis and medical and surgical management. JAAPA : official journal of the American Academy of Physician Assistants. 2011 Jul;24(7):20-5.

1315. Wang QP, Bai M. Topiramate versus carbamazepine for the treatment of classical trigeminal neuralgia: a meta-analysis. CNS drugs. 2011 Oct 1;25(10):847-57.

1316. Edelsberg JS, Lord C, Oster G. Systematic review and meta-analysis of efficacy, safety, and tolerability data from randomized controlled trials of drugs used to treat postherpetic neuralgia. The Annals of pharmacotherapy. 2011 Dec;45(12):1483-90.

1317. Guler N, Durmus E, Tuncer S. Long-term follow-up of patients with atypical facial pain treated with amitriptyline. The New York state dental journal. 2005 Jun-Jul;71(4):38-42.

1318. Ishida S, Kimura H. [Therapy for atypical facial pain]. Nihon rinsho Japanese journal of clinical medicine. 2009 Sep;67(9):1803-9.

1319. Grant SF, Hakonarson H. Microarray technology and applications in the arena of genome-wide association. Clin Chem. 2008 Jul; 54(7):1116-24.

1320. Alexiou A, Sourtzi P, Dimakopoulou K, Manolis E, Velonakis E. Nasal polyps: heredity, allergies, and environmental and occupational exposure. Journal of otolaryngology - head & neck surgery = Le Journal d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale. 2011 Feb;40(1):58-63.

1321. Mfuna-Endam L, Zhang Y, Desrosiers MY. Genetics of rhinosinusitis. Current allergy and asthma reports. 2011 Jun;11(3):236-46.

1322. Lockey RF, Rucknagel DL, Vanselow NA. Familial occurrence of asthma, nasal polyps and aspirin intolerance. Ann Intern Med. 1973 Jan;78(1):57-63.

1323. Settipane G. Benefit/risk ratio of aspirin. NES Allergy Proceedings. 1981(2):96-102.

1324. Drake-Lee A. Nasal polyps in identical twins. J Laryngol Otol. 1992 Dec;106(12):1084-5.

1325. Bosse Y, Bacot F, Montpetit A, Rung J, Qu HQ, Engert JC, et al. Identification of susceptibility genes for complex diseases using pooling-based genome-wide association scans. Hum Genet. 2009 Apr; 125(3):305-18.

1326. Pearson JV, Huentelman MJ, Halperin RF, Tembe WD, Melquist S, Homer N, et al. Identification of the genetic basis for complex disorders by use of pooling-based genomewide single-nucleotide-polymorphism association studies. Am J Hum Genet. 2007 Jan;80(1):126-39.

1327. Karjalainen J, Joki-Erkkila VP, Hulkkonen J, Pessi T, Nieminen MM, Aromaa A, et al. The IL1A genotype is associated with nasal polyposis in asthmatic adults. Allergy. 2003 May;58(5):393-6.

1328. 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. Archives of otolaryngology—head & neck surgery. 2010 Feb;136(2):187-92.

1329. Bernstein JM, Anon JB, Rontal M, Conroy J, Wang C, Sucheston L. Genetic polymorphisms in chronic hyperplastic sinusitis with nasal polyposis. The Laryngoscope. 2009 Jul;119(7):1258-64.

1330. Erbek SS, Yurtcu E, Erbek S, Atac FB, Sahin FI, Cakmak O. Proinflammatory cytokine single nucleotide polymorphisms in nasal polyposis. Archives of otolaryngology—head & neck surgery. 2007 Jul;133(7):705-9.

1331. Endam LM, Bosse Y, Filali-Mouhim A, Cormier C, Boisvert P, Boulet LP, et al. Polymorphisms in the interleukin-22 receptor alpha-1 gene are associated with severe chronic rhinosinusitis. Otolaryngology—head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2009 May;140(5):741-7.

1332. Kilty SJ, Desrosiers MY. Chronic sinusitis and alpha1-antitrypsin deficiency: potential role for protease in rhinosinusitis? Journal of otolaryngology - head & neck surgery= Le Journal d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale. 2008 Dec;37(6):E179-82.

1333. Tewfik MA, Bosse Y, Lemire M, Hudson TJ, Vallee-Smejda S, Al-Shemari H, et al. Polymorphisms in interleukin-1 receptor-associated kinase 4 are associated with total serum IgE. Allergy. 2009 May;64(5):746-53.

1334. Castano R, Bosse Y, Endam LM, Desrosiers M. Evidence of association of interleukin-1 receptor-like 1 gene polymorphisms with chronic rhinosinusitis. American journal of rhinology & allergy. 2009 Jul-Aug;23(4):377-84.

1335. Park CS, Cho JH, Park YJ. Toll-like receptor 2 gene polymorphisms in a Korean population: association with chronic rhinosinusitis. Otolaryngology—head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2011 Jan;144(1):96-100.

1336. Yea SS, Yang YI, Park SK, Jang WH, Lee SS, Seog DH, et al. Interleukin-4 C-590T polymorphism is associated with protection against nasal polyps in a Korean population. American journal of rhinology. 2006 Sep-Oct;20(5):550-3.

1337. Pinto JM, Hayes MG, Schneider D, Naclerio RM, Ober C. A genomewide screen for chronic rhinosinusitis genes identifies a locus on chromosome 7q. The Laryngoscope. 2008 Nov;118(11):2067-72.

1338. Luxenberger W, Posch U, Berghold A, Hofmann T, Lang-Loidolt D. HLA patterns in patients with nasal 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 Surgery. 2000;257(3):137-9.

1339. Molnar-Gabor E, Endreffy E, Rozsasi A. HLA-DRB1, -DQA1, and -DQB1 genotypes in patients with nasal polyposis. The Laryngoscope. 2000 Mar;110(3 Pt 1):422-5.

1340. Fajardo-Dolci G, Solorio-Abreu J, Romero-Alvarez JC, Zavaleta-Villa B, Cerezo-Camacho O, Jimenez-Lucio R, et al. DQA1 and DQB1 association and nasal polyposis. Otolaryngology - Head & Neck Surgery. 2006;135(2):243-7.

1341. Ramirez-Anguiano J, Yamamoto-Furusho JK, Barquera R, Beltran O, Granados J. Association of HLA-DR3 and HLA-DR4 with sinonasal polyposis in Mexican Mestizos. Otolaryngology - Head & Neck Surgery. 2006;135(1):90-3.

1342. Fruth K, Best N, Amro M, Ingel K, Gosepath J, Mann WJ, et al. No evidence for a correlation of glutathione S-tranferase polymorphisms and chronic rhinosinusitis. Rhinology. 2011 Jun;49(2):180-4.

1343. Platt MP, Soler Z, Metson R, Stankovic KM. Pathways analysis of molecular markers in chronic sinusitis with polyps. Otolaryngology—head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2011 May;144(5):802-8.

1344. Kerem E. Atypical CF and CF related diseases. Paediatric Respiratory Reviews. [Review]. 2006;7(SUPPL. 1):S144-S6.

1345. Cuppens H, Marynen P, De Boeck C, Cassiman JJ. Detection of 98.5% of the mutations in 200 Belgian cystic fibrosis alleles by reverse dot-blot and sequencing of the complete coding region and exon/intron junctions of the CFTR gene. Genomics. 1993 Dec;18(3):693-7.

1346. Davidson TM, Stearns G. Extended indications for endoscopic sinus surgery. Ear, nose, & throat journal. 1994 Jul;73(7):467-8, 73-4.

1347. Stern RC, Boat TF, Wood RE, Matthews LW, Doershuk CF. Treatment and prognosis of nasal polyps in cystic fibrosis. American journal of diseases of children (1960). 1982 Dec;136(12):1067-70.

1348. Kerrebijn JD, Poublon RM, Overbeek SE. Nasal and paranasal disease in adult cystic fibrosis patients. The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology. 1992 Nov;5(10):1239-42.

1349. De Gaudemar I, Contencin P, Van den Abbeele T, Munck A, Navarro J, Narcy P. Is nasal polyposis in cystic fibrosis a direct manifestation of genetic mutation or a complication of chronic infection? Rhinology. 1996 Dec;34(4):194-7.

1350. Jorissen MB, De Boeck K, Cuppens H. Genotype-phenotype correlations for the paranasal sinuses in cystic fibrosis. American journal of respiratory and critical care medicine. 1999 May;159(5 Pt 1):1412-6.

1351. Wang X, Moylan B, Leopold DA, Kim J, Rubenstein RC, Togias A, et al. Mutation in the gene responsible for cystic fibrosis and predisposition to chronic rhinosinusitis in the general population. JAMA. 2000 Oct 11;284(14):1814-9.

1352. Singh M, Das RR. Zinc for the common cold. Cochrane database of systematic reviews (Online). 2011(2):CD001364.

1353. Wu T, Zhang J, Qiu Y, Xie L, Liu GJ. Chinese medicinal herbs for the common cold. Cochrane database of systematic reviews (Online). 2007(1):CD004782.

1354. Zalmanovici A, Yaphe J. Steroids for acute sinusitis. Cochrane database of systematic reviews (Online). 2007(2):CD005149.

1355. Ahovuo-Saloranta A, Borisenko OV, Kovanen N, Varonen H, Rautakorpi UM, Williams JW, Jr., et al. Antibiotics for acute maxillary sinusitis. Cochrane database of systematic reviews (Online). 2008(2):CD000243.

1356. Lissiman E, Bhasale AL, Cohen M. Garlic for the common cold. Cochrane database of systematic reviews (Online). 2009(3):CD006206.

1357. Kim SY, Chang YJ, Cho HM, Hwang YW, Moon YS. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for the common cold. Cochrane database of systematic reviews (Online). 2009(3):CD006362.

1358. Jefferson T, Del Mar C, Dooley L, Ferroni E, Al-Ansary LA, Bawazeer GA, et al. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses. Cochrane database of systematic reviews (Online). 2010(1):CD006207.

1359. Kassel JC, King D, Spurling GK. Saline nasal i r r igat ion for acute upper respiratory tract infections. Cochrane database of systematic reviews (Online). 2010(3):CD006821.

1360. Guppy MP, Mickan SM, Del Mar CB, Thorning S, Rack A. Advising patients to increase fluid intake for treating acute respiratory infections. Cochrane database of systematic reviews (Online). 2011(2):CD004419.

1361. Albalawi ZH, Othman SS, Alfaleh K. Intranasal ipratropium bromide for the common cold. Cochrane database of systematic reviews (Online). 2011(7):CD008231.

1362. Hao Q, Lu Z, Dong BR, Huang CQ, Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. Cochrane database of systematic reviews (Online). 2011;9:CD006895.

1363. De Sutter AI, van Driel ML, Kumar AA, Lesslar O, Skrt A. Oral antihistaminedecongestant-analgesic combinations for the common cold. Cochrane database of systematic reviews (Online). 2012;2: CD004976.

1364. Singh M. Heated, humidified air for the common cold. Cochrane database of systematic reviews (Onl ine). 2011(5):CD001728.

1365. Arroll B. Common cold. Clinical evidence. 2011;2011.

1366. Douglas RM, Hemila H, Chalker E, Treacy B. Vitamin C for preventing and treating the common cold. Cochrane database of systematic reviews (Online). 2007(3):CD000980.

1367. Keith PK, Dymek A, Pfaar O, Fokkens WJ, Kirbye SY. A randomised placebo-controlled study: fluticasone furoate nasal spray reduces symptoms of uncomplicated acute rhinosinusitis. Primary Care Respiratory Journal. 2012; in press.

1368. Pilan RR, Pinna F, Bezerra TFP, Renata Lopes Mori RL, Voegels R. Prevalence of Chronic Rhinosinusitis in São Paulo. Rhinology. 2012;50(in press).

1369. Natvig K, Larsen TE. Mucocele of the paranasal sinuses. A retrospective clinical and histological study. J Laryngol Otol. 1978 Dec;92(12):1075-82.

1370. Lund VJ, Hender son B, Song Y. Involvement of cytokines and vascular adhesion receptors in the pathology of fronto-ethmoidal mucocoeles. Acta Otolaryngol. 1993 Jul;113(4):540-6.

1371. Lund VJ. Anatomical considerations in the aetiology of fronto-ethmoidal mucoceles. Rhinology. 1987 Jun;25(2):83-8.

1372. Lloyd G, Lund VJ, Savy L, Howard D. Optimum imaging for mucoceles. J Laryngol Otol. 2000 Mar;114(3):233-6.

1373. Lund VJ, Milroy CM. Fronto-ethmoidal mucocoeles: a histopathological analysis. J Laryngol Otol. 1991 Nov;105(11):921-3.

1374. Kennedy DW, Josephson JS, Zinreich SJ, Mattox DE, Goldsmith MM. Endoscopic sinus surgery for mucoceles: a viable alternative. The Laryngoscope. 1989 Sep;99(9):885-95.

1375. Moriyama H, Nakajima T, Honda Y. Studies on mucocoeles of the ethmoid and sphenoid sinuses: analysis of 47 cases. J Laryngol Otol. 1992 Jan;106(1):23-7.
1376. Benninger MS, Marks S. The endoscopic management of sphenoid and ethmoid mucoceles with orbital and intranasal extension. Rhinology. 1995 Sep;33(3):157-61.
1377. Lund VJ. Endoscopic management of paranasal sinus mucocoeles. J Laryngol Otol. 1998 Jan;112(1):36-40.
1378. Conboy PJ, Jones NS. The place of endoscopic sinus surgery in the treatment of paranasal sinus mucocoeles. Clinical otolaryngology and allied sciences. 2003 Jun;28(3):207-10.
1379. Khong JJ, Malhotra R, Selva D, Wormald PJ. Efficacy of endoscopic sinus surgery for paranasal sinus mucocele including modified endoscopic Lothrop procedure for frontal sinus mucocele. J Laryngol Otol. 2004 May;118(5):352-6.
1380. Bockmuhl U, Kratzsch B, Benda K, Draf W. Surgery for paranasal sinus mucocoeles: efficacy of endonasal micro-endoscopic management and long-term results of 185 patients. Rhinology. 2006 Mar;44(1):62-7.
1381. Beasley N JN. Paranasal sinus mucocoeles, modern management. American journal of rhinology. 1995(9):251-6.
1382. Bolger WE, Leonard D, Dick EJ, Jr., Stierna P. Gram negative sinusitis: a bacteriologic and hi s tologic s tudy in rabbits. American journal of rhinology. 1997 Jan-Feb;11(1):15-25.
1383. Khalid AN, Hunt J, Perloff JR, Kennedy DW. The role of bone in chronic rhinosinusitis. The Laryngoscope. 2002 Nov;112(11): 1951-7.
1384. Giacchi RJ, Lebowitz RA, Yee HT, Light JP, Jacobs JB. Histopathologic evaluation of the ethmoid bone in chronic sinusitis. American journal of rhinology. 2001 May-Jun;15(3):193-7.
1385. Jang YJ, Koo TW, Chung SY, Park SG. Bone involvement in chronic rhinosinusitis assessed by 99mTc-MDP bone SPECT. Clinical otolaryngology and allied sciences. 2002 Jun;27(3):156-61.
1386. Biedlingmaier JF, Whelan P, Zoarski G, Rothman M. Histopathology and CT analysis of partially resected middle turbinates. The Laryngoscope. 1996 Jan;106(1 Pt 1):102-4.
1387. Kim HY, Dhong HJ, Lee HJ, Chung YJ, Yim YJ, Oh JW, et al. Hyperostosis may affect prognosis after primary endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. Otolaryngology - Head & Neck Surgery. 2006;135(1):94-9.
1388. Georgalas C, Videler W, Freling N, Fokkens W. Global Osteitis Scoring Scale and chronic rhinosinusitis: a marker of revision surgery. Clin Otolaryngol. 2010 Dec;35(6):455-61.
1389. Eggesbo HB. Radiological imaging of inflammatory lesions in the nasal cavity and paranasal sinuses. European radiology. 2006 Apr;16(4):872-88.
1390. Lund VJ, Lloyd GA. Radiological changes associated with benign nasal polyps. J Laryngol Otol. 1983 Jun;97(6):503-10.
1391. Som PM, Lawson W, Lidov MW. Simulated aggressive skull base erosion in response to benign sinonasal disease. Radiology. 1991 Sep;180(3):755-9.
1392. Lund VJ, Lloyd G, Savy L, Howard D. Fungal rhinosinusitis. J Laryngol Otol. 2000 Jan;114(1):76-80.
1393. Lundgren S, Andersson S, Sennerby L. Spontaneous bone formation in the maxillary sinus after removal of a cyst: coincidence or consequence? Clin Implant Dent Relat Res. 2003;5(2):78-81.
1394. Maitra S, Gupta D, Radojkovic M, Sood S. Osseous metaplasia of the maxillary sinus with formation of a well - developed haversian system and bone marrow. Ear, nose, & throat journal. 2009 Sep;88(9):1115-20.
1395. Kim YK, Kim HJ, Kim J, Chung SK, Kim E, Ko YH, et al. Nasal polyps with metaplastic ossification: CT and MR imaging findings. Neuroradiology. 2010 Dec;52(12):1179-84.
1396. Kurimoto T, Tonari M, Ishizaki N, Matsuo J, Oku H, Sugasawa J, et al. A case of eosinophilic chronic rhinosinusitis associated with optic neuropathy. Clin Ophthalmol. 2011;5:853-6.
1397. Bizzoni A, Bolzoni Villaret A, Lombardi D, Tomenzoli D, Danzi P, Semeraro F, et al. Isolated sphenoid inflammatory diseases associated with visual impairment: 15-year experience at a single institution. Rhinology. 2011 Jun;49(2):202-6.
1398. Hens G, Hel l ings PW. The nose: gatekeeper and trigger of bronchial disease. Rhinology. 2006 Sep;44(3):179-87.
1399. Johansson A, Bende M, Millqvist E, Bake B. Nasobronchial relationship after cold air provocation. Respiratory medicine. 2000 Nov;94(11):1119-22.
1400. Koskela HO, Koskela AK, Tukiaineu HO. Bronchoconstriction due to cold weather in COPD. The roles of direct airway effects and cutaneous reflex mechanisms. Chest. 1996 Sep;110(3):632-6.
1401. Hens G, Raap U, Vanoirbeek J, Meyts I, Callebaut I, Verbinnen B, et al. Selective Nasal Allergen Provocation Induces Subs tance P-mediated Bronchial Hyperresponsiveness. Am J Respir Cell Mol Biol. 2010 Jun 10.
1402. Denburg JA, Keith PK. Systemic aspects of chronic rhinosinusitis. Immunology and allergy clinics of North America. 2004 Feb;24(1):87-102.
1403. Barnes KC. Genetic epidemiology of health disparities in allergy and clinical immunology. The Journal of allergy and clinical immunology. 2006 Feb;117(2):243-54; quiz 55-6.
1404. Braunstahl GJ, Hellings PW. Nasobronchial interaction mechanisms in allergic airways disease. Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery. 2006 Jun;14(3):176-82.
1405. Ponikau JU, Sherris DA, Kephart GM, Kern EB, Gaffey TA, Tarara JE, et al. Features of airway remodeling and eosinophilic inflammation in chronic rhinosinusitis: is the histopathology similar to asthma? The Journal of allergy and clinical immunology. 2003 Nov;112(5):877-82.

1406. Matsuno O, Ono E, Takenaka R, Okubo T, Takatani K, Ueno T, et al. Asthma and sinusitis: association and implication. Int Arch Allergy Immunol. 2008;147(1):52-8.

1407. ten Brinke A, Grootendorst DC, Schmidt JT, De Bruine FT, van Buchem MA, Sterk PJ, et al. Chronic sinusitis in severe asthma is related to sputum eosinophilia. The Journal of allergy and clinical immunology. 2002 Apr;109(4):621-6.

1408. Hellings PW, Hens G, Meyts I, Bullens D, Vanoirbeek J, Gevaer t P, et al. Aggravation of bronchial eosinophilia in mice by nasal and bronchial exposure to Staphylococcus aureus enterotoxin B. Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology. 2006 Aug;36(8):1063-71.

1409. Kountakis SE, Bradley DT. Effect of asthma on sinus computed tomography grade and symptom scores in patients undergoing revision functional endoscopic sinus surgery. American journal of rhinology. 2003 Jul-Aug;17(4):215-9.

1410. Nishioka GJ, Cook PR, Davis WE, McKinsey JP. Functional endoscopic sinus surgery in patients with chronic sinusitis and asthma. Otolaryngology—head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 1994 Jun;110(6):494-500.

1411. Dinis PB, Gomes A. Sinusitis and asthma: how do they interrelate in sinus surgery? American journal of rhinology. 1997 Nov-Dec; 11(6):421-8.

1412. Dhong HJ, Jung YS, Chung SK, Choi DC. Effect of endoscopic sinus surgery on asthmatic patients with chronic rhinosinusitis. Otolaryngology—head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2001 Jan; 124(1):99-104.

1413. Proimos E, Papadakis CE, Chimona TS, Kiagiadaki D, Ferekidis E, Yiotakis J. The effect of functional endoscopic sinus surgery on patients with asthma and CRS with nasal polyps. Rhinology. 2010 Sep;48(3):331-8.

1414. Senior BA, Kennedy DW, Tanabodee J, Kroger H, Hassab M, Lanza DC. Long-term impact of functional endoscopic sinus surgery on asthma. Otolaryngology—head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 1999 Jul;121(1):66-8.

1415. Manning SC, Wasserman RL, Silver R, Phillips DL. Results of endoscopic sinus surgery in pediatric patients with chronic sinusitis and asthma. Archives of otolaryngology—head & neck surgery. 1994 Oct;120(10):1142-5.

1416. Ikeda K, Tanno N, Tamura G, Suzuki H, Oshima T, Shimomura A, et al. Endoscopic sinus surgery improves pulmonary function in patients with asthma associated with chronic sinusitis. The Annals of otology, rhinology, and laryngology. 1999 Apr;108(4):355-9.

1417. Dejima K, Hama T, Miyazaki M, Yasuda S, Fukushima K, Oshima A, et al. A clinical study of endoscopic sinus surgery for sinusitis in patients with bronchial asthma. International archives of allergy and immunology. [10.1159/000088430]. 2005;138(2):97-104.

1418. Goldstein MF, Grundfast SK, Dunsky EH, Dvorin DJ, Lesser R. Effect of functional endoscopic sinus surgery on bronchial asthma outcomes. Archives of otolaryngology—head & neck surgery. 1999 Mar;125(3):314-9.

1419. Amar YG, Frenkiel S, Sobol SE. Outcome analysis of endoscopic sinus surgery for chronic sinusitis in patients having Samter 's triad. J Otolaryngol. 2000 Feb;29(1):7-12.

1420. Batra PS, Kern RC, Tripathi A, Conley DB, Ditto AM, Haines GK, 3rd, et al. Outcome analysis of endoscopic sinus surgery in patients with nasal polyps and asthma. The Laryngoscope. 2003 Oct;113(10):1703-6.

1421. Chambers DW, Davis WE, Cook PR, Nishioka GJ, Rudman DT. Long-term outcome analysis of functional endoscopic sinus surgery: correlation of symptoms with endoscopic examination findings and potential prognostic variables. The Laryngoscope. 1997 Apr;107(4): 504-10.

1422. Ragab S, Scadding GK, Lund VJ, Saleh H. Treatment of chronic rhinosinusitis and its effects on asthma. The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology. 2006 Jul;28(1):68-74.

1423. Ragab A, Clement P, Vincken W. Objective assessment of lower airway involvement in chronic rhinosinusitis. American journal of rhinology. 2004 Jan-Feb;18(1):15-21.

1424. Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis, diagnosis, and management. The Journal of allergy and clinical immunology. 2003 May;111(5):913-21; quiz 22.

1425. Uri N, Cohen-Kerem R, Barzilai G, Greenberg E, Doweck I, Weiler-Ravell D. Functional endoscopic sinus surgery in the treatment of massive polyposis in asthmatic patients. J Laryngol Otol. 2002 Mar;116(3):185-9.

1426. Ehnhage A, Olsson P, Kolbeck KG, Skedinger M, Dahlen B, Alenius M, et al. Functional endoscopic sinus surgery improved asthma symptoms as well as PEFR and olfaction in patients with nasal polyposis. Allergy. 2009 May;64(5):762-9.

1427. Ragab SM, Hassanin MZ. Optimizing the surgical field in pediatric functional endoscopic sinus surgery: a new evidence-based approach. Otolaryngology—head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2010 Jan;142(1):48-54.

1428. Marshak T, Rivlin Y, Bentur L, Ronen O, Uri N. Prevalence of rhinosinusitis among atypical cystic fibrosis patients. 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 Surgery. 2011 Apr;268(4):519-24.

1429. Godoy JM, Godoy AN, Ribalta G, Largo I. Bacterial pattern in chronic sinusitis and cystic fibrosis. Otolaryngology—head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2011 Oct;145(4):673-6.

1430. Kovell LC, Wang J, Ishman SL, Zeitlin PL, Boss EF. Cystic fibrosis and sinusitis in children: outcomes and socioeconomic status. Otolaryngology—head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2011 Jul;145(1):146-53.

1431. Hurst JR, Wilkinson TM, Donaldson GC, Wedzicha JA. Upper airway symptoms and quality of life in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Respiratory medicine. 2004 Aug;98(8):767-70.

1432. Hens G, Vanaudenaerde BM, Bullens DM, Piessens M, Decramer M, Dupont LJ, et al. Sinonasal pathology in nonallergic asthma and COPD: 'united airway disease' beyond the scope of allergy. Allergy. 2008 Mar;63(3):261-7.

1433. Guilemany JM, Angrill J, Alobid I, Centellas S, Pujols L, Bartra J, et al. United airways again: high prevalence of rhinosinusitis and nasal polyps in bronchiectasis. Allergy. 2009 May;64(5):790-7.

1434. Guilemany JM, Marino-Sanchez FS, Angrill J, Alobid I, Centellas S, Pujols L, et al. The importance of smell in patients with bronchiectasis. Respiratory medicine. 2011 Jan;105(1):44-9.

1435. Bulgarelli R, De Maestri A, Vento R. [The bronchosinusal syndrome in children. Chronic or recurrent sinusitis and bronchitis. Sinusitis and bronchial asthma. Kartagener's syndrome. Mounier-Kahn syndrome. The bronchosinusal syndrome in pancreatic cystic fibrosis and in agammaglobulinemia]. Minerva Pediatr. 1961 Sep 15;13:1163-96.

1436. Wise SK, Kingdom T T, McKean L, DelGaudio JM, Venkatraman G. Presence of fungus in sinus cultures of cystic fibrosis patients. American journal of rhinology. 2005;19(1):47-51.

1437. Hansen SK, Rau MH, Johansen HK, Ciofu O, Jelsbak L, Yang L, et al. Evolution and diversification of Pseudomonas aeruginosa in the paranasal sinuses of cystic fibrosis children have implications for chronic lung infection. The ISME journal. 2012 Jan;6(1):31-45.

1438. Aanaes K, Rickelt LF, Johansen HK, von Buchwald C, Pressler T, Hoiby N, et al. Decreased mucosal oxygen tension in the maxillary sinuses in patients with cystic fibrosis. Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society. 2011 Mar;10(2):114-20.

1439. Owens JM, Shroyer KR, Kingdom TT. Expression of cyclooxygenase and lipoxygenase enzymes in sinonasal mucosa of patients with cystic fibrosis. Archives of otolaryngology—head & neck surgery. 2008 Aug;134(8):825-31.

1440. Roca-Ferrer J, Pujols L, Gartner S, Moreno A, Pumarola F, Mullol J, et al. Upregulation of COX-1 and COX-2 in nasal polyps in cystic fibrosis. Thorax. 2006;61(7):592-6.

1441. Schraven SP, Wehrmann M, Wagner W, Blumenstock G, Koitschev A. Prevalence and histopathology of chronic polypoid sinusitis in pediatric patients with cystic fibrosis. Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society. 2011 May;10(3):181-6.

1442. Wu X, Amorn MM, Aujla PK, Rice S, Mimms R, Wat son AM, et al. Histologic characteristics and mucin immunohistochemistry of cystic fibrosis sinus mucosa. Archives of otolaryngology—head & neck surgery. 2011 Apr;137(4):383-9.

1443. Knipping S, Holzhausen HJ, Riederer A, Bloching M. Cystic fibrosis: ultrastructural changes of nasal mucosa. 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 Surgery. 2007 Dec;264(12):1413-8.

1444. Woodwor th BA, Wood R, Baatz JE, Schlosser RJ. Sinonasal sur factant protein A1, A2, and D gene expression in cystic fibrosis: a preliminary report. Otolaryngology—head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2007 Jul;137(1):34-8.

1445. Seifert CM, Harvey RJ, Mathews JW, Meyer TA, Ahn C, Woodworth BA, et al. Temporal bone pneumatization and its relationship to paranasal sinus development in cystic fibrosis. Rhinology. 2010 Jun;48(2):233-8.

1446. Feuillet-Fieux MN, Lenoir G, Sermet I, Elie C, Djadi-Prat J, Ferrec M, et al. Nasal polyposis and cystic fibrosis(CF): review of the literature. Rhinology. 2011 Aug;49(3):347-55.

1447. Castellani C, Quinzii C, Altieri S, Mastella G, Assael BM. A pilot survey of cystic fibrosis clinical manifestations in CFTR mutation heterozygotes. Genet Test. 2001 Fall;5(3):249-54.

1448. 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 Jan;109(1):E13.

1449. Wang X, Kim J, McWilliams R, Cutting GR. Increased prevalence of chronic rhinosinusitis in carriers of a cystic fibrosis mutation. Archives of Otolaryngology — Head & Neck Surgery. 2005;131(3):237-40.

1450. Babinski D, Trawinska-Bartnicka M. Rhinosinusitis in cystic fibrosis: not a simple stor y. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2008 May; 72(5):619-24.

1451. Cimmino M, Nardone M, Cavaliere M, Plantulli A, Sepe A, Esposito V, et al. Dornase alfa as postoperative therapy in cystic fibrosis sinonasal disease. Archives of Otolaryngology — Head & Neck Surgery. 2005;131(12):1097-101.

1452. Mainz JG, Schiller I, Ritschel C, Mentzel HJ, Riethmuller J, Koitschev A, et al. Sinonasal inhalation of dornase alfa in CF: A double-blind placebo-controlled crossover pilot trial. Auris Nasus Larynx. 2011 Apr;38(2):220-7.

1453. Lim M, Citardi MJ, Leong JL. Topical antimicrobials in the management of chronic rhinosinusitis: a systematic review. American journal of rhinology. 2008 Jul-Aug;22(4):381-9.

1454. Wagner JA, Nepomuceno IB, Messner AH, Moran ML, Batson EP, Dimiceli S, 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. Hum Gene Ther. 2002 Jul 20;13(11):1349-59.

1455. Moss RB, King VV. Management of sinusitis in cystic fibrosis by endoscopic surgery and serial antimicrobial lavage. Reduction in recurrence requiring surgery. Archives of otolaryngology—head & neck surgery. 1995 May;121(5):566-72.

1456. Khalid AN, Mace J, Smith TL. Outcomes of sinus surgery in adults with cystic fibrosis. Otolaryngology—head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2009 Sep;141(3):358-63.

1457. Cho DY, Hwang PH. Results of endoscopic maxillary mega-antrostomy in recalcitrant maxillary sinusitis. American journal of rhinology. 2008 Nov-Dec;22(6):658-62.

1458. Coste A, Idrissi F, Beautru R, Lenoir G, Reinert P, Manach Y, et al. [Endoscopic endonasal ethmoidectomy in severe sinusitis of cystic fibrosis. Mid-term results in 12 patients]. Ann Otolaryngol Chir Cervicofac. 1997;114(4):99-104.

1459. Holzmann D, Speich R, Kaufmann T, Laube I, Russi EW, Simmen D, et al. Effects of sinus surgery in patients with cystic fibrosis after lung transplantation: a 10-year experience. Transplantation. 2004 Jan 15;77(1):134-6.

1460. Duplechain JK, White JA, Miller RH. Pediatric sinusitis. The role of endoscopic sinus surgery in cystic fibrosis and other forms of sinonasal disease. Archives of otolaryngology—head & neck surgery. 1991 Apr;117(4):422-6.

1461. Jones JW, Parsons DS, Cuyler JP. The results of functional endoscopic sinus (FES) surgery on the symptoms of patients with cystic fibrosis. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 1993 Dec;28(1):25-32.

1462. Samter M, Beers RF, Jr. Intolerance to aspirin. Clinical studies and consideration of its pathogenesis. Ann Intern Med. 1968 May; 68(5):975-83.

1463. Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. The natural history and clinical characteristics of aspirin-exacerbated respiratory disease. Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology. 2002 Nov;89(5):474-8.

1464. Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, Bavbek S, Bochenek G, Bousquet J, et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) - classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA(#) and GA2L EN/HANNA*. Allergy. 2011 Jul;66(7):818-29.

1465. Settipane G. Nasal polyps: Epidemiology, pathology, immunology, and treatment. American journal of rhinology & allergy. 1987(1):119-26.

1466. Kowalski ML. Aspirin-sensitive rhinosinusitis and asthma. Clin Allergy Immunol. 2007;19:147-75.

1467. Vento SI, Ertama LO, Hytonen ML, Wolff CH, Malmberg CH. Nasal polyposis: clinical course during 20 years. Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology. 2000 Sep;85(3):209-14.

1468. Kowalski M. Nasal Polyposis In aspirin-hypersensitive patients with asthma and aspirin-tolerant patients J World Allergy org. 2003(15):246-50.

1469. Szczeklik A, Gryglewski RJ, Czerniawska-Mysik G. Relationship of inhibition of prostaglandin biosynthesis by analgesics to asthma attacks in aspirin-sensitive patients. Br Med J. 1975 Jan 11; 1(5949):67-9.

1470. Stevenson DD, Szczeklik A. Clinical and pathologic perspectives on aspirin sensitivity and asthma. The Journal of allergy and clinical immunology. 2006 Oct;118(4):773-86; quiz 87-8.

1471. Kowalski ML, Sliwinska-Kowalska M, Igarashi Y, White MV, Wojciechowska B, Brayton P, et al. Nasal secretions in response to acetylsalicylic acid. The Journal of allergy and clinical immunology. 1993 Feb;91(2):580-98.

1472. Fischer AR, Rosenberg MA, Lilly CM, Callery JC, Rubin P, Cohn J, et al. Direct evidence for a role of the mast cell in the nasal response to aspirin in aspirinsensitive asthma. The Journal of allergy and clinical immunology. 1994 Dec;94(6 Pt 1):1046-56.

1473. Nasser S, Christie PE, Pfister R, Sousa AR, Walls A, Schmitz-Schumann M, et al. Effect of endobronchial aspirin challenge on inflammatory cells in bronchial biopsy samples from aspirin-sensitive asthmatic subjects. Thorax. 1996 Jan;51(1):64-70.

1474. Kowalski ML, Grzegorczyk J, Wojciechowska B, Poniatowska M. Intranasal challenge with aspirin induces cell influx and activation of eosinophils and mast cells in nasal secretions of ASA-sensitive patients. Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology. 1996 Jul;26(7):807-14.

1475. Picado C, Ramis I, Rosello J, Prat J, Bulbena O, Plaza V, et al. Release of peptide leukotriene into nasal secretions after local instillation of aspirin in aspirinsensitive asthmatic patients. Am Rev Respir Dis. 1992 Jan;145(1):65-9.

1476. Pawliczak R, Lewandowska-Polak A, Kowalski ML. Pathogenesis of nasal polyps: An update. Current Allergy & Asthma Reports. [Review]. 2005;5(6):463-71.

1477. Jankowsk i R. Eos inophi l s in the Pathophysiology of Nasal Polyposis. Acta Otolaryngol. 1996;116(2):160-3.

1478. Kowalski ML, Lewandowska A, Wozniak J, Makowska J, Jankowski A, DuBuske L. Inhibition of nasal polyp mast cell and eosinophil activation by desloratadine. Allergy. 2005;60(1):80-5.

1479. Varga EM, Jacobson MR, Masuyama K, Rak S, Till SJ, Darby Y, et al. Inflammatory cell populations and cytokine mRNA expression in the nasal mucosa in aspirin-sensitive rhinitis. The European respiratory journal: official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology. 1999 Sep;14(3):610-5.

1480. Pods R, Ross D, van Hulst S, Rudack C, Maune S. RANTES, eotaxin and eotaxin-2 expression and production in patients with aspirin triad. Allergy. 2003 Nov;58(11):1165-70.

1481. Bachert C. Nasal polyposis- a new concept on the formation of polyps. ACI International. 1999;11(4):130-5.

1482. Kowalski ML, Grzegorczyk J, Pawliczak R, Kornatowski T, Wagrowska-Danilewicz M, Danilewicz M. Decreased apoptosis and distinct profile of infiltrating cells in the nasal polyps of patients with aspirin hypersensitivity. Allergy. 2002 Jun;57(6):493-500.

1483. Suh YJ, Yoon SH, Sampson AP, Kim HJ, Kim SH, Nahm DH, et al. Specific immunoglobulin E for staphylococcal enterotoxins in nasal polyps from patients with aspirin-intolerant asthma. Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology. 2004 Aug;34(8):1270-5.

1484. Perez-Novo CA, Kowalski ML, Kuna P, Ptasinska A, Holtappels G, van Cauwenberge P, et al. Aspirin sensitivity and IgE antibodies to Staphylococcus aureus enterotoxins in nasal polyposis: studies on the relationship. Int Arch Allergy Immunol. 2004 Mar;133(3):255-60.

1485. Perez-Novo AA, Jedrzejczak-Czechowicz M, Lewandowska-Polak A, Claeys C, Holtappels G, van Cauwenberge P, et al. T cell inflammatory response, Foxp3 and TNFRS18-L regulation of peripheral blood mononuclear cells from patients with nasal polyps-asthma after staphylococcal superantigen stimulation. Clinical & Experimental Allergy. 2010;40:1323-32.

1486. Pawankar R. Nasal polyposis: an update: editorial review. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2003 Feb;3(1):1-6.

1487. Mudd PA, Katial RK, Alam R, Hohensee S, Ramakrishnan V, Kingdom TT. Variations in expression of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in nasal mucosa of aspirin-sensitive versus aspirin-tolerant patients with nasal polyposis. Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology. 2011 Oct;107(4):353-9.

1488. Sekigawa T, Tajima A, Hasegawa T, Hasegawa Y, Inoue H, Sano Y, et al. Geneexpression profiles in human nasal polyp tissues and identification of genetic susceptibility in aspirin-intolerant asthma. Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology. 2009 Jul;39(7):972-81.

1489. Cheong HS, Park SM, Kim MO, Park JS, Lee JY, Byun JY, et al. Genome-wide methylation profile of nasal polyps: relation to aspirin hypersensitivity in asthmatics. Allergy. 2011 May;66(5):637-44.

1490. Zander KA, Saavedra MT, West J, Scapa V, Sanders L, Kingdom TT. Protein microarray analysis of nasal polyps from aspirin-sensitive and aspirin-tolerant patients with chronic rhinosinusitis. American journal of rhinology & allergy. 2009 May-Jun;23(3):268-72.

1491. Kim TH, Lee JY, Park JS, Park SW, Jang AS, Byun JY, et al. Fatty Acid binding protein 1 is related with development of aspirin-exacerbated respiratory disease. PLoS One. 2011;6(8):e22711.

1492. Szczeklik A, Gryglewski RJ, Olszewski E, Dembinska-Kiec A, Czerniawska-Mysik G. Aspirin-sensitive asthma: the effect of aspirin on the release of prostaglandins from nasal polyps. Pharmacol Res Commun. 1977 May;9(5):415-25.

1493. Kowalski ML, Pawliczak R, Wozniak J, Siuda K, Poniatowska M, Iwaszkiewicz J, et al. Differential metabolism of arachidonic acid in nasal polyp epithelial cells cultured from aspirin-sensitive and aspirin-tolerant patients. American journal of respiratory and critical care medicine. 2000 Feb;161(2 Pt 1):391-8.

1494. Picado C, Bioque G, Roca-Ferrer J, Pujols L, Mullol J, Benitez P, et al. Nuclear factor-kappaB activity is down-regulated in nasal polyps from aspirin-sensitive asthmatics. Allergy. 2003 Feb; 58(2):122-6.

1495. Pujols L, Mullol J, Alobid I, Roca-Ferrer J, Xaubet A, Picado C. Dynamics of COX-2 in nasal mucosa and nasal polyps from aspirin-tolerant and aspirin-intolerant patients with asthma. Journal of Allergy & Clinical Immunology. 2004;114(4):814-9.

1496. Yoshimura T, Yoshikawa M, Otori N, Haruna S, Moriyama H. Correlation between the prostaglandin D(2)/E(2) ratio in nasal polyps and the recalcitrant pathophysiology of chronic rhinosinusitis associated with bronchial asthma. Allergol Int. 2008 Dec;57(4):429-36.

1497. Ying S, Meng Q, Scadding G, Parikh A, Corrigan CJ, Lee TH. Aspirin-sensitive rhinosinusitis is associated with reduced E-prostanoid 2 receptor expression on nasal mucosal inflammatory cells. Journal of Allergy & Clinical Immunology. 2006;117(2):312-8.

1498. Yamashita T, Tsuji H, Maeda N, Tomoda K, Kumazawa T. Etiology of nasal polyps associated with aspirin-sensitive asthma. Rhinol Suppl. 1989;8:15-24.

1499. Jung TT, Juhn SK, Hwang D, Stewart R. Prostaglandins, leukotrienes, and other arachidonic acid metabolites in nasal polyps and nasal mucosa. The Laryngoscope. 1987 Feb;97(2):184-9.

1500. Perez-Novo C, Watelet JB, Claeys C, van Cauwenberge P, Bachert C. Prostaglandin, leukotriene, and lipoxin balance in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyposis. The Journal of allergy and clinical immunology. 2005;115(6):1189-96.

1501. Owens JM, Shroyer KR, Kingdom TT. Expression of cyclooxygenase and lipoxygenase enzymes in nasal polyps of aspirin-sensitive and aspirin-tolerant patients. Archives of Otolaryngology — Head & Neck Surgery. 2006;132(6):579-87.

1502. Adamjee J, Suh HJ, Park HS, Choi JH, Penrose JF, Lam BK, et al. Expression of 5-lipoxygenase and cyclooxygenase pathway enzymes in nasal polyps of patients with aspirin-intolerant asthma. Journal of Pathology. 2006;209(3):392-9.

1503. Corrigan C, Mallett K, Ying S, Roberts D, Parikh A, Scadding G, et al. Expression of the cysteinyl leukotriene receptors cysLT<inf>1</inf> and cysLT<inf>2</inf> in aspirin-sensitive and aspirin-tolerant chronic rhinosinusitis. Journal of Allergy & Clinical Immunology. 2005; 115(2):316-22.

1504. Kim JE, Kountakis SE. The prevalence of Samter's triad in patients undergoing functional endoscopic sinus surgery. Ear, nose, & throat journal. 2007 Jul;86(7):396-9.

1505. Lumry WR, Curd JG, Zeiger RS, Pleskow WW, Stevenson DD. Aspirin-sensitive rhinosinusitis: the clinical syndrome and effects of aspirin administration. The Journal of allergy and clinical immunology. 1983 Jun;71(6):580-7.

1506. Nizankowska-Mogilnicka E, Bochenek G, Mastalerz L, Swierczynska M, Picado C, Scadding G, et al. EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. Allergy. 2007 Oct;62(10):1111-8.

1507. McDonald JR, Mathison DA, Stevenson DD. Aspirin intolerance in asthma. Detection by oral challenge. The Journal of allergy and clinical immunology. 1972 Oct;50(4):198-207.

1508. Stevenson DD. Approach to the patient with a history of adverse reactions to aspirin or NSAIDs: diagnosis and treatment. Allergy and asthma proceedings : the official journal of regional and state allergy societies. 2000 Jan-Feb;21(1):25-31.

1509. Bianco. Aspirin induced tolerance in aspirin asthma detectected by a new challenge test IRCS J Med Sci. 1977;5:129.

1510. Dahlen B, Zetterstrom O. Comparison of bronchial and per oral provocation with aspirin in aspirin-sensitive asthmatics. The European respiratory journal: official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology. 1990 May;3(5):527-34.

1511. Nizankowska E, Bestynska-Krypel A, Cmiel A, Szczeklik A. Oral and bronchial provocation tests with aspirin for diagnosis of aspirin-induced asthma. The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology. 2000 May;15(5):863-9.

1512. Milewski M, Mastalerz L, Nizankowska E, Szczeklik A. Nasal provocation test with lysine-aspirin for diagnosis of aspirin-sensitive asthma. The Journal of allergy and clinical immunology. 1998 May;101(5):581-6.

1513. Casadevall J, Ventura PJ, Mullol J, Picado C. Intranasal challenge with aspirin in the diagnosis of aspirin intolerant asthma: evaluation of nasal response by acoustic rhinometry. Thorax. 2000 Nov;55(11):921-4.

1514. Kowalski ML, Makowska J. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with aspirin hypersensitivity: safety of cyclo-oxygenase-2 inhibitors. Treatments in respiratory medicine. 2006;5(6):399-406.

1515. Ragab S, Parikh A, Darby YC, Scadding GK. An open audit of montelukast, a leukotriene receptor antagonist, in nasal polyposis associated with asthma. Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology. 2001 Sep;31(9):1385-91.

1516. Dahlen B. The Swedish-Polish treatment study with the 5-lipoxygenase inhibitor Zileuton in aspirin-intolerant asthmatics. J Resp Crit Care Med. 1995;151(A):376-0.

1517. McFadden EA, Woodson BT, Fink JN, Toohill RJ. Surgical treatment of aspirin triad sinusitis. American journal of rhinology. 1997 Jul-Aug;11(4):263-70.

1518. Awad OG, Fasano MB, Lee JH, Graham SM. Asthma outcomes after endoscopic sinus surgery in aspirin-tolerant versus aspirin-induced asthmatic patients. American journal of rhinology. 2008 Mar-Apr;22(2):197-203.

1519. Awad OG, Lee JH, Fasano MB, Graham SM. Sinonasal outcomes after endoscopic sinus surgery in asthmatic patients with nasal polyps: a difference between aspirin-tolerant and aspirin-induced asthma? The Lar yngoscope. 2008 Jul;118(7):1282-6.

1520. Katotomichelakis M, Riga M, Davris S, Tripsianis G, Simopoulou M, Nikolettos N, et al. Allergic rhinitis and aspirinexacerbated respiratory disease as predictors of the olfactory outcome after endoscopic sinus surgery. American journal of rhinology & allergy. 2009 May-Jun;23(3):348-53.

1521. Mendelsohn D, Jeremic G, Wright ED, Rotenberg BW. Revision rates after endoscopic sinus surgery: a recurrence analysis. The Annals of otology, rhinology, and laryngology. 2011 Mar;120(3):162-6.

1522. 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. The Journal of allergy and clinical immunology. 1982 Jan;69(1 Pt 1):11-9.

1523. Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. Long-term treatment with aspirin desensitization in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. The Journal of allergy and clinical immunology. 2003 Jan;111(1):180-6.

1524. Stevenson DD, Hankammer MA, Mathison DA, Christiansen SC, Simon RA. Aspirin desensitization treatment of aspirinsensitive patients with rhinosinusitisasthma: long-term outcomes. The Journal of allergy and clinical immunology. 1996 Oct;98(4): 751-8.

1525. Lee RU, Stevenson DD. Aspirin-exacerbated respiratory disease: evaluation and management. Allergy Asthma Immunol Res. 2011 Jan;3(1):3-10.

1526. Forer B, Kivity S, Sade J, Landsberg R. Aspirin desensitization for ASA triad patients—prospective study of the rhinologist`s perspective. Rhinology. 2011 Mar;49(1):95-9.

1527. Scadding GK, Hassab M, Darby YC, Lund VJ, Freedman A. Intranasal lysine aspirin in recurrent nasal polyposis. Clinical otolaryngology and allied sciences. 1995 Dec;20(6):561-3.

1528. Parikh AA, Scadding GK. Intranasal lysine-aspirin in aspirin-sensitive nasal polyposis: A controlled trial. The Laryngoscope. 2005;115(8): 1385-90.

1529. Ogata N, Darby Y, Scadding G. Intranasal lysine-aspirin administration decreases polyp volume in patients with aspirin-intolerant asthma. J Laryngol Otol. 2007 Dec;121(12):1156-60.

1530. Lee RU, White AA, Ding D, Dursun AB, Woessner KM, Simon RA, et al. Use of intranasal ketorolac and modified oral aspirin challenge for desensitization of aspirin-exacerbated respiratory disease. Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology. 2010 Aug;105(2):130-5.

1531. Alqudah M, Graham SM, Ballas ZK. High prevalence of humoral immunodeficiency patients with refractory chronic rhinosinusitis. American journal of rhinology & allergy. 2010 Nov-Dec;24(6):409-12.

1532. Vanlerberghe L, Joniau S, Jorissen M. The prevalence of humoral immunodeficiency in refractory rhinosinusitis: a retrospective analysis. B-ENT. 2006;2(4):161-6.

1533. Carr TF, Koterba AP, Chandra R, Grammer LC, Conley DB, Harris KE, et al. Characterization of specific antibody deficiency in adults with medically refractory chronic rhinosinusitis. American journal of rhinology & allergy. 2011 Jul-Aug;25(4):241-4.

1534. Urschel S, Kayikci L, Wintergerst U, Notheis G, Jansson A, Belohradsky BH. Common variable immunodeficiency disorders in children: delayed diagnosis despite typical clinical presentation. J Pediatr. 2009 Jun;154(6):888-94.

1535. Quinti I, Soresina A, Spadaro G, Martino S, Donnanno S, Agostini C, et al. Long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with common variable immunodeficiency. J Clin Immunol. 2007 May;27(3):308-16.

1536. Joshi AY, Iyer VN, Hagan JB, St Sauver JL, Boyce TG. Incidence and temporal trends of primary immunodeficiency: a population-based cohor t study. Mayo Clinic proceedings Mayo Clinic. 2009;84(1):16-22.

1537. Aghamohammadi A, Moazzami K, Rezaei N, Karimi A, Movahedi M, Gharagozlou M, et al. ENT manifestations in Iranian patients with primary antibody deficiencies. J Laryngol Otol. 2008 Apr;122(4):409-13.

1538. Cheng YK, Decker PA, O'Byrne MM, Weiler CR. Clinical and laboratory characteristics of 75 patients with specific polysaccharide antibody deficiency syndrome. Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology. 2006 Sep;97(3):306-11.

1539. Stiehm ER. The four most common pediatric immunodeficiencies. Journal of immunotoxicology. 2008 Apr;5(2):227-34.

1540. Oksenhendler E, Gerard L, Fieschi C, Malphettes M, Mouillot G, Jaussaud R, et al. Infections in 252 patients with common variable immunodeficiency. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2008 May 15;46(10):1547-54.

1541. Kainulainen L, Suonpaa J, Nikoskelainen J, Svedstrom E, Vuorinen T, Meurman O, et al. Bacteria and viruses in maxillary sinuses of patients with primary hypogammaglobulinemia. Archives of otolaryngology—head & neck surgery. 2007 Jun;133(6):597-602.

1542. Bondioni MP, Duse M, Plebani A, Soresina A, Notarangelo LD, Berlucchi M, et al. Pulmonar y and sinusal changes in 45 patients with primary immunodeficiencies: computed tomography evaluation. J Comput Assist Tomogr. 2007 Jul-Aug;31(4):620-8.

1543. Rose MA, Schubert R, Schmitt-Grohe S, Reichenbach J, Zielen S. Immunoglobulins and inflammatory cytokines in nasal secretions in humoral immunodeficiencies. The Laryngoscope. 2006 Feb;116(2):239-44.

1544. Khalid AN, Mace JC, Smith TL. Outcomes of sinus surgery in ambulatory patients with immune dysfunction. American journal of rhinology & allergy. 2010 May-Jun;24(3):230-3.

1545. Moon BJ, Han JH, Jang YJ, Lee BJ, Chung YS. Effect of chronic rhinosinusitis on liver transplant patients. American journal of rhinology & allergy. 2009 Sep-Oct;23(5):492-6.

1546. Tomazic P, Neuschitzer A, Koele W, Lang-Loidolt D. Feasibility of routine paranasal sinus CT-scans in preoperative transplant patients. Annals of transplantation : quarterly of the Polish Transplantation Society. 2011 Jun 30;16(2):31-5.

1547. DelGaudio JM, Martinez EJ. Endoscopic sinus surgery in patients with chronic hepatic failure awaiting liver transplant. American journal of rhinology. 2004;18(4):253-8.

1548. Sun HY, Forrest G, Gupta KL, Aguado JM, Lortholary O, Julia MB, et al. Rhino-orbital-cerebral zygomycosis in solid organ transplant recipients. Transplantation. 2010 Jul 15;90(1):85-92.

1549. Thompson AM, Couch M, Zahurak ML, Johnson C, Vogelsang GB. Risk factors for post-stem cell transplant sinusitis. Bone marrow transplantation. 2002 Feb;29(3):257-61.

1550. Ortiz E, Nakamura E, Magalhaes R, Souza CA, Chone CT, Vigorito AC, et al. Prognostic value of sinus CT scans in hematopoietic stem cell transplantation. Brazilian journal of otorhinolaryngology. 2010 Sep-Oct;76(5):618-22.

1551. Moeller CW, Martin J, Welch KC. Sinonasal evaluation preceding hematopoietic transplantation. Otolaryngology—head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2011 May;144(5):796-801.

1552. Won YW, Yi SY, Jang JH, Kim K, Kim SJ, Kim WS, et al. Retrospective analysis of paranasal sinusitis in patients receiving hematopoietic stem cell transplantation. International journal of hematology. 2011 Mar;93(3):383-8.

1553. Arulrajah S, Symons H, Cahoon EK, Tekes A, Huisman TA, Izbudak I. Relationship between clinical sinusitis symptoms and sinus CT severity in pediatric post bone marrow transplant and immunocompetent patients. European journal of pediatrics. 2012 Feb;171(2):375-81.

1554. Chen CY, Sheng WH, Cheng A, Chen YC, Tsay W, Tang JL, et al. Invasive fungal sinusitis in patients with hematological malignancy: 15 years experience in a single university hospital in Taiwan. BMC infectious diseases. 2011;11:250.

1555. Zappasodi P, Rossi M, Castagnola C, Pagella F, Matti E, Cavanna C, et al. Resolution of invasive fungal sinusitis in immunocompromised patients: neutrophil count is crucial beside a combined medical and surgical approach. Annals of hematology. 2010 Jul;89(7):737-9.

1556. Kontoyiannis DP. Antifungal prophylaxis in hematopoietic stem cell transplant recipients: the unfinished tale of imperfect success. Bone marrow transplantation. 2011 Feb;46(2):165-73.

1557. Lionakis MS, Kontoyiannis DP. Sinus zygomycosis in a patient receiving voriconazole prophylaxis. British journal of haematology. 2005 Apr;129(1):2.

1558. Miziara ID, Araujo Filho BC, De La Cortina RC, Romano FR, Lima AS. Chronic rhinosinusitis in HIV-infected patients: Radiological and clinical evaluation. Revista Brasileira de Otorrinolaringologia. 2005;71(5):604-8.

1559. Belafsky PC, Amedee R, Moore B, Kissinger PJ. The association between sinusitis and survival among individuals infected with the human immunodeficiency virus. American journal of rhinology. 2001 Sep-Oct;15(5):343-5.

1560. Pinheiro Neto CD, Weber R, Araujo-Filho BC, Miziara ID. Rhinosinusitis in HIV-infected children undergoing antiretroviral therapy. Brazilian journal of otorhinolaryngology. 2009 Jan-Feb;75(1):70-5.

1561. Parikh SL, Venkatraman G, DelGaudio JM. Invasive fungal sinusitis: a 15-year review from a single institution. American journal of rhinology. 2004 Mar-Apr;18(2):75-81.

1562. Gillespie MB, Huchton DM, O'Malley BW. Role of middle turbinate biopsy in the diagnosis of fulminant invasive fungal rhinosinusitis. The Laryngoscope. 2000 Nov;110(11):1832-6.

1563. DelGaudio JM. Computed tomographic findings in patients with invasive fungal sinusitis. Archives of otolaryngology—head & neck surgery. 2003;129(2):236-40.

1564. Groppo ER, El-Sayed IH, Aiken AH, Glastonbury CM. Computed tomography and magnetic resonance imaging characteristics of acute invasive fungal sinusitis. Archives of otolaryngology—head & neck surgery. 2011 Oct;137(10):1005-10.

1565. Ruping MJ, Heinz WJ, Kindo AJ, Rickerts V, Lass-Florl C, Beisel C, et al. Forty-one recent cases of invasive zygomycosis from a global clinical registry. The Journal of antimicrobial chemotherapy. 2010 Feb;65(2):296-302.

1566. DelGaudio JM, Clemson LA. An early detection protocol for invasive fungal sinusitis in neutropenic patients successfully reduces extent of disease at presentation and long term morbidity. The Laryngoscope. 2009 Jan;119(1):180-3.

1567. Robey AB, O'Brien EK, Richardson BE, Baker JJ, Poage DP, Leopold DA. The changing face of paranasal sinus fungus balls. The Annals of otology, rhinology, and laryngology. 2009 Jul;118(7):500-5.

1568. Lackner A, Stammberger H, Buzina W, Freudenschuss K, Panzitt T, Schosteritsch S, et al. Fungi: a normal content of human nasal mucus. American journal of rhinology. 2005 Mar-Apr;19(2):125-9.

1569. Ghegan MD, Lee FS, Schlosser RJ. Incidence of skull base and orbital erosion in allergic fungal rhinosinusitis (AFRS) and non-AFRS. Otolaryngology - Head & Neck Surgery. [Review]. 2006;134(4): 592-5.

1570. Wise SK, Ghegan MD, Gorham E, Schlosser RJ. Socioeconomic factors in the diagnosis of allergic fungal rhinosinusitis. Otolaryngology—head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2008 Jan;138(1):38-42.

1571. Pant H, Kette FE, Smith WB, Wormald PJ, Macardle PJ. Fungal-specific humoral response in eosinophilic mucus chronic rhinosinusitis. The Lar yngoscope. 2005;115(4):601-6.

1572. Rupa V, Jacob M, Mathews MS, Seshadri MS. A prospective, randomised, placebo-controlled trial of postoperative oral steroid in allergic fungal sinusitis. European archives of oto- rhinolaryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Lar yngological Societ ies (EUFOS): affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery. 2010 Feb;267(2):233-8.

1573. Kinsella JB, Bradfield JJ, Gourley WK, Calhoun KH, Rassekh CH. Allergic fungal sinusitis. Clinical otolaryngology and allied sciences. 1996 Oct;21(5):389-92.

1574. Kuhn FA, Javer AR. Allergic fungal rhinosinusitis: our experience. Archives of otolaryngology—head & neck surgery. 1998 Oct; 124(10):1179-80.

1575. Schubert MS. Allergic fungal sinusitis: pa thogenes i s and management strategies. Drugs. 2004;64(4):363-74.

1576. Schubert MS, Goetz DW. Evaluation and treatment of allergic fungal sinusitis. II. Treatment and follow-up. The Journal of allergy and clinical immunology. 1998 Sep;102(3):395-402.

1577. Kupferberg SB, Bent JP, 3rd, Kuhn FA. Prognosis for allergic fungal sinusitis. Otolaryngology—head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 1997 Jul;117(1):35-41.

1578. deShazo RD, Swain RE. Diagnostic criteria for allergic fungal sinusitis. The Journal of allergy and clinical immunology. 1995 Jul;96(1):24-35.

1579. 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 journal. 2009;88(4):E8-11.

1580. Greenhaw B, deShazo RD, Arnold J, Wright L. Fungal immunotherapy in patients with allergic fungal sinusitis. Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology. 2011 Nov;107(5):432-6.

1581. Mabry RL, Marple BF, Folker RJ, Mabry CS. Immunotherapy for allergic fungal sinusitis: three years' exper ience. Otolaryngology—head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 1998 Dec;119(6):648-51.

1582. Folker RJ, Marple BF, Mabry RL, Mabry CS. Treatment of allergic fungal sinusitis: a comparison trial of postoperative immunotherapy with specific fungal antigens. The Laryngoscope. 1998 Nov;108(11 Pt 1):1623-7.

1583. Marple B, Newcomer M, Schwade N, Mabry R. Natural history of allergic fungal rhinosinusitis: a 4- to 10-year follow-up. Otolaryngology—head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2002 Nov;127(5):361-6.
1584. Seiberling K, Wormald PJ. The role of itraconazole in recalcitrant fungal sinusitis. American journal of rhinology & allergy. 2009 May-Jun;23(3):303-6.
1585. Sacks PL, Harvey RJ, Rimmer J, Gallagher RM, Sacks R. Topical and systemic antifungal therapy for the symptomatic treatment of chronic rhinosinusitis. Cochrane database of systematic reviews (Online). 2011(8):CD008263.
1586. Schubert MS. Antileukotriene therapy for allergic fungal sinusitis. The Journal of allergy and clinical immunology. 2001 Sep;108(3):466-7.
1587. Thamboo A, Philpott C, Javer A, Clark A. Single-blind study of manuka honey in allergic fungal rhinosinusitis. Journal of otolaryngology - head & neck surgery= Le Journal d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale. 2011 Jun 1;40(3):238-43.
1588. Marple BF, Mabry RL. Allergic fungal sinusitis: learning from our failures. American journal of rhinology. 2000 Jul-Aug;14(4):223-6.
1589. Champagne JP, Antisdel JL, Woodard TD, Kountakis SE. Epidemiologic factors affect surgical outcomes in allergic fungal sinusitis. The Laryngoscope. 2010 Nov;120(11):2322-4.
1590. Marple BF. Allergic fungal rhinosinusitis: current theories and management strategies. The Laryngoscope. 2001 Jun;111(6):1006-19.
1591. Glasier CM, Ascher DP, Williams KD. Incidental paranasal sinus abnormalities on CT of children: clinical correlation. AJNR Am J Neuroradiol. 1986 Sep-Oct;7(5):861-4.
1592. Diament. Prevalence of incidental paranasal sinuses opacification in pediatric patients: a CT study. J Comput Assist Tomogr 1987; 11(3):426-31.
1593. Hill M, Bhattacharyya N, Hall TR, Lufkin R, Shapiro NL. Incidental paranasal sinus imaging abnormalities and the normal Lund score in children. Otolaryngology—head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2004 Feb;130(2):171-5.
1594. Bhattacharyya N, Jones DT, Hill M, Shapiro NL. The diagnostic accuracy of computed tomography in pediatr ic chronic rhinosinusitis. Archives of Otolaryngology — Head & Neck Surgery. 2004; 130(9):1029-32.
1595. Rachelefsky. Diseases of paranasal sinuses in children. In Bierman W, Pearlman D (eds): Management of Upper Respiratory Tract Disease. Philadelphia, WB Saunders.1980.
1596. Van der Veken P, Clement PA, Buisseret T, Desprechins B, Kaufman L, Derde MP. [CAT-scan study of the prevalence of sinus disorders and anatomical variations in 196 children]. Acta Otorhinolaryngol Belg. 1989;43(1):51-8.
1597. Nguyen KL, Corbett ML, Garcia DP, Eberly SM, Massey EN, Le HT, et al. Chronic sinusitis among pediatric patients with chronic respiratory complaints. The Journal of allergy and clinical immunology. 1993 Dec;92(6):824-30.
1598. Bagatsch. Morbidates analyse der unspezifisch-infektbedingten acute Erkrankungen der Respirationtraktes und der Mittelohrräume des Kindesalterns in einem Ballungsgebiet mit modernen Wohnbedingungen. HNO Praxis. 1980;5:1-8.
1599. Van Buchem F. Maxillary sinusitis in children. Clin Otolaryngol 1992;17(1):49-53.
1600. Celedon JC, Litonjua AA, Weiss ST, Gold DR. Day care attendance in the first year of life and illnesses of the upper and lower respiratory tract in children with a familial history of atopy. Pediatrics. 1999 Sep;104(3 Pt 1):495-500.
1601. Cunningham JM, Chiu EJ, Landgraf JM, Gliklich RE. The health impact of chronic recurrent rhinosinusitis in children. Archives of otolaryngology—head & neck surgery. 2000 Nov;126(11):1363-8.
1602. Kay DJ, Rosenfeld RM. Quality of life for children with persistent sinonasal symptoms. Otolaryngology—head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2003 Jan;128(1):17-26.
1603. Terrell AM, Ramadan HH. Correlation between SN-5 and computed tomography in children with chronic rhinosinusitis. The Laryngoscope. 2009 Jul;119(7):1394-8.
1604. Rudnick EF, Mitchell RB. Long-term improvements in quality-of-life after surgical therapy for pediatric sinonasal disease. Otolaryngology—head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2007 Dec;137(6):873-7.
1605. Sivasli E, Sirikci A, Bayazyt YA, Gumusburun E, Erbagci H, Bayram M, et al. Anatomic variations of the paranasal sinus area in pediatric patients with chronic sinusitis. Surg Radiol Anat. 2003 Feb;24(6):400-5.
1606. Al-Qudah M. The relationship between anatomical variations of the sino-nasal region and chronic sinusitis extension in children. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2008 Jun;72(6):817-21.
1607. Muntz HR, Lusk RP. Bacteriology of the ethmoid bullae in children with chronic sinusitis. Archives of otolaryngology—head & neck surgery. 1991 Feb;117(2):179-81.
1608. Brook I. Bacteriologic features of chronic sinusitis in children. JAMA. 1981 Aug 28;246(9):967-9.
1609. Hsin CH, Su MC, Tsao CH, Chuang CY, Liu CM. Bacteriology and antimicrobial susceptibility of pediatric chronic rhinosinusitis: a 6-year result of maxillary sinus punctures. Am J Otolaryngol. 2010 May-Jun;31(3):145-9.
1610. McNeil JC, Hulten KG, Mason EO, Jr., Kaplan SL. Serotype 19A is the most common Streptococcus pneumoniae isolate in children with chronic sinusitis. Pediatr Infect Dis J. 2009 Sep;28(9):766-8.
1611. Zuliani G, Carlisle M, Duberstein A, Haupert M, Syamal M, Berk R, et al. Biofilm density in the pediatric nasopharynx: recurrent acute otitis media versus obstructive sleep apnea. The Annals of otology, rhinology, and laryngology. 2009 Jul;118(7):519-24.

1612. Zuliani G, Carron M, Gurrola J, Coleman C, Haupert M, Berk R, et al. Identification of adenoid biofilms in chronic rhinosinusitis. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. 2006;70(9):1613-7.

1613. Elwany S, El-Dine AN, El-Medany A, Omran A, Mandour Z, El-Salam AA. Relationship between bacteriology of the adenoid core and middle meatus in children with sinusitis. J Laryngol Otol. 2011 Mar; 125(3):279-81.

1614. Shin KS, Cho SH, Kim KR, Tae K, Lee SH, Park CW, et al. The role of adenoids in pediatric rhinosinusitis. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2008 Nov;72(11):1643-50.

1615. Bercin AS, Ural A, Kutluhan A, Yurttas V. Relationship between sinusitis and adenoid size in pediatric age group. The Annals of otology, rhinology, and laryngology. 2007 Jul;116(7):550-3.

1616. Eun YG, Park DC, Kim SG, Kim MG, Yeo SG. Immunoglobulins and transcription fac tor s in adenoids of children with otitis media with effusion and chronic rhinosinusitis. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2009 Oct;73(10):1412-6.

1617. Shin SY, Choi GS, Park HS, Lee KH, Kim SW, Cho JS. Immunological investigation in the adenoid tissues from children with chronic rhinosinusitis. Otolaryngology—head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2009 Jul;141(1):91-6.

1618. Baroody F. Eosinophilia in chronic chi ldhood sinusitis. Archives of otolaryngology—head & neck surgery. 1991(117):179-81.

1619. Driscoll PV, Naclerio RM, Baroody FM. CD4+ lymphocytes are increased in the sinus mucosa of children with chronic sinusitis. Archives of otolaryngology—head & neck surgery. 1996 Oct; 122(10):1071-6.

1620. Chan KH, Abzug MJ, Coffinet L, Simoes EAF, Cool C, Liu AH. Chronic rhinosinusitis in young children differs from adults: A histopathology study. Journal of Pediatrics. 2004;144(2):206-12.

1621. Coffinet L, Chan KH, Abzug MJ, Simoes EA, Cool C, Liu AH. Immunopathology of chronic rhinosinusitis in young children. J Pediatr. 2009 May;154(5):754-8.

1622. Berger G, Kogan T, Paker M, Berger-Achituv S, Ebner Y. Pediatric chronic rhinosinusitis histopathology: differences and similarities with the adult form. Otolaryngology—head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2011 Jan;144(1):85-90.

1623. Ramadan HH, Fornelli R, Ortiz AO, Rodman S. Correlation of allergy and severity of sinus disease. American journal of rhinology. 1999 Sep-Oct;13(5):345-7.

1624. Tantimongkolsuk C, Pornrattanarungsee S, Chiewvit P, Visitsunthorn N, Ungkanont K, Vichyanond P. Pediatric sinusitis: Symptom profiles with associated atopic conditions. Journal of the Medical Association of Thailand. 2005;88(SUPPL. 8):S149-S55.

1625. Iwens P, Clement PA. Sinusitis in allergic patients. Rhinology. 1994 Jun;32(2):65-7.

1626. Leo G, Piacentini E, Incorvaia C, Consonni D, Frati F. Chronic rhinosinusitis and allergy. Pediatr Allergy Immunol. 2007 Nov;18 Suppl 18:19-21.

1627. Rachelefsky GS, Katz RM, Siegel SC. Chronic sinus disease with associated reactive airway disease in children. Pediatrics. 1984 Apr;73(4):526-9.

1628. Tosca MA, Cosentino C, Pallestrini E, Caligo G, Milanese M, Ciprandi G. Improvement of clinical and immunopathologic parameters in asthmatic children treated for concomitant chronic rhinosinusitis. Annals of Allergy, Asthma, & Immunology. 2003;91(1):71-8.

1629. Phipps CD, Wood WE, Gibson WS, Cochran WJ. Gastroesophageal reflux contributing to chronic sinus disease in children: a prospective analysis. Archives of otolaryngology—head & neck surgery. 2000 Jul;126(7):831-6.

1630. El-Serag HB, Gilger M, Kuebeler M, Rabeneck L. Extraesophageal associations of gastroesophageal reflux disease in children without neurologic defects. Gastroenterology. 2001 Dec;121(6):1294-9.

1631. Bothwell MR, Parsons DS, Talbot A, Barbero GJ, Wilder B. Outcome of reflux therapy on pediatric chronic sinusitis. Otolaryngology—head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 1999 Sep;121(3):255-62.

1632. Shapiro GG, Virant FS, Furukawa CT, Pierson WE, Bierman CW. Immunologic defects in patients with refractory sinusitis. Pediatrics. 1991 Mar;87(3):311-6.

1633. Sethi DS, Winkelstein JA, Lederman H, Loury MC. Immunologic defects in patients with chronic recurrent sinusitis: diagnosis and management. Otolaryngology—head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 1995 Feb;112(2):242-7.

1634. Ramesh S, Brodsky L, Afshani E, Pizzuto M, Ishman M, Helm J, et al. Open trial of intravenous immune serum globulin for chronic sinusitis in children. Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology. 1997 Aug;79(2):119-24.

1635. Sleigh MA. Primary ciliary dyskinesia. Lancet. 1981 Aug 29; 2(8244):476.

1636. Rollin M, Seymour K, Hariri M, Harcourt J. Rhinosinusitis, symptomatology & absence of polyposis in children with primary ciliary dyskinesia. Rhinology. 2009 Mar;47(1):75-8.

1637. Gysin C, Alothman GA, Papsin BC. Sinonasal disease in cystic fibrosis: clinical characteristics, diagnosis, and management. Pediatr Pulmonol. 2000 Dec;30(6):481-9.

1638. Manning SC, Merkel M, Kriesel K, Vuitch F, Marple B. Computed tomography and magnetic resonance diagnosis of allergic fungal sinusitis. The Laryngoscope. 1997 Feb;107(2):170-6.

1639. Orobello PW, Jr., Park RI, Belcher LJ, Eggleston P, Lederman HM, Banks JR, et al. Microbiology of chronic sinusitis in children. Archives of otolaryngology—head & neck surgery. 1991 Sep;117(9):980-3.

1640. Hsin CH, Tsao CH, Su MC, Chou MC, Liu CM. Comparison of maxillary sinus puncture with endoscopic middle meatal culture in pediatric rhinosinusitis. American journal of rhinology. 2008 May-Jun; 22(3):280-4.

1641. Park AH, Muntz HR, Smith ME, Afify Z, Pysher T, Pavia A. Pediatric invasive fungal rhinosinusitis in immunocompromised children with cancer. Otolaryngology -Head & Neck Surgery. 2005;133(3):411-6.

1642. Krzeski A, Kapiszewska-Dzedzej D, Gorski NP, Jakubczyk I. Cystic fibrosis in rhinologic practice. American journal of rhinology. 2002 May-Jun;16(3):155-60.

1643. Mullol J, Xaubet A, Lopez E, Roca-Ferrer J, Picado C. Comparative study of the effects of different glucocorticosteroids on eosinophil survival primed by cultured epithelial cell supernatants obtained from nasal mucosa and nasal polyps. Thorax. [Comparative Study. In Vitro. Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1995 Mar;50(3):270-4.

1644. Mullol J, Lopez E, Roca-Ferrer J, Xaubet A, Pujols L, Fernandez-Morata JC, et al. Effects of topical anti-inflammatory drugs on eosinophil survival primed by epithelial cells. Additive effect of glucocorticoids and nedocromil sodium. Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology. 1997 Dec;27(12):1432-41.

1645. Mullol J, Xaubet A, Lopez E, Roca-Ferrer J, Carrion T, Rosello-Catafau J, et al. [Eosinophil activation by epithelial cells of the respiratory mucosa. Comparative study of normal mucosa and inflammatory mucosa]. Med Clin (Barc). 1997 May 31;109(1):6-11.

1646. Mullol J, Xaubet A, Gaya A, Roca-Ferrer J, Lopez E, Fernandez JC, et al. Cytokine gene expression and release from epithelial cells. A comparison study between healthy nasal mucosa and nasal polyps. Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology. 1995 Jul;25(7):607-15.

1647. Mullol J, Roca-Ferrer J, Xaubet A, Raserra J, Picado C. Inhibition of GM-CSF secretion by topical corticosteroids and nedocromil sodium. A comparison study using nasal polyp epithelial cells. Respiratory medicine. 2000 May;94(5):428-31.

1648. Roca-Ferrer J, Mullol J, Lopez E, Xaubet A, Pujols L, Fernandez JC, et al. Effect of topical anti-inflammatory drugs on epithelial cell-induced eosinophil survival and GM-CSF secretion. The European respiratory journal: official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology. 1997 Jul;10(7):1489-95.

1649. Xaubet A, Mullol J, Roca-Ferrer J, Pujols L, Fuentes M, Perez M, et al. Effect of budesonide and nedocromil sodium on IL-6 and IL-8 release from human nasal mucosa and polyp epithelial cells. Respiratory medicine. 2001 May;95(5):408-14.

1650. Leung DY, Bloom JW. Update on glucocorticoid action and resistance. The Journal of allergy and clinical immunology. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2003 Jan;111(1):3-22; quiz 3.

1651. Ito K, Chung KF, Adcock IM. Update on glucocorticoid action and resistance. The Journal of allergy and clinical immunology. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2006 Mar;117(3):522-43.

1652. Pujols L, Mullol J, Roca-Ferrer J, Torrego A, Xaubet A, Cidlowski JA, et al. Expression of glucocorticoid receptor alpha- and betaisoforms in human cells and tissues. Am J Physiol Cell Physiol. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2002 Oct;283(4):C1324-31.

1653. Oakley RH, Sar M, Cidlowski JA. The human glucocorticoid receptor beta isoform. Expression, biochemical properties, and putative function. J Biol Chem. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1996 Apr 19;271(16):9550-9.

1654. Pujols L, Mullol J, Benitez P, Torrego A, Xaubet A, de Haro J, et al. Expression of the glucocorticoid receptor alpha and beta isoforms in human nasal mucosa and polyp epithelial cells. Respiratory medicine. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2003 Jan;97(1):90-6.

1655. Hamilos DL, Leung DY, Muro S, Kahn AM, Hamilos SS, Thawley SE, et al. GRbeta expression in nasal polyp inflammatory cells and its relationship to the antiinflammatory effects of intranasal fluticasone. The Journal of allergy and clinical immunology. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2001 Jul;108(1):59-68.

1656. Knutsson PU, Bronnegard M, Marcus C, Stierna P. Regulation of glucocorticoid receptor mRNA in nasal mucosa by local administration of fluticasone and budesonide. The Journal of allergy and clinical immunology. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1996 Feb;97(2):655-61.

1657. Pujols L, Mullol J, Perez M, Roca-Ferrer J, Juan M, Xaubet A, et al. Expression of the human glucocorticoid receptor alpha and beta isoforms in human respiratory epithelial cells and their regulation by dexamethasone. Am J Respir Cell Mol Biol. 2001 Jan;24(1):49-57.

1658. Harvey RJ, Goddard JC, Wise SK, Schlosser RJ. Effects of endoscopic sinus surgery and delivery device on cadaver sinus irrigation. Otolaryngology—head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2008 Jul;139(1):137-42.

1659. Snidvongs K, Chaowanapanja P, Aeumjaturapat S, Chusakul S, Praweswararat P. Does nasal irrigation enter paranasal sinuses in chronic rhinosinusitis? American journal of rhinology. 2008 Sep-Oct;22(5):483-6.

1660. Hyo N, Takano H, Hyo Y. Particle deposition efficiency of therapeutic aerosols in the human maxillary sinus. Rhinology. 1989 Mar; 27(1):17-26.

1661. Wormald PJ, Cain T, Oates L, Hawke L, Wong I. A comparative study of three methods of nasal irrigation. The Laryngoscope. 2004; 114(12):2224-7.

1662. Olson DE, Rasgon BM, Hilsinger RL, Jr. Radiographic comparison of three methods for nasal saline irrigation. The Laryngoscope. 2002 Aug;112(8 Pt 1):1394-8.

1663. Grobler A, Weitzel EK, Buele A, Jardeleza C, Cheong YC, Field J, et al. Pre- and postoperative sinus penetration of nasal irrigation. The Laryngoscope. 2008 Nov;118(11):2078-81.

1664. Valentine R, Athanasiadis T, Thwin M, Singhal D, Weitzel EK, Wormald PJ. A prospective controlled trial of pulsed nasal nebulizer in maximally dissected cadavers. American journal of rhinology. 2008 Jul-Aug;22(4):390-4.

1665. Merkus P, Ebbens FA, Muller B, Fokkens WJ. The 'best method' of topical nasal drug delivery: comparison of seven techniques. Rhinology. 2006 Jun;44(2):102-7.

1666. Beule A, Athanasiadis T, Athanasiadis E, Field J, Wormald PJ. Efficacy of different techniques of sinonasal irrigation after modified Lothrop procedure. Amer ican journal of rhinology & allergy. [Comparative Study]. 2009 Jan-Feb;23(1):85-90.

1667. Benninger MS, Ferguson BJ, Hadley JA, Hamilos DL, Jacobs M, Kennedy DW, et al. Adult chronic rhinosinusitis: definitions, diagnosis, epidemiology, and pathophysiology. Otolaryngology—head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2003 Sep;129(3 Suppl):S1-32.

1668. Dijkstra MD, Ebbens FA, Poublon RM, Fokkens WJ. Fluticasone propionate aqueous nasal spray does not influence the recur rence rate of chronic rhinosinusitis and nasal polyps 1 year after functional endoscopic sinus surgery. Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology. 2004 Sep;34(9):1395-400.

1669. 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. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. 2005;262(1):50-4.

1670. Lavigne F, Cameron L, Renzi PM, Planet JF, Christodoulopoulos P, Lamkioued B, et al. Intrasinus administration of topical budesonide to allergic patients with chronic rhinosinusitis following surgery. The Laryngoscope. 2002 May;112(5):858-64.

1671. Lund VJ, Black JH, Szabo LZ, Schrewelius C, Akerlund A. Efficacy and tolerability of budesonide aqueous nasal spray in chronic rhinosinusitis patients. Rhinology. 2004 Jun;42(2):57-62.

1672. Parikh A, Scadding GK, Darby Y, Baker RC. Topical corticosteroids in chronic rhinosinusitis: a randomized, doubleblind, placebo-controlled trial using fluticasone propionate aqueous nasal spray. Rhinology. 2001 Jun;39(2):75-9.

1673. 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 Aug 16;2(8503):359-60.

1674. Jor i s sen M, Bacher t C. Effect of corticosteroids on wound healing after endoscopic sinus surgery. Rhinology. 2009 Sep;47(3):280-6.

1675. Giger R, Pasche P, Cheseaux C, Cantini L, Rossetti A, Landis BN, et al. Comparison of once- versus twice-daily use of beclomethasone dipropionate aqueous nasal spray in the treatment of allergic and non-allergic chronic rhinosinusitis. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. 2003;260(3):135-40.

1676. Cuenant G, Stipon JP, Plante-Longchamp G, Baudoin C, Guerrier Y. Efficacy of endonasal neomycin-tixocortol pivalate irrigation in the treatment of chronic allergic and bacterial sinusitis. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec. 1986;48(4):226-32.

1677. Dijkstra MD, Ebbens FA, Poublon RML, 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. Clinical & Experimental Allergy. 2004;34(9):1395-400.

1678. Lal D, Hwang PH. Oral corticosteroid therapy in chronic rhinosinusitis without polyposis: a systematic review. International forum of allergy & rhinology. 2011;1(2):136-43.

1679. Subramanian HN, Schechtman KB, Hamilos DL. A retrospective analysis of treatment outcomes and time to relapse after intensive medical treatment for chronic sinusitis. American journal of rhinology. 2002 Nov-Dec;16(6):303-12.

1680. Lal D, Scianna JM, Stankiewicz JA. Efficacy of targeted medical therapy in chronic rhinosinusitis, and predictors of failure. American journal of rhinology & allergy. [Comparative Study]. 2009 Jul-Aug; 23(4):396-400.

1681. Namyslowski G, Misiolek M, Czecior E, Malafiej E, Orecka B, Namyslowski P, et al. Comparison of the efficacy and tolerability of amoxycillin/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 Chemother. 2002 Oct;14(5):508-17.

1682. Legent F, Bordure P, Beauvillain C, Berche P. A double-blind comparison of ciprofloxacin and amoxycillin/clavulanic acid in the treatment of chronic sinusitis. Chemotherapy. 1994;40 Suppl 1:8-15.

1683. Huck W, Reed BD, Nielsen RW, Ferguson RT, Gray DW, Lund GK, et al. Cefaclor vs amoxicillin in the treatment of acute, recurrent, and chronic sinusitis. Arch Fam Med. 1993 May;2(5):497-503.

1684. Kudoh S, Kimura H, Uetake T, et al. Clinical effect of low-dose, long-term macrolide antibiotic chemotherapy on diffuse panbronchiolitis. Jpn J Thorac Dis. 1984;22:254-54.

1685. Nagai H, Shishido H, Yoneda R, Yamaguchi E, Tamura A, Kurashima A. Long-term low-dose administration of erythromycin to patients with diffuse panbronchiolitis. Respiration. 1991;58(3-4):145-9.

1686. Kudoh S, Azuma A, Yamamoto M, Izumi T, Ando M. Improvement of survival in patients with diffuse panbronchiolitis treated with low-dose erythromycin. American journal of respiratory and critical care medicine. 1998 Jun;157(6 Pt 1):1829-32.

1687. Equi AC, Davies JC, Painter H, Hyde S, Bush A, Geddes DM, et al. Exploring the mechanisms of macrolides in cystic fibrosis. Respiratory medicine. 2006 Apr;100(4):687-97.

1688. Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, Burns JL, Quittner AL, Cibene DA, et al. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with Pseudomonas aeruginosa: a randomized controlled tr ial. JAMA. 2003 Oct 1;290(13):1749-56.

1689. 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 Mar;57(3):212-6.

1690. Black PN, Blasi F, Jenkins CR, Scicchitano R, Mills GD, Rubinfeld AR, et al. Trial of roxithromycin in subjects with asthma and serological evidence of infection with Chlamydia pneumoniae. American journal of respiratory and critical care medicine. 2001;164(4):536-41.

1691. Kostadima E, Tsiodras S, Alexopoulos EI, Kaditis AG, Mavrou I, Georgatou N, et al. Clarithromycin reduces the severity of bronchial hyperresponsiveness in patients with asthma. The European respiratory journal: official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology. 2004 May;23(5):714-7.

1692. Kraft M, Cassell GH, Pak J, Martin RJ. Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae in asthma: effect of clarithromycin. Chest. 2002 Jun;121(6):1782-8.

1693. Shoji T, Yoshida S, Sakamoto H, Hasegawa H, Nakagawa H, Amayasu H. Anti-inflammatory effect of roxithromycin in patients with aspirin-intolerant asthma. Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology. 1999 Jul;29(7):950-6.

1694. Banerjee D, Khair OA, Honeybourne D. The effect of oral clarithromycin on health status and sputum bacteriology in stable COPD. Respiratory medicine. 2005 Feb;99(2):208-15.

1695. Banerjee D, Honeybourne D, Khair OA. The effect of oral clarithromycin on bronchial airway inflammation in moderate-tosevere stable COPD: a randomized controlled trial. Treatments in respiratory medicine. 2004;3(1):59-65.

1696. Alber t RK, Connett J, Bailey WC, Casaburi R, Cooper JA, Jr., Criner GJ, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. The New England journal of medicine. 2011 Aug 25; 365(8):689-98.

1697. Koh YY, Lee MH, Sun YH, Sung KW, Chae JH. Effect of roxithromycin on airway responsiveness in children with bronchiectasis: a double-blind, placebo-controlled study. The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology. 1997 May;10(5):994-9.

1698. Tsang KW, Ho PI, Chan KN, Ip MS, Lam WK, Ho CS, et al. A pilot study of low-dose erythromycin in bronchiectasis. The European respiratory journal: official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology. 1999 Feb;13(2):361-4.

1699. Yalcin E, Kiper N, Ozcelik U. Effects of clarithromycin on inflammatory parameters and clinical conditions in children with bronchiectasis. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. 2006;31:49-55.

1700. Nishi K, Mizuguchi M, Tachibana H, Ooka T, Amemiya T, Myou S, et al. [Effect of clarithromycin on symptoms and mucociliary transport in patients with sino-bronchial syndrome]. Nippon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi. 1995;33(12):1392-400.

1701. Scadding GK, Lund VJ, Darby YC. The effect of long-term antibiotic therapy upon ciliary beat frequency in chronic rhinosinusitis. J Laryngol Otol. 1995 Jan;109(1):24-6.

1702. 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.

1703. 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.

1704. 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(2):115-24.

1705. Rubin BK, Druce H, Ramirez OE, Palmer R. Effect of clarithromycin on nasal mucus properties in healthy subjects and in patients with purulent rhinitis. American journal of respiratory and critical care medicine. 1997;155(6):2018-23.

1706. 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. Otolaryngology—head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surge r y. 2002 May;126(5):481-9.

1707. Piromchai P, Thanaviratananich S, Laopaiboon M. Systemic antibiotics for chronic rhinosinusitis without nasal polyps in adults. Cochrane database of systematic reviews (Onl ine). 2011(5):CD008233.

1708. 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. The Laryngoscope. 2006 Feb; 116(2):189-93.

1709. Videler WJ, Badia L, Harvey RJ, Gane S, Georgalas C, van der Meulen FW, et al. Lack of efficacy of long-term, low-dose azithromycin in chronic rhinosinusitis: a randomized controlled trial. Allergy. 2011 Sep 2;66(11):1457-68.

1710. Suzuki H, Ikeda K, Honma R, Gotoh S, Oshima T, Furukawa M, et al. Prognostic factors of chronic rhinosinusitis under long-term low-dose macrolide therapy. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec. 2000; 62(3):121-7.

1711. Newman LJ, Platts-Mills TA, Phillips CD, Hazen KC, Gross CW. Chronic sinusitis. Relationship of computed tomographic findings to al lergy, as thma, and eosinophilia [published erratum appears in JAMA 1994 Sep 21;272(11):852] [see comments]. Jama. 1994;271(5):363-7.

1712. Videler WJ, van Hee SM, Reinartz C, Georgalas FW, Meulen K, Fokkens WD. Long-term, low-dose antibiotics in recalcitrant chronic rhinosinusitis: A retrospective analysis. Rhinology. 2012;50(1):45-55.

1713. Haruna S, Shimada C, Ozawa M, Fukami S, Moriyama H. A study of poor responders for long-term, low-dose macrolide administration for chronic sinusitis. Rhinology. 2009 Mar;47(1):66-71.

1714. Maruyama S, Yoshioka H, Fujita K, Takimoto M, Satake Y. Sensitivity of group A streptococci to antibiotics. Prevalence of resistance to erythromycin in Japan. American journal of diseases of children (1960). 1979 Nov;133(11):1143-5.

1715. Seppala H, Klaukka T, Vuopio-Varkila J, Muotiala A, Helenius H, Lager K, et al. The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance. The New England journal of medicine. 1997 Aug 14;337(7):441-6.

1716. Esther CR, Jr., Esserman DA, Gilligan P, Kerr A, Noone PG. Chronic Mycobacterium abscessus infection and lung function decline in cystic fibrosis. Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society. 2010 Mar;9(2):117-23.

1717. Roux AL, Catherinot E, Ripoll F, Soismier N, Macheras E, Ravilly S, et al. Multicenter study of prevalence of nontuberculous mycobacteria in patients with cystic fibrosis in france. J Clin Microbiol. 2009 Dec;47(12):4124-8.

1718. Renna M, Schaffner C, Brown K, Shang S, Tamayo MH, Hegyi K, et al. Azithromycin blocks autophagy and may predispose cystic fibrosis patients to mycobacterial infection. J Clin Invest. 2011 Sep 1; 121(9):3554-63.

1719. Malhotra-Kumar S, Lammens C, Coenen S, Van Herck K, Goossens H. Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Lancet. 2007 Feb 10;369(9560):482-90.

1720. Kamijyo A, Matsuzaki Z, Kikushima K, Ogino J, Nozawa I, Matsuoka T, et al. Fosfomycin nebulizer therapy to chronic sinusitis. Auris Nasus Larynx. 2001 Aug;28(3):227-32.

1721. Kobayashi T, Baba S. Topical use of antibiotics for paranasal sinusitis. Rhinol Suppl. 1992;14:77-81.

1722. Scheinberg PA, Otsuji A. Nebulized antibiotics for the treatment of acute exacerbations of chronic rhinosinusitis. Ear, nose, & throat journal. 2002 Sep;81(9):648-52.

1723. Vaughan WC, Car valho G. Use of nebulized antibiotics for acute infections in chronic sinusitis. Otolaryngology—head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2002 Dec;127(6):558-68.

1724. Leonard DW, Bolger WE. Topical antibiotic therapy for recalcitrant sinusitis. The Laryngoscope. 1999 Apr;109(4):668-70.

1725. Solares CA, Batra PS, Hall GS, Citardi MJ. Treatment of chronic rhinosinusitis exacerbations due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus with mupirocin irrigations. Am J Otolaryngol. 2006 May-Jun;27(3):161-5.

1726. 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 and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2001 Sep;125(3):265-9.

1727. Videler WJ, van Drunen CM, Reitsma JB, Fokkens WJ. Nebulized bacitracin/colimycin: a treatment option in recalcitrant chronic rhinosinusitis with Staphylococcus aureus? A doubleblind, randomized, placebo-controlled, cross-over pilot study. Rhinology. 2008 Jun;46(2):92-8.

1728. Chiu AG, Antunes MB, Palmer JN, Cohen NA. Evaluation of the in vivo efficacy of topical tobramycin against Pseudomonas sinonasal biofilms. The Journal of antimicrobial chemotherapy. 2007 Jun; 59(6):1130-4.

1729. Spisek R, Brazova J, Rozkova D, Zapletalova K, Sediva A, Bartunkova J. Maturation of dendritic cells by bacterial immunomodulators. Vaccine. 2004 Jul 29;22(21-22):2761-8.

1730. Bowman LM, Hol t PG. Selective enhancement of systemic Th1 immunity in immunologically immature rats with an orally administered bacterial extract. Infect Immun. 2001 Jun;69(6):3719-27.

1731. Heintz B, Schlenter WW, Kirsten R, Nelson K. Clinical efficacy of Broncho-Vaxom in adult patients with chronic purulent sinusitis—a multi-centric, placebo-controlled, double-blind study. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol. 1989 Nov;27(11):530-4.

1732. Rotenberg BW, Bertens KA. Use of complementary and alternative medical therapies for chronic rhinosinusitis: a canadian perspective. Journal of otolaryngology - head & neck surgery = Le Journal d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale. 2010 Oct;39(5):586-93.

1733. Yakirevitch A, Bedrin L, Migirov L, Wolf M, Talmi YP. Use of alternative medicine in Israeli chronic rhinosinusitis patients. Journal of otolaryngology - head & neck surgery = Le Journal d'oto-rhinolaryngologie et de chirurgie cervicofaciale. 2009 Aug;38(4):517-20.

1734. Newton JR, Santangeli L, Shakeel M, Ram B. Use of complementary and alternative medicine by patients attending a rhinology outpatient clinic. American journal of rhinology & allergy. 2009 Jan-Feb;23(1):59-63.

1735. Guo R, Canter PH, Ernst E. Herbal medicines for the treatment of rhinosinusitis: a systematic review. Otolaryngology—head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2006 Oct;135(4):496-506.

1736. Harvey R, Hannan SA, Badia L, Scadding G. Nasal saline irrigations for the symptoms of chronic rhinosinusitis. Cochrane database of systematic reviews (Online). 2007(3):CD006394.

1737. Pynnonen MA, Mukerji SS, Kim HM, Adams ME, Terrell JE. Nasal saline for chronic sinonasal symptoms: a randomized controlled trial. Archives of otolaryngology—head & neck surgery. 2007 Nov; 133(11):1115-20.

1738. 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 Oct;33(5):462-5.

1739. Lee JM, Nayak JV, Doghramji LL, Welch KC, Chiu AG. Assessing the risk of irrigation bottle and fluid contamination after endoscopic sinus surgery. American journal of rhinology & allergy. 2010 May-Jun;24(3):197-9.

1740. Welch KC, Cohen MB, Doghramji LL, Cohen NA, Chandra RK, Palmer JN, et al. Clinical correlation between irrigation bottle contamination and clinical outcomes in post-functional endoscopic sinus surger y patients. American journal of rhinology & allergy. 2009 Jul-Aug;23(4):401-4.

1741. Williams GB, Ross LL, Chandra RK. Are bulb syringe irrigators a potential source of bacterial contamination in chronic rhinosinusitis? American journal of rhinology. 2008 Jul-Aug;22(4):399-401.

1742. Raza T, Elsherif HS, Zulianello L, Plouin-Gaudon I, Landis BN, Lacroix JS. Nasal lavage with sodium hypochlorite solution in Staphylococcus aureus persistent rhinosinusitis. Rhinology. 2008 Mar; 46(1):15-22.

1743. Weissman JD, Fernandez F, Hwang PH. Xylitol nasal irrigation in the management of chronic rhinosinusitis: a pilot study. The Laryngoscope. 2011 Nov;121(11):2468-72.

1744. Hai PV, Lidstone C, Wallwork B. The effect of endoscopic sinus surgery on bacterial biofilms in chronic rhinosinusitis. Otolaryngology—head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2010 Mar;142(3 Suppl 1):S27-32.

1745. Le T, Psaltis A, Tan LW, Wormald PJ. The efficacy of topical antibiofilm agents in a sheep model of rhinosinusitis. American journal of rhinology. 2008 Nov-Dec;22(6):560-7.

1746. Chiu AG, Palmer JN, Woodworth BA, Doghramji L, Cohen MB, Prince A, et al. Baby shampoo nasal irrigations for the symptomatic postfunctional endoscopic sinus surgery patient. American journal of rhinology. 2008 Jan-Feb;22(1):34-7.

1747. Mukerji SS, Pynnonen MA, Kim HM, Singer A, Tabor M, Terrell JE. Probiotics as adjunctive treatment for chronic rhinosinusitis: a randomized controlled trial. Otolaryngology—head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2009 Feb;140(2):202-8.

1748. Pincus RL, Kim HH, Silvers S, Gold S. A study of the link between gastric reflux and chronic sinusitis in adults. Ear, nose, & throat journal. 2006 Mar;85(3):174-8.

1749. Wong IW, Omari TI, Myers JC, Rees G, Nair SB, Jamieson GG, et al. Nasopharyngeal pH monitoring in chronic sinusitis patients using a novel four channel probe. The Laryngoscope. 2004 Sep;114(9): 1582-5.

1750. Jecker P, Orloff LA, Wohlfeil M, Mann WJ. Gastroesophageal reflux disease (GERD), extraesophageal reflux (EER) and recurrent chronic rhinosinusitis. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. 2006;263(7):664-7.

1751. DiBaise JK, Olusola BF, Huer ter JV, Quigley EM. Role of GERD in chronic resistant sinusitis: a prospective, open label, pilot trial. Am J Gastroenterol. 2002 Apr;97(4):843-50.

1752. Canani RB, Cirillo P, Roggero P, Romano C, Malamisura B, Terrin G, et al. Therapy with gastric acidity inhibitors increases the risk of acute gastroenteritis and communityacquired pneumonia in children. Pediatrics. 2006 May;117(5):e817-20.

1753. Laheij RJ, Van Ijzendoorn MC, Janssen MJ, Jansen JB. Gastric acid-suppressive therapy and community-acquired respiratory infections. Aliment Pharmacol Ther. 2003 Oct 15;18(8):847-51.

1754. Smith GCS, Pell JP. Parachute use to prevent death and major trauma related to gravitational challenge: systematic review of randomised controlled trials. BMJ (Clinical research ed). [10.1136/bmj.327.7429.1459]. 2003;327(7429):1459-61.

1755. Khalil H, Nunez DA. Functional endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. In: The Cochrane C, Khalil H, editors. Cochrane Database of Systematic Reviews. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2006.

1756. Hartog B, van Benthem PP, Prins LC, Hordijk GJ. Efficacy of sinus irrigation versus sinus irrigation followed by functional endoscopic sinus surgery. The Annals of otology, rhinology, and laryngology. 1997;106(9):759-66.

1757. Hopkins C, Browne JP, Slack R, Lund V, Topham J, Reeves B, et al. The national comparative audit of surgery for nasal polyposis and chronic rhinosinusitis. Clin Otolaryngol. 2006 Oct;31(5):390-8.

1758. 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. The Laryngoscope. 2009 Dec;119(12):2459-65.

1759. Chester AC, Antisdel JL, Sindwani R. Symptom-specific outcomes of endoscopic sinus surgery: a systematic review. Otolaryngol Head Neck Surg. 2009;140(5):633-9.

1760. Croy I, Hummel T, Pade A, Pade J. Quality of life following nasal surgery. The Laryngoscope. [10.1002/lary.20824]. 2010;120(4):826-31.

1761. Smith TL, Mendolia-Loffredo S, Loehrl TA, Sparapani R, Laud PW, Nattinger AB. Predictive factors and outcomes in endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. The Laryngoscope. 2005 Dec;115(12):2199-205.

1762. Deal RT, Kountakis SE. Significance of nasal polyps in chronic rhinosinusitis: Symptoms and surgical outcomes. The Laryngoscope. 2004;114(11 I):1932-5.

1763. Javer AR, Genoway KA. Patient quality of life improvements with and without computer assistance in sinus surgery: outcomes s tudy. The Journal of Otolaryngology. 2006;35(6):373-9.

1764. Lund VJ. The results of inferior and middle meatal antrostomy under endoscopic control. Acta Otorhinolaryngol Belg. 1993;47(1):65-71.

1765. Penttilä MA, Rautiainen ME, Pukander JS, Karma PH. Endoscopic versus Caldwell-Luc approach in chronic maxillary sinusitis: comparison of symptoms at one-year follow-up. Rhinology. 1994;32(4):161-5.

1766. Kuehnemund M, Lopatin A, Amedee RG, Mann WJ. Endonasal sinus surgery: extended versus limited approach. American journal of rhinology. 2002;16(4):187-92.

1767. Jankowsk i 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(3):131-40.

1768. Havas TE, Lowinger DS. Comparison of functional endonasal sinus surgery with and without par tial middle turbinate resection. The Annals of otology, rhinology, and laryngology. 2000;109(7):634-40.

1769. Marchioni D, Alicandri-Ciufelli M, Mattioli F, Marchetti A, Jovic G, Massone F, et al. Middle turbinate preservation versus middle turbinate resection in endoscopic surgical treatment of nasal polyposis. Acta Oto-Laryngologica. 2008;128(9):1019-26.

1770. Soler ZM, Hwang PH, Mace J, Smith TL. Outcomes after middle turbinate resection: revisiting a controversial topic. The Laryngoscope. [10.1002/lary.20812]. 2010;120(4):832-7.

1771. 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 Oct;49(4):438-44.

1772. Batra PS, Ryan MW, Sindwani R, Marple BF. Balloon catheter technology in rhinology: Reviewing the evidence. The Laryngoscope. [10.1002/lary.21114]. 2011;121(1):226-32.

1773. Tomazic PV, Stammberger H, Koele W, Gerstenberger C. Ethmoid roof CSF-leak following frontal sinus balloon sinuplasty. Rhinology. [10.4193/Rhin09.129]. 2010;48(2):247-50.

1774. Gliklich RE, Metson R. Effect of sinus surgery on quality of life. Otolaryngology—head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 1997 Jul; 117(1):12-7.

1775. arks SC, Shamsa F. Evaluation of prognostic factors in endoscopic sinus surgery. American journal of rhinology. 1997;11(3):187-91.

1776. Wang P-C, Chu C-C, Liang S-C, Tai C-J. Outcome predictors for endoscopic sinus surgery. Otolaryngology—Head and Neck Surgery: Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2002;126(2):154-9.

1777. Kim HY, Dhong H-J, Chung SK, Chung Y-J, Kim M-G. Clinical characteristics of chronic rhinosinusitis with asthma. Auris, Nasus, Larynx. [10.1016/j.anl.2006.05.002]. 2006;33(4):403-8.

1778. Ramadan HH. Surgical causes of failure in endoscopic sinus surgery. The Laryngoscope. 1999;109(1):27-9.

1779. McMains KC, Kountakis SE. Revision functional endoscopic sinus surgery: Objective and subjective surgical outcomes. American journal of rhinology. 2005;19(4):344-7.

1780. Cohen NA, Kennedy DW. Revision Endoscopic Sinus Surgery. Otolaryngologic clinics of North America. [Review]. 2006;39(3):417-35.

1781. Mechor B, Javer AR. Revision endoscopic sinus surgery: the St. Paul's Sinus Centre experience. Journal of otolaryngology - head & neck surgery = Le Journal d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale. 2008;37(5):676-80.

1782. Videler WJM, van Drunen CM, van der Meulen FW, Fokkens WJ. Radical surgery: effect on quality of life and pain in chronic rhinosinusitis. Otolaryngology—Head and Neck Surgery: Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. [10.1016/j.otohns.2006.08.010]. 2007;136(2):261-7.

1783. King JM, Caldarelli DD, Pigato JB. A review of revision functional endoscopic sinus surger y. The Lar yngoscope. [10.1288/00005537-199404000-00002]. 1994;104(4):404-8.

1784. Chu CT, Lebowitz RA, Jacobs JB. An analysis of sites of disease in revision endoscopic sinus surgery. American journal of rhinology. 1997;11(4):287-91.

1785. Bhattacharyya N. Clinical outcomes after revision endoscopic sinus surgery. Archives of otolaryngology—head & neck surgery. [10.1001/archotol.130.8.975]. 2004;130(8):975-8.

1786. Litvack JR, Griest S, James KE, Smith TL. Endoscopic and quality-of-life outcomes after revision endoscopic sinus surgery. The Lar yngoscope. [10.1097/MLG.0b013e31814539e8]. 2007;117(12): 2233-8.

1787. Schlosser RJ. Surgical salvage for the non-functioning sinus. Otolaryngologic clinics of North America. [10.1016/j.otc.2010.02.015]. 2010;43(3):591-604, ix-x-591-604, ix-x.

1788. Ferguson BJ, Otto BA, Pant H. When surgery, antibiotics, and steroids fail to resolve chronic rhinosinusitis. Immunology and allergy clinics of North America. 2009 Nov;29(4):719-32.

1789. Aukema AA, Mulder PG, Fokkens WJ. Treatment of nasal polyposis and chronic rhinosinusitis with fluticasone propionate nasal drops reduces need for sinus surgery. The Journal of allergy and clinical immunology. 2005 May;115(5):1017-23.

1790. Bross-Soriano D, Arrieta-G??mez JR, Prado-Calleros H. Infections after endoscopic polypectomy using nasal steroids. Otolaryngology—head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2004;130(3):319-22.

1791. Chalton R, Mackay I, Wilson R, Cole P. Double blind, placebo controlled trial of betamethasone nasal drops for nasal polyposis. Br Med J (Clin Res Ed). 1985 Sep 21;291(6498):788.

1792. Dingsor G, Kramer J, Olsholt R, S??derstr??m T. Flunisolide nasal spray 0.025% in the prophylactic treatment of nasal polyposis after polypectomy. A randomized, double blind, parallel, placebo controlled study. Rhinology. 1985;23(1):49-.

1793. Drettner B, Ebbesen A, Nilsson M. Prophylactive treatment with flunisolide after polypectomy. Rhinology. 1982;20(3):149-58.

1794. 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(4):185-90.

1795. Hartwig S, Linden M, Laurent C, Vargo AK, Lindqvist N. Budesonide nasal spray as prophylactic treatment after polypectomy. (A double blind clinical trial). Journal of Laryngol Otol. 1988;102(2):148-51.

1796. 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 and Immunology. 1997;78(3):270-6.

1797. Holmstrom M. Clinical performance of fluticasone propionate nasal drops. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology. 1999;Supplement 54(53):21-5.

1798. Holopainen E, Grahne B, Malmberg H. Budesonide in the treatment of nasal polyposis. European Journal of Respiratory Diseases. 1982;63(Suppl 122):221-8.

1799. 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(6):944-50.

1800. Johansen L, Illum P, Kristensen S, Winther L, Petersen S, Synnerstad B. The effect of budesonide (Rhinocort¬Æ) in the treatment of small and medium-sized nasal polyps. Clinical Otolaryngology & Allied Sciences. 1993;18(6):524-7.

1801. Johansson L, Holmberg K, Mel?©n I, Stierna P, Bende M. Sensitivity of a new grading system for studying nasal polyps with the potential to detect early changes in polyp size after treatment with a topical corticosteroid (budesonide). Acta otolaryngologica2002. p. 49-53.

1802. Keith P, Nieminen J, Hollingworth K, Dolovich J. Efficacy and tolerability of fluticasone propionate nasal drops 400 mug daily compared with placebo for the treatment of bilateral polyposis in adults. Clinical and Experimental Allergy. 2000;30(10):1460-8.

1803. Land DA, McNeill J. Double blind controlled study of effect of topical steroids on nasal polyps. Clinical Otolaryngology. 1983;8:139-.

1804. Lildholdt T, Rundcrantz H, Lindqvist N. Efficacy of topical corticosteroid powder for nasal polyps: a double-blind, placebo-controlled study of budesonide. Clinical otolaryngology and allied sciences. 1995 Feb;20(1):26-30.

1805. Mastalerz L, Milewski M, Duplaga M, Nizankowska E, Szczeklik A. Intranasal fluticasone propionate for chronic eosinophilic rhinitis in patients with aspirin-induced asthma. Allergy. 1997 Sep;52(9):895-900.

1806. Mygind N, Pedersen CB, Prytz S, S??rensen H. Treatment of nasal polyps with intranasal beclomethasone dipropionate aerosol. Clinical Allergy. 1975;5(2):159-64.

1807. Passali D, Bernstein JM, Passali FM, Damiani V, Passali GC, Bellussi L. Treatment of recurrent chronic hyperplastic sinusitis with nasal polyposis. Archives of otolaryngology—head & neck surgery. 2003;129(6):656-9.

1808. Penttila M, Poulsen P, Hollingworth K, Holmstrom M. Dose-related efficacy and tolerability of fluticasone propionate nasal drops 400 mug once daily and twice daily in the treatment of bilateral nasal polyposis: A placebo-controlled randomized study in adult patients. Clinical and Experimental Allergy. 2000;30(1):94-102.

1809. Ruhno J, Andersson B, Denburg J, Anderson M, Hitch D, Lapp P, et al. A double-blind comparison of intranasal budesonide with placebo for nasal polyposis. The Journal of allergy and clinical immunology. 1990 Dec;86(6 Pt 1):946-53.

1810. Small CB, Hernandez J, Reyes A, Schenkel E, Damiano A, Stryszak P, et al. Efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray in nasal polyposis. The Journal of allergy and clinical immunology. 2005 Dec;116(6):1275-81.

1811. Stjarne P, Blomgren K, Caye-Thomasen P, Salo S, Soderstrom T. The efficacy and safety of once-daily mometasone furoate nasal spray in nasal polyposis: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. Acta Oto-Laryngologica. 2006;126(6):606-12.

1812. Stjarne P, Olsson P, Alenius M. Use of mometasone furoate to prevent polyp relapse after endoscopic sinus surgery. Archives of otolaryngology—head & neck surgery. 2009 Mar;135(3):296-302.

1813. Tos M, Svendstrup F, Arndal H, Orntoft S, Jakobsen J, Borum P, et al. Efficacy of an aqueous and a powder formulation of nasal budesonide compared in patients with nasal polyps. American journal of rhinology. 1998;12(3):183-9.

1814. 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(4):419-26.

1815. Jankowski R, Schrewelius C, Bonfils P, Saban Y, Gilain L, Prades JM, et al. Efficacy and tolerability of budesonide aqueous nasal spray treatment in patients with nasal polyps. Archives of otolaryngology—head & neck surgery. [Clinical Trial Randomized Controlled Trial]. 2001 Apr;127(4):447-52.

1816. Stjarne P, Mosges R, Jor issen M, Passali D, Bellussi L, Staudinger H, et al. A randomized controlled trial of mometasone furoate nasal spray for the treatment of nasal polyposis. Archives of otolaryngology—head & neck surgery. 2006 Feb;132(2):179-85.

1817. Berggren F, Johans son L . Cost effectiveness of nasal budesonide versus surgical treatment for nasal polyps. Pharmacoeconomics. 2003;21(5):352-6.

1818. el Naggar M, Kale S, Aldren C, Martin F. Effect of Beconase nasal spray on olfactory function in post-nasal polypectomy patients: a prospective controlled trial. J Laryngol Otol. 1995 Oct;109(10):941-4.

1819. Jurkiewicz D, Zielnik-Jurkiewicz B, Wojdas A. Effectiveness of fluticasone propionate in nasal polyps treatment. International Review of Allergology and Clinical Immunology. 2004;10(1):22-4.

1820. Karlsson G, Rundcrantz H. A randomized trial in intranasal beclomethasone dipropionate af ter polypectomy. Rhinology. 1982; 20(3):144-8.

1821. Rowe-Jones JM, Medcalf M, Durham SR, Richards DH, Mackay IS. Functional endoscopic sinus surgery : 5 year follow up and results of a prospective, randomised, stratified, double-blind, placebo controlled study of postoperative fluticasone propionate aqueous nasal spray. Rhinology. 2005;43(1):2-10.

1822. Chur V, Small CB, Stryszak P, Teper A. Mometasone furoate nasal spray is safe for the treatment of nasal polyps in pediatric subjects 6-17 years of age. Journal of Allergy & Clinical Immunology. 2010;25(2 Suppl 2):AB101-AB.

1823. Hansen FS, Djupesland PG, Fokkens WJ. Preliminary efficacy of fluticasone delivered by a novel device in recalcitrant chronic rhinosinusitis. Rhinology. 2010 Sep;48(3):292-9.

1824. Patriarca G, Bellioni P, Nucera E, Schiavino D, Papa G, Schinco G, et al. Intranasal treatment with lysine acetylsalicylate in patients with nasal polyposis. Ann Allergy. 1991 Dec;67(6):588-92.

1825. Stevenson DD, Pleskow WW, Simon RA, Mathison DA, Lumry WR, Schatz M, et al. Aspirin-sensitive rhinosinusitis asthma: a double-blind crossover study of treatment with aspirin. The Journal of allergy and clinical immunology. 1984 Apr;73(4):500-7.

1826. Benninger MS. Epistaxis and its relationship to handedness with use of intranasal steroid spray. Ear, nose, & throat journal. 2008 Aug;87(8):463-5.

1827. Kumar SD, Brieva JL, Danta I, Wanner A. Transient effect of inhaled fluticasone on airway mucosal blood flow in subjects with and without asthma. American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine. 2000;161(3 Pt 1):918-21.

1828. Salib RJ, Howar th PH. Safety and tolerability profiles of int ranasal antihistamines and intranasal corticosteroids in the treatment of allergic rhinitis. Drug Saf. 2003;26(12):863-93.

1829. Lund VJ, Preziosi P, Hercberg S, Hamoir M, Dubreuil C, Pessey JJ, et al. Yearly incidence of rhinitis, nasal bleeding, and other nasal symptoms in mature women. Rhinology. [Multicenter Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2006 Mar;44(1):26-31.

1830. Lanier B, Kai G, Marple B, Wall GM. Pathophysiology and progression of nasal septal perforation. Annals of Allergy, Asthma, & Immunology. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2007 2007 Dec Dec;99(6):473-9; quiz 80-1.

1831. Mygind N. Effects of beclomethasone dipropionate aerosol on nasal mucosa. Br J Clin Pharmacol. 1977;4 Suppl 3:287S-91S.

1832. Holm AF, Fokkens WJ, Godthelp T, Mulder PG, Vroom TM, Rijntjes E. A 1-year placebo-controlled study of intranasal fluticasone propionate aqueous nasal spray in patients with perennial allergic rhinitis: a safety and biopsy study. Clinical otolaryngology and allied sciences. [Clinical Trial Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1998 Feb;23(1):69-73.

1833. Mygind N, Sorensen H, Pedersen CB. The nasal mucosa during long-term treatment with beclomethasone dipropionate aerosol. A light- and scanning electron microscopic study of nasal polyps. Acta Otolaryngol. 1978 May-Jun;85(5-6):437-43.

1834. Klemi PJ, Virolainen E, Puhakka H. The effect of intranasal beclomethasone dipropionate on the nasal mucosa. Rhinology. [Clinical Trial Randomized Controlled Trial]. 1980 Mar;18(1):19-24.

1835. Lindqvist N, Balle VH, Karma P, Karja J, Lindstrom D, Makinen J, et al. Long-term safety and efficacy of budesonide nasal aerosol in perennial rhinitis. A 12-month multicentre study. Allergy. [Clinical Trial]. 1986 Apr;41(3):179-86.

1836. Baroody FM, Cheng CC, Moylan B, deTineo M, Haney L, Reed KD, et al. Absence of nasal mucosal atrophy with fluticasone aqueous nasal spray. Archives of Otolaryngology — Head & Neck Surgery. [Clinical Trial Comparative Study Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 2001 Feb;127(2):193-9.

1837. Klossek JM, Lalibert, x00E, F., F. M, Mounedji N, et al. Local safety of intranasal triamcinolone acetonide: clinical and histological aspects of nasal mucosa in the long-term treatment of perennial allergic rhinitis. Rhinology. [Clinical Trial Multicenter Study Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2001 Mar; 39(1):17-22.

1838. Minshall E, Ghaffar O, Cameron L, O'Brien F, Quinn H, Rowe-Jones J, et al. Assessment by nasal biopsy of long-term use of mometasone furoate aqueous nasal spray (Nasonex) in the treatment of perennial rhinitis. Otolaryngology—head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 1998 May;118(5):648-54.

1839. Derendorf H, Meltzer EO. Molecular and clinical pharmacology of intranasal corticosteroids: clinical and therapeutic implications. Allergy. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't eview]. 2008 Oct;63(10):1292-300.

1840. Bielory L, Blaiss M, Fineman SM, Ledford DK, Lieberman P, Simons FE, et al. Concerns about intranasal corticosteroids for over-the-counter use: position statement of the Joint Task Force for the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology and the American College of Allergy, Asthma and Immunology. Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology. [Review]. 2006 Apr;96(4):514-25.

1841. Skoner D. Update of growth effects of inhaled and intranasal corticosteroids. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2002 Feb;2(1):7-10.

1842. Lildholdt T, Fogstrup J, Gammelgaard N, Kortholm B, Ulsoe C. Surgical versus medical treatment of nasal polyps. Acta Oto-Laryngologica. 1988;105(1-2):140-3.

1843. Martinez-Anton A, De BC, Alobid I et al. Corticosteroid therapy increases membrane-tethered while decreases secreted mucin expression in nasal polyps. Allergy : European Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2008;63(10):1368-76.

1844. 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 Mar 1;154(5):293-302.

1845. Schalek P, Petras P, Klement V, Hahn A. Shor t- term ant ibiot ics t reatment in patients with nasal polyps and enterotoxins producing Staphylococcus aureus strains. 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 Surgery. 2009 Dec;266(12):1909-13.

1846. Yamada T, Fujieda S, Mori S, Yamamoto H, Saito H. Macrolide treatment decreased the size of nasal polyps and IL-8 levels in nasal lavage. American journal of rhinology. 2000 May-Jun; 14(3):143-8.

1847. Guglielmo M, Gulotta C, Mancini F, Sacchi M, Tarantini F. Recalcitrant nasal polyposis: achievement of total remission following treatment with omalizumab. J Investig Allergol Clin Immunol. 2009;19(2):158-9.

1848. Grundmann SA, Hemfort PB, Luger TA, Brehler R. Anti-IgE (omalizumab): a new therapeutic approach for chronic rhinosinusitis. The Journal of allergy and clinical immunology. 2008 Jan;121(1):257-8.

1849. Penn R, Mikula S. The role of anti-IgE immunoglobulin therapy in nasal polyposis: a pilot study. American journal of rhinology. 2007 Jul-Aug;21(4):428-32.

1850. Vennera Mdel C, Picado C, Mullol J, Alobid I, Bernal-Sprekelsen M. Efficacy of omalizumab in the treatment of nasal polyps. Thorax. 2011 Sep;66(9):824-5.

1851. Cox L, Lieberman P, Wallace D, Simons FE, Finegold I, Platts-Mills T, et al. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/American College of Allergy, Asthma & Immunology Omalizumab-Associated Anaphylaxis Joint Task Force follow-up report. The Journal of allergy and clinical immunology. 2011 Jul;128(1):210-2.

1852. Omalizumab: a second look in severe persistent asthma: new adverse effects. Prescrire Int. 2011 Apr;20(115):90-2.

1853. Mepol i zumab: 240563, anti-IL-5 monoclonal antibody - GlaxoSmithKline, anti-interleukin-5 monoclonal antibody - GlaxoSmithKline, SB 240563. Drugs R D. 2008;9(2):125-30.

1854. Walsh GM. Reslizumab, a humanized anti-IL-5 mAb for the treatment of eosinophil-mediated inflammatory conditions. Curr Opin Mol Ther. 2009 Jun;11(3):329-36.

1855. Castro M, Mathur S, Hargreave F, Boulet LP, Xie F, Young J, et al. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. American journal of respiratory and critical care medicine. 2011 Nov 15;184(10):1125-32.

1856. 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 Nov;112(11):1042-6.

1857. Kuhn FA, Javer AR. Allergic fungal rhinosinusitis: perioperative management, prevention of recurrence, and role of steroids and antifungal agents. Otolaryngologic clinics of North America. 2000 Apr;33(2):419-33.

1858. Stankiewicz JA, Musgrave BK, Scianna JM. Nasal amphotericin irrigation in chronic rhinosinusitis. Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery. 2008 Feb;16(1):44-6.

1859. Ebbens FA, Georgalas C, Fokkens WJ. Fungus as the cause of chronic rhinosinusitis: the case remains unproven. Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery. 2009 Feb;17(1):43-9.

1860. Jen A, Kacker A, Huang C, Anand V. Fluconazole nasal spray in the treatment of allergic fungal sinusitis: A pilot study. Ear, nose, & throat journal. 2004;83(10):692-5.

1861. Kennedy DW, Kuhn FA, Hamilos DL, Zinreich SJ, Butler D, Warsi G, et al. Treatment of chronic rhinosinusitis with high-dose oral terbinafine: A double blind, placebo-controlled study. The Laryngoscope. 2005;115(10 I):1793-9.

1862. Rains BM, 3rd, Mineck CW. Treatment of allergic fungal sinusitis with high-dose itraconazole. American journal of rhinology. 2003 Jan-Feb;17(1):1-8.

1863. Chan KO, Genoway KA, Javer AR. Effectiveness of itraconazole in the management of refractory allergic fungal rhinosinusitis. Journal of otolaryngology - head & neck surgery= Le Journal d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale. 2008 Dec;37(6): 870-4.

1864. Inhaled frusemide and asthma. Lancet. 1990 Apr 21;335(8695): 944-6.

1865. Cavaliere F, Masieri S. Furosemide protective effect agains tairway obstruction. Curr Drug Targets. 2002 Jun;3(3):197-201.

1866. Passali D, Mezzedimi C, Passali GC, Bellussi L. Efficacy of inhalation form of furosemide to prevent postsurgical relapses of rhinosinusal polyposis. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec. 2000 Nov-Dec; 62(6):307-10.

1867. Kroflic B, Coer A, Baudoin T, Kalogjera L. Topical furosemide versus oral steroid in preoperative management of nasal polyposis. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. 2006;263(8):767-71.

1868. Corrigan CJ. Asthma refractory to glucocor ticoids: the role of newer immunosuppressants. Am J Respir Med. 2002;1(1):47-54.

1869. Schaper C, Noga O, Koch B, Ewert R, Felix SB, Glaser S, et al. Anti-inflammatory properties of montelukast, a leukotriene receptor antagonist in patients with asthma and nasal polyposis. J Investig Allergol Clin Immunol. 2011;21(1):51-8.

1870. Kieff DA, Busaba NY. Efficacy of montelukast in the treatment of nasal polyposis. Annals of Otology, Rhinology & Laryngology. 2005;114(12 I):941-5.

1871. Parnes SM, Chuma AV. Acute effects of antileukotrienes on sinonasal polyposis and sinusitis. Ear, nose, & throat journal. 2000 Jan; 79(1):18-20, 4-5.

1872. Nonaka M, Sakanushi A, Kusama K, Ogihara N, Yagi T. One-year evaluation of combined treatment with an intranasal corticosteroid and montelukast for chronic rhinosinusitis associated with asthma. J Nippon Med Sch. 2010;77(1):21-8.

1873. Mostafa BE, Hay HA, Mohammed HE, Yamani M. Role of leukotriene inhibitors in the postoperative management of nasal polyps. Orl. 2005;67(3):148-53.

1874. Pauli C, Fintelmann R, Klemens C, Hilgert E, Jund F, Rasp G, et al. [Polyposis nasi—improvement in quality of life by the influence of leukotrien receptor antagonists]. Laryngorhinootologie. 2007 Apr;86(4): 282-6.

1875. 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 and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2008 Nov;139(5):682-7.

1876. Rizk H. Role of aspirin desensitization in the management of chronic rhinosinusitis. Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery. 2011 Jun;19(3):210-7.

1877. Kamani T, Sama A. Management of nasal polyps in 'aspirin sensitive asthma' triad. Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery. 2011 Feb;19(1):6-10.

1878. Rozsasi A, Polzehl D, Deutschle T, Smith E, Wiesmiller K, Riechelmann H, et al. Long-term treatment with aspirin desensitization: a prospective clinical trial comparing 100 and 300 mg aspirin daily. Allergy. 2008 Sep;63(9):1228-34.

1879. Zheng C, Wang Z, Lacroix JS. Effect of intranasal treatment with capsaicin on the recurrence of polyps after polypectomy and ethmoidec tomy. Acta Oto-Laryngologica. 2000;120(1):62-6.

1880. Baudoin T, Kalogjera L, Hat J. Capsaicin significantly reduces sinonasal polyps. Acta Otolaryngol. 2000 Mar;120(2):307-11.

1881. Filiaci F, Zambetti G, Luce M, Ciofalo A. Local treatment of nasal polyposis with capsaicin: preliminary findings. Allergol Immunopathol (Madr). 1996 Jan-Feb;24(1):13-8.

1882. Johansson L, Oberg D, Melen I, Bende M. Do topical nasal decongestants affect polyps? Acta Oto-Laryngologica. 2006;126(3):288-90.

1883. Pigret D, Jankowski R. Management of post-ethmoidectomy crust formation: randomized single-blind clinical trial comparing pressurized seawater versus antiseptic/mucolytic saline. Rhinology. 1996 Mar; 34(1):38-40.

1884. Pinto JM, Elwany S, Baroody FM, Naclerio RM. Effects of saline sprays on symptoms after endoscopic sinus surgery. American journal of rhinology. 2006;20(2):191-6.

1885. Poetker DM, Mendolia-Loffredo S, Smith TL. Outcomes of endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis associated with sinonasal polyposis. American journal of rhinology. 2007 Jan-Feb;21(1):84-8.

1886. Dalziel K, Stein K, Round A, Garside R, Royle P. Systematic review of endoscopic sinus surgery for nasal polyps. Health Technol Assess. 2003;7(17):iii, 1-159.

1887. Wynn R, Har-El G. Recurrence rates after endoscopic sinus surgery for massive sinus polyposis. The Laryngoscope. 2004 May;114(5): 811-3.

1888. Bhattacharyya N. Influence of polyps on outcomes after endoscopic sinus surgery. The Laryngoscope. 2007 Oct;117(10):1834-8.

1889. Alobid I, Benitez P, Bernal-Sprekelsen M, Roca J, Alonso J, Picado C, et al. Nasal polyposis and its impact on quality of life: comparison between the effects of medical and surgical treatments. Allergy. 2005;60(4):452-8.

1890. Schapowal AG, Simon HU, Schmitz-Schumann M. Phenomenology, pathogenesis, diagnosis and treatment of aspirin-sensitive rhinosinusitis. Acta Otorhinolaryngol Belg. 1995;49(3):235-50.

1891. Masterson L, Tanweer F, Bueser T, Leong P. Extensive endoscopic sinus surgery: does this reduce the revision rate for nasal 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 Surgery. 2010 Oct;267(10):1557-61.

1892. Silverman JB, Prasittivatechakool K, Busaba NY. An evidence-based review of endoscopic frontal sinus surgery. American journal of rhinology & allergy. 2009 Nov-Dec;23(6):e59-62.

1893. Chan Y, Melroy CT, Kuhn CA, Kuhn FL, Daniel WT, Kuhn FA. Long-term frontal sinus patency after endoscopic frontal sinusotomy. The Laryngoscope. 2009 Jun;119(6):1229-32.

1894. Friedman M, Bliznikas D, Vidyasagar R, Joseph NJ, Landsberg R. Long-term results after endoscopic sinus surgery involving frontal recess dissection. The Laryngoscope. 2006 Apr;116(4):573-9.

1895. Lee JY, Lee SH, Hong HS, Lee JD, Cho SH. Is the canine fossa puncture approach really necessary for the severely diseased maxillary sinus during endoscopic sinus surgery? The Laryngoscope. 2008 Jun;118(6):1082-7.

1896. Seiberling K, Ooi E, MiinYip J, Wormald PJ. Canine fossa trephine for the severely diseased maxillary sinus. American journal of rhinology & allergy. 2009 Nov-Dec;23(6):615-8.

1897. Sathananthar S, Nagaonkar S, Paleri V, Le T, Robinson S, Wormald PJ. Canine fossa puncture and clearance of the maxillary sinus for the severely diseased maxillary sinus. The Laryngoscope. 2005 Jun;115(6):1026-9.

1898. Wright ED, Agrawal S. Impact of perioperative systemic steroids on surgical outcomes in patients with chronic rhinosinusitis with polyposis: evaluation with the novel Perioperative Sinus Endoscopy (POSE) scoring system. The Laryngoscope. 2007 Nov;117(11 Pt 2 Suppl 115):1-28.

1899. Wormald PJ. Salvage frontal sinus surgery: the endoscopic modified Lothrop procedure. The Laryngoscope. 2003 Feb;113(2):276-83.

1900. Georgalas C, Hansen F, Videler WJ, Fokkens WJ. Long terms results of Draf type III (modified endoscopic Lothrop) frontal sinus drainage procedure in 122 patients: a single centre experience. Rhinology. 2011 Jun;49(2):195-201.

1901. Anderson P, Sindwani R. Safety and efficacy of the endoscopic modified Lothrop procedure: a systematic review and meta-analysis. The Laryngoscope. 2009 Sep;119(9):1828-33.

1902. Dalziel K, Stein K, Round A, Garside R, Royle P. Endoscopic sinus surgery for the excision of nasal polyps: A systematic review of safety and effectiveness. American journal of rhinology. 2006;20(5):506-19.

1903. Hopkins C, Browne JP, Slack R, Lund VJ, Topham J, Reeves BC, et al. Complications of surgery for nasal polyposis and chronic rhinosinusitis: The results of a national audit in England and Wales. The Laryngoscope. 2006;116(8):1494-9.

1904. Ecevit MC, Sutay S, Erdag TK. The microdebrider and its complications in endoscopic surgery for nasal polyposis. Journal of otolaryngology - head & neck surgery = Le Journal d'oto-rhinolaryngologie et de chirurgie cervicofaciale. 2008 Apr;37(2):160-4.

1905. Devars du Mayne M, Pruliere-Escabasse V, Zerah-Lancner F, Coste A, Papon JF. Polypec tomy compared with ethmoidectomy in the treatment of nasal polyposis. Archives of otolaryngology—head & neck surgery. 2011 Feb;137(2):111-7.

1906. Bajaj Y, Sethi N, Carr S, Knight LC. Endoscopic sinus surgery as day-case procedure. J Laryngol Otol. 2009 Jun;123(6):619-22.

1907. Lee JY, Lee SW. Influence of age on the surgical outcome after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. The Laryngoscope. [10.1097/MLG.0b013e318058197a]. 2007; 117(6):1084-9.

1908. Reh DD, Mace J, Robinson JL, Smith TL. Impact of age on presentation of chronic rhinosinusitis and outcomes of endoscopic sinus surgery. American journal of rhinology. 2007 Mar-Apr;21(2):207-13.

1909. Sil A, Mackay I, Rowe-Jones J. Assessment of predictive prognostic factors for functional endoscopic sinus surgery in a 5-year prospective outcome study. American journal of rhinology. 2007;21(3):289-96.

1910. Akhtar S, Ikram M, Azam I, Dahri T. Factors associated with recurrent nasal polyps: a tertiary care experience. JPMA The Journal of the Pakistan Medical Association. 2010 Feb;60(2):102-4.

1911. Ramadan HH, VanMetre R. Endoscopic sinus surgery in geriatric population. American journal of rhinology. 2004;18(2):125-7.

1912. Jiang RS, Hsu CY. Endoscopic sinus surgery for the treatment of chronic sinusitis in geriatric patients. Ear, nose, & throat journal. 2001;80(4):230-2.

1913. Ban JH, Kwon HJ, Lee KC. Outcomes of endoscopic sinus surgery in an elderly population: comparison with those in an adult population. Clin Otolaryngol. 2010 Aug;35(4):300-6.

1914. Hopkins C, Gillett S, Slack R. Are men really more full of SNOT? Clin Otolaryngol. 2009 Jun;34(3):267-8.

1915. Busaba NY, Sin HJ, Salman SD. Impact of gender on clinical presentation of chronic rhinosinusitis with and without polyposis. J Laryngol Otol. 2008 Nov;122(11):1180-4.

1916. Nakayama T, Yoshikawa M, Asaka D, Okushi T, Matsuwaki Y, Otori N, et al. Mucosal eosinophilia and recurrence of nasal polyps - new classification of chronic rhinosinusitis. Rhinology. 2011 Oct; 49(4):392-6.

1917. Punekar YS, Ahmad A, Saleh HA. Estimating the effect of nasal steroid treatment on repeat polypectomies: survival time analysis using the General Practice Research Database. Rhinology. 2011 Jun; 49(2):190-4.

1918. Lee JY, Lee SW, Lee JD. Comparison of the surgical outcome between primary and revision endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. Am J Otolaryngol. 2008 Nov-Dec;29(6):379-84.

1919. Poznanovic SA, Kingdom TT. Total IgE levels and peripheral eosinophilia: correlation with mucosal disease based on computed tomographic imaging of the paranasal sinus. Archives of otolaryngology—head & neck surgery. 2007 Jul;133(7):701-4.

1920. Tosun F, Arslan HH, Karslioglu Y, Deveci MS, Durmaz A. Relationship between postoperative recurrence rate and eosinophil density of nasal polyps. The Annals of otology, rhinology, and laryngology. 2010 Jul;119(7):455-9.

1921. Seybt MW, McMains KC, Kountakis SE. The prevalence and effect of asthma on adults with chronic rhinosinusitis. Ear, nose, & throat journal. 2007 Jul;86(7):409-11.

1922. Lin DC, Chandra RK, Tan BK, Zirkle W, Conley DB, Grammer LC, et al. Association between severity of asthma and degree of chronic rhinosinusitis. American journal of rhinology & allergy. 2011 Jul-Aug;25(4):205-8.

1923. Zhang Z, Linkin DR, Finkelman BS, O'Malley BW, Jr., Thaler ER, Doghramji L, et al. Asthma and biofilm-forming bacteria are independently associated with revision sinus surgeries for chronic rhinosinusitis. The Journal of allergy and clinical immunology. 2011 Jul; 128(1):221-3 e1.

1924. Dunlop G, Scadding GK, Lund VJ. The effect of endoscopic sinus surgery on asthma: management of patients with chronic rhinosinusitis, nasal polyposis, and asthma. American journal of rhinology. 1999;13(4):261-5.

1925. Dixon AE, Kaminsky DA, Holbrook JT, Wise RA, Shade DM, Irvin CG. Allergic rhinitis and sinusitis in asthma differential: Effects on symptoms and pulmonary function. Chest. 2006;130(2):429-35.

1926. Young J, Frenkiel S, Tewfik MA, Mouadeb DA. Long-term outcome analysis of endoscopic sinus surgery for chronic sinusitis. American journal of rhinology. 2007 Nov-Dec;21(6):743-7.

1927. Jarvis D, Newson R, Lotvall J, Hastan D, Tomassen P, Keil T, et al. Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: The GA(2) LEN survey in Europe. Allergy. 2012 Jan;67(1):91-8.

1928. Lund VJ. The effect of sinonasal surgery on asthma. Allergy. 1999;54(Suppl 57):141-5.

1929. Scadding G. The effect of medical treatment of sinusitis upon concomitant asthma. Allergy. 1999;54(Suppl 57):136-40.

1930. Senior BA, Kennedy DW. Management of sinusitis in the asthmatic patient. Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology. 1996;77(1):6-15; quiz -9.

1931. Park AH, Lau J, Stankiewicz J, Chow J. The role of functional endoscopic sinus surgery in asthmatic patients. J Otolaryngol. 1998;27(5):275.

1932. Palmer JN, Conley DB, Dong RG, Ditto AM, Yarnold PR, Kern RC. Efficacy of endoscopic sinus surgery in the management of patients with asthma and chronic sinusitis. American journal of rhinology. 2001 Jan-Feb;15(1):49-53.

1933. Riechelmann H, Mewes T, Weschta M, Gropper G. Nasal allergen provocation with Dermatophagoides pteronyssinus in patients with chronic rhinitis referred to a rhinologic surgical center. Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology. 2002;88(6):624.

1934. Gosepath J, Pogodsky T, Mann WJ. Characteristics of recurrent chronic rhinosinusitis after previous surgical therapy. Acta Otolaryngol. 2008 Jul;128(7):778-84.

1935. Walker C, Williams H, Phelan J. Allergic rhinitis history as a predictor of other future disqualifying otorhinolaryngological defects. Aviat Space Environ Med. 1998;69(10):952-6.

1936. Ferguson BJ, Johnson JT. Allergic rhinitis and rhinosinusitis. Is there a connection between al lergy and infection? PostgradMed. 1999;105(4):55.

1937. Pinto JM, Baroody FM. Chronic sinusitis and allergic rhinitis: at the nexus of sinonasal inflammator y disease. J Otolaryngol. 2002; 31(Suppl 1):S10-7.

1938. Smart BA. The impact of allergic and nonallergic rhinitis on pediatric sinusitis. Current Allergy & Asthma Reports. 2006; 6(3):221-7.

1939. 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 Surgery. 2004 May;130(5):545-52.

1940. Suzuki M, Watanabe T, Suko T, Mogi G. Comparison of sinusitis with and without allergic rhinitis: characteristics of paranasal sinus effusion and mucosa. Am J Otolaryngol. 1999;20(3):143-50.

1941. Nishioka GJ, Cook PR, Davis WE, McKinsey JP. Immunotherapy in patients undergoing functional endoscopic sinus surgery. Otolaryngology—Head and Neck Surgery: Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 1994; 110(4):406-12.

1942. Bertrand B, Eloy P, Rombeaux Pl. Allergy and sinusitis. Acta Otorhinolaryngol Belg. 1997;51(4):227-37.

1943. Giger R, Dulguerov P, Quinodoz D, Leuba D, Landis BN, Lacroix JS, et al. Chronic panrhinosinusitis without nasal polyps: Long-term outcome after functional endoscopic sinus surgery. Otolaryngology - Head & Neck Surgery. 2004;131(4):534-41.

1944. Bonfils P, Malinvaud D. Influence of allergy in patients with nasal polyposis after endoscopic sinus surgery. Acta Otolaryngol. 2008 Feb;128(2):186-92.

1945. Bergoin C, Gosset P, Lamblin C, Bolard F, Turck D, Tonnel AB, et al. Cell and cytokine profile in nasal secretions in cystic fibrosis. J CystFibros. 2002;1(3):110.

1946. Osborn AJ, Leung R, Ratjen F, James AL. Effect of endoscopic sinus surgery on pulmonary function and microbial pathogens in a pediatric population wi th c ys t ic f ibros i s. Archives of otolaryngology—head & neck surgery. 2011 Jun;137(6):542-7.

1947. Halvorson DJ, Dupree JR, Porubsky ES. Management of chronic sinusitis in the adult cystic fibrosis patient. The Annals of otology, rhinology, and laryngology. 1998;107(11 Pt 1):946-52.

1948. Rowe-Jones JM, Mackay IS. Endoscopic sinus surgery in the treatment of cystic fibrosis with nasal polyposis. The Laryngoscope. 1996 Dec;106(12 Pt 1):1540-4.

1949. Friedman M, Landsberg R, Tanyeri H, Schults RA, Kelanic S, Caldarelli DD. Endoscopic sinus surgery in patients infected with HIV. The Laryngoscope. 2000;110(10 Pt 1):1613.

1950. Murphy C, Davidson TM, Jellison W, Austin S, Mathews WC, Ellison DW, et al. Sinonasal disease and olfactory impairment in HIV disease: endoscopic sinus surgery and outcome measures. The Laryngoscope. 2000;110(10 Pt 1):1707-10.

1951. Hunt SM, Miyamoto RC, Cornelius RS, Tami TA. Invasive fungal sinusitis in the acquired immunodeficiency syndrome. OtolaryngolClin North Am. 2000;33(2):335.

1952. Anselmo-Lima WT, Lopes RP, Valera FCP, Demarco RC. Invasive fungal rhinosinusitis in immunocompromised patients. Rhinology. 2004;42(3):141-4.

1953. Savage DG, Taylor P, Blackwell J, Chen F, Szydlo RM, Rule SA, et al. Paranasal sinusitis following allogeneic bone marrow transplant. Bone marrow transplantation. 1997;19(1):55-9.

1954. Imamura R, Voegels R, Sperandio F, Sennes LU, Silva R, Butugan O, et al. Microbiology of sinusitis in patients undergoing bone marrow transplantation. Otolaryngol Head Neck Surg. 1999;120(2): 279.

1955. Kennedy CA, Adams GL, Neglia JP, Giebink GS. Impact of surgical treatment on paranasal fungal infections in bone marrow transplant patients. Otolaryngology—head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 1997;116(6 Pt 1):610-6.

1956. Sterman BM. Sinus surgery in bone mar row t ransplantat ion patients. American journal of rhinology. 1999;13(4):315.

1957. Buehring I, Friedrich B, Schaaf J, Schmidt H, Ahrens P, Zielen S. Chronic sinus it is refractory to standard management in patients with humoral immunodeficiencies. Clin Exp Immunol. 1997;109(3):468-72.

1958. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. Clin Immunol. 1999;92(1):34.

1959. Sneller MC. Common variable immunodeficiency. Am J Med Sci. 2001;321(1):42.

1960. Scadding GK, Lund VJ, Darby YC, Navas-Romero J, Seymour N, Turner MW. IgG subclass levels in chronic rhinosinusitis. Rhinology. 1994;32(1):15-9.

1961. Jiang RS, Hsu CY. Serum immunoglobulins and IgG subclass levels in sinus mycetoma. Otolaryngology—head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2004 May;130(5):563-6.

1962. Buckley RH. Immunoglobulin G subclass deficiency: fact or fancy? Curr Allergy Asthma Rep. 2002;2(5):356.

1963. Maguire GA, Kumararatne DS, Joyce HJ. Are there any clinical indications for measuring IgG subclasses? Ann Clin Biochem. 2002;39(Pt 4):374.

1964. Seppanen M, Suvilehto J, Lokki ML, Notkola IL, Jarvinen A, Jarva H, et al. Immunoglobulins and complement factor C4 in adult rhinosinusitis. Clinical & Experimental Immunology. 2006;145(2): 219-27.

1965. Tahkokallio O, Seppala IJ, Sarvas H, Kayhty H, Mattila PS. Concentrations of serum immunoglobulins and antibodies to pneumococcal capsular polysaccharides in patients with recurrent or chronic sinusitis. The Annals of otology, rhinology, and laryngology. 2001;110(7 Pt 1):675-81.

1966. Lusk RP, Polmar SH, Muntz HR. Endoscopic ethmoidectomy and maxillary antrostomy in immunodeficient patients. Archives of otolaryngology—head & neck surgery. 1991;117(1):60-3.

1967. Chester AC, Sindwani R, Smith TL, Bhattacharyya N. Fatigue improvement following endoscopic sinus surgery: a systematic review and meta-analysis. The Laryngoscope. 2008 Apr;118(4):730-9.

1968. Sauter. The effects of endoscopic sinus surgery on level of fatigue in patients with chronic rhinosinusitis. American journal of rhinology & allergy. 2008;22(4):420-6.

1969. Soler ZM, Mace J, Smith TL. Fibromyalgia and chronic rhinosinusitis: outcomes af ter endoscopic s inus surgery. American journal of rhinology. 2008 Jul-Aug;22(4):427-32.

1970. Zhang Z, Kofonow JM, Finkelman BS, Doghramji L, Chiu AG, Kennedy DW, et al. Clinical factors associated with bacterial biofilm formation in chronic rhinosinusitis. Otolaryngology—head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2011 Mar;144(3):457-62.

1971. Singhal D, Psaltis AJ, Foreman A, Wormald P-J. The impact of biofilms on outcomes after endoscopic sinus surgery. American journal of rhinology & allergy. [10.2500/ajra.2010.24.3462]. 2010;24(3):169-74.

1972. Das S, Becker AM, Perakis H, Prosser JD, Kountakis SE. The effects of smoking on short-term quality of life outcomes in sinus surgery. The Laryngoscope. 2007 Dec;117(12):2229-32.

1973. Das S, Khichi SS, Perakis H, Woodard T, Kountakis SE. Effects of smoking on quality of life following sinus surgery: 4-year follow-up. The Laryngoscope. 2009 Nov;119(11):2284-7.

1974. Naidoo Y, Wen D, Bassiouni A, Keen M, Wormald PJ. Long-term results after primary frontal sinus surgery. International forum of allergy & rhinology. 2012 Jan 17.

1975. Moscato G, Pala G, Boillat MA, Folletti I, Gerth van Wijk R, Olgiati-Des Gouttes D, et al. EAACI position paper: prevention of work-related respiratory allergies among pre-apprentices or apprentices and young workers. Allergy. 2011 Sep;66(9):1164-73.

1976. Hox V, Delrue S, Scheers H, Adams E, Keirsbilck S, Jorissen M, et al. Negative impact of occupational exposure on surgical outcome in patients with rhinosinusitis. Allergy. 2012 Jan 9.

1977. Otten FW, Grote JJ. Treatment of chronic maxillary sinusitis in children. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 1988 Sep;15(3):269-78.

1978. 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 Jun; 19(3):215-7.

1979. 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. Archives of otolaryngology— head & neck surgery. 2001 Sep; 127(9):1093-8.

1980. Adappa ND, Coticchia JM. Management of refractory chronic rhinosinusitis in children. Am J Otolaryngol. 2006 Nov-Dec;27(6):384-9.

1981. Gawchik S, Goldstein S, Prenner B, John A. Relief of cough and nasal symptoms associated with allergic rhinitis by mometasone furoate nasal spray. Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology. 2003 Apr;90(4):416-21.

1982. Ratner PH, Meltzer EO, Teper A. Mometasone furoate nasal spray is safe and effective for 1-year treatment of children with perennial allergic rhinitis. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2009 May;73(5):651-7.

1983. Schenkel EJ, Skoner DP, Bronsky EA, Miller SD, Pearlman DS, Rooklin A, 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 Feb;105(2):E22.

1984. Ozturk F, Bakirtas A, Ileri F, Turktas I. Efficacy and tolerability of systemic methylprednisolone in children and adolescents with chronic rhinosinusitis: a double-blind, placebo-controlled randomized trial. The Journal of allergy and clinical immunology. 2011 Aug; 128(2):348-52.

1985. Michel O, Essers S, Heppt WJ, Johannssen V, Reuter W, Hommel G. The value of Ems Mineral Salts in the treatment of rhinosinusitis in children: Prospective study on the efficacy of mineral salts versus xylometazoline in the topical nasal treatment of children. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. 2005;69(10):1359-65.

1986. 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. The Laryngoscope. 2011 Sep;121(9):1989-2000.

1987. Brietzke SE, Brigger MT. Adenoidectomy outcomes in pediatric rhinosinusitis: a meta-analysis. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2008 Oct;72(10):1541-5.

1988. Ramadan HH, Tiu J. Fai lures of adenoidectomy for chronic rhinosinusitis in children: for whom and when do they fail? The Laryngoscope. 2007 Jun;117(6):1080-3.

1989. Ramadan HH, Cost JL. Outcome of adenoidectomy versus adenoidectomy with maxillary sinus wash for chronic rhinosinus it is in children. The Laryngoscope. 2008 May;118(5):871-3.

1990. Criddle MW, Stinson A, Savliwala M, Coticchia J. Pediatric chronic rhinosinusitis: a retrospective review. Am J Otolaryngol. 2008 Nov-Dec;29(6):372-8.

1991. Ramadan HH. Revision endoscopic sinus surgery in children: surgical causes of failure. The Laryngoscope. 2009 Jun;119(6):1214-7.

1992. Ramadan HH, Terrell AM. Balloon catheter sinuplasty and adenoidectomy in children with chronic rhinosinusitis. The Annals of otology, rhinology, and laryngology. 2010 Sep;119(9):578-82.

1993. Hebert RL, 2nd, Bent JP, 3rd. Metaanalysis of outcomes of pediatric functional endoscopic sinus surgery. The Laryngoscope. 1998 Jun;108(6):796-9.

1994. Bothwell MR, Piccirillo JF, Lusk RP, Ridenour BD. Long-term outcome of facial growth after functional endoscopic sinus surgery. Otolaryngology—head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2002 Jun;126(6):628-34.

1995. 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 Surgery. [Review]. 2004;130(9):1033-6.

1996. Walner DL, Falciglia M, Willging JP, Myer CM, 3rd. The role of second-look nasal endoscopy after pediatric functional endoscopic sinus surgery. Archives of otolaryngology—head & neck surgery. 1998 Apr;124(4):425-8.

1997. Ramadan HH. Corticosteroid therapy during endoscopic sinus surgery in children: is there a need for a second look? Archives of otolaryngology—head & neck surgery. 2001 Feb;127(2):188-92.

1998. Younis RT. The pros and cons of second-look sinonasal endoscopy after endoscopic sinus surgery in children. Archives of Otolaryngology — Head & Neck Surgery. [Review]. 2005;131(3):267-9.

1999. Lee TJ, Liang CW, Chang PH, Huang CC. Risk factors for protracted sinusitis in pediatrics after endoscopic sinus surgery. Auris Nasus Larynx. 2009 Dec;36(6):655-60.

2000. 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 Dec;62(12): 1359-71.

2001. Gliklich RE, Metson R. The health impact of chronic sinusitis in patients seeking otolaryngologic care. Otolaryngol Head Neck Surg. 1995;113(1):104-9.

2002. Piccirillo J. Psychometric and clinimetric validity of the 31-item rhinosinusitis outcome measure. American journal of rhinology. 1995(9):297-306.

2003. Mortuaire G, Vandeville S, Chevalier D. Psychometric evaluation of the SinoNasal Outcome Test-16 for quality of life in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. European annals of otorhinolaryngology, head and nec k di sea ses . 2010 Jun;127(3):91-6.

2004. Anderson ER, Murphy MP, Weymuller EA, Jr. Clinimetric evaluation of the Sinonasal Outcome Test-16. Student Research Award 1998. Otolaryngology—head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 1999 Dec;121(6):702-7.

2005. Majima Y, Kurono Y, Hirakawa K, Suzaki H, Haruna S, Kawauchi H, et al. Reliability and validity assessments of a Japanese version of QOL 20-Item Sino-Nasal Outcome Test for chronic rhinosinusitis. Auris Nasus Larynx. 2010 Aug;37(4):443-8.

2006. 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 Oct;43(10):751-6.

2007. Bezerra TF, Piccirillo JF, Fornazieri MA, de MPRR, Abdo TR, de Rezende Pinna F, et al. Cross-Cultural Adaptation and Validation of SNOT-20 in Portuguese. Int J Otolaryngol. 2011;2011:306529.

2008. Baumann I, Blumenstock G, DeMaddalena H, Piccirillo JF, Plinkert PK. [Quality of life in patients with chronic rhinosinusitis: validation of the Sino-Nasal Outcome Test-20 German Adapted Version]. Hno. 2007 Jan;55(1):42-7.

2009. Tahamiler R, Edizer DT, Canakcioglu S. [The validity of the Rhinosinusitis Disability Index in chronic sinusitis]. Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg. 2007;17(3):138-42.

2010. Marro M. French validation of the NOSE and RhinoQOL questionnaires in the management of nasal obstruction. Otolaryngology—head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2011;144(6):988-93.

2011. Atlas SJ, Gallagher PM, Wu YA, Singer DE, Gliklich RE, Metson RB, et al. Development and validation of a new health-related quality of life instrument for patients with sinusitis. Quality of Life Research. [Review]. 2005;14(5):1375-86.

2012. Lange B, Thilsing T, Al-kalemji A, Baelum J, Martinussen T, Kjeldsen A. The Sino-Nasal Outcome Test 22 validated for Danish patients. Dan Med Bull. 2011 Feb;58(2):A4235.

2013. Hopkins C, Gillett S, Slack R, Lund VJ, Browne JP. Psychometric validity of the 22-item Sinonasal Outcome Test. Clin Otolaryngol. 2009 Oct;34(5):447-54.

2014. Schalek P, Otruba L, Hahn A. Quality of life in patients with chronic rhinosinusitis: a validation of the Czech version of SNOT-22 questionnaire. 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 Surgery. 2010 Mar;267(3):473-5.

2015. 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 Jan;43(1):18-21.

2016. Sahlstrand-Johnson P, Ohlsson B, Von Buchwald C, Jannert M. A multicentre study on quality of life and absenteeism in patients with CRS referred for endoscopic surgery. Rhinology. 2011 Oct;49(4):420-8.

2017. Stavem K, Rossberg E, Larsson PG. Reliability, validity and responsiveness of a Norwegian version of the Chronic Sinusitis Survey. BMC ear, nose, and throat disorders. 2006;6:9.

2018. Gliklich RE, Metson R. Techniques for outcomes research in chronic sinusitis. The Laryngoscope. 1995 Apr;105(4 Pt 1):387-90.

2019. Wang PC, Tai CJ, Chu CC, Liang SC. Translation and validation assessment of the Chinese version of the chronic sinusitis survey. Chang Gung Med J. 2002 Jan;25(1):9-15.

2020. Fairley JW. Reliability and validity of a nasal symptom questionnaire for use as an outcome measure in clinical research and audit of FESS. Clinical Otolaryngology. 1993;40(4):195-7.

2021. Fahmy FF, McCombe A, McKiernan DC. Sino nasal assessment questionnaire, a patient focused, rhinosinusitis specific outcome measure. Rhinology. 2002 Dec;40(4):195-7.

2022. Garbutt J, Spitznagel E, Piccirillo J. Use of the modified SNOT-16 in primary care patients with clinically diagnosed acute rhinosinusitis. Archives of otolaryngology—head & neck surgery. 2011 Aug; 137(8):792-7.

2023. Revicki D, Margolis M, Thompson C, Meltzer E, Sandor D, Shaw J. Major Symptom Score Utility Index for patients with acute rhinosinusitis. American journal of rhinology & allergy. 2011 Apr 8.

2024. Garbutt JM, Gellman EF, Littenberg B. The development and validation of an instrument to assess acute sinus disease in children. Qual Life Res. 1999 May;8(3):225-33.

2025. Teul I, Zbislawski W, Baran S, Czerwinski F, Lorkowski J. Quality of life of patients with diseases of sinuses. Journal of physiology and pharmacology : an official journal of the Polish Physiological Society. 2007 Nov;58 Suppl 5(Pt 2):691-7.

2026. Durr DG, Desrosiers MY, Dassa C. Impact of rhinosinusitis in health care delivery: the Quebec experience. J Otolaryngol. 2001 Apr; 30(2):93-7.

2027. Winstead W, Barnett SN. Impact of endoscopic sinus surgery on global health perception: an outcomes study. Otolaryngology—head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 1998 Nov;119(5):486-91.

2028. 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 Oct;34(5):467-9.

2029. Chester AC. Symptom outcomes following endoscopic sinus surgery. Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery. 2009 Feb;17(1):50-8.

2030. Ray NF. Healthcare expenditures for sinusitis in 1996: contributions of asthma, rhinitis, and other airway disorders. The Journal of allergy and clinical immunology. 1999;103(3):408-14.

2031. Murphy MP, Fishman P, Short SO, Sullivan SD, Yueh B, Weymuller EA, Jr. Health care utilization and cost among adults with chronic rhinosinusitis enrolled in a health maintenance organization. Otolaryngol Head Neck Surg. 2002;127(5):367-76.

2032. Agthoven v. Cost analysis of regular and filgrastim treatment in patients with refractory chronic rhinosinusitis. Rhinology. 2002;40(2):69-74.

2033. Bhattacharyya N. Assessing the additional disease burden of polyps in chronic rhinosinusitis. The Annals of otology, rhinology, and laryngology. 2009 Mar;118(3):185-9.

2034. Bhattacharyya N. Incremental health care utilization and expenditures for chronic rhinosinusitis in the United States. The Annals of otology, rhinology, and laryngology. 2011 Jul;120(7):423-7.

2035. Bhattacharyya N, Orlandi RR, Grebner J, Martinson M. Cost burden of chronic rhinosinusitis: a claims-based study. Otolaryngology—head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2011 Mar;144(3): 440-5.

2036. Anand VK. Epidemiology and economic impact of rhinosinusitis. Annals of Otology, Rhinology & Laryngology. [Conference Paper]. 2004;113(5 II):3-5.

2037. Lang HC. Outpatient drug expenditures and prescription policies for diseases with high cost to the National Health Insurance system in Taiwan. J Formos Med Assoc. 2004;103(4):280-5.

2038. Bhattacharyya N, Kepnes LJ. Additional disease burden from hay fever and sinusitis accompanying asthma. The Annals of otology, rhinology, and laryngology. 2009 Sep;118(9):651-5.

2039. 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 Jan;45(1):5-14.

2040. Bhattacharyya N. The economic burden and symptom manifestations of chronic rhinosinusitis. American journal of rhinology. 2003 Jan-Feb;17(1):27-32.

2041. Stankiewics J. Impact of chronic rhinosinusitis on work productivity through one-year follow-up after baloon dilation of the ethmoid infundibulum. Int Forum of Allery and Rhinology. 2011(1):38-45.

2042. Stull DE, Roberts L, Frank L, Heithoff K. Relationship of nasal congestion with sleep, mood, and productivity. Curr Med Res Opin. 2007 Apr;23(4):811-9.

2043. Bramley TJ, Lerner D, Sames M. Productivity losses related to the common cold. J Occup Environ Med. 2002 Sep;44(9):822-9.

2044. Hellgren J, Cervin A, Nordling S, Bergman A, Cardell LO. Allergic rhinitis and the common cold—high cost to society. Allergy. 2010 Jun 1;65(6):776-83.

2045. Drake-Lee, A. and J. Price (1997). "Mast cell ultrastructure in the inferior turbinate and stroma of nasal polyps." J Laryngol Otol 111(4): 340-345.

2046. Jahnsen, F., P. Brandtzaeg, et al. (1997). "Expres s ion of funct ional VCAM-1 by cultured nasal polyp-derived microvascular endothelium." Am J Pathol. 150(6): 2113-2123.

2047. Loesel, L. (2001). "Immunopathologic study of chronic sinusitis: a proposal for atopic and non-atopic IgE-activated mast cell allergic inflammation." Ann Otol Rhinol Laryngol. 110(5 Pt 1): 447-452.

2048. Seong J, Koo J, et al. (2002). "Upregulation of MUC 8 and downregulation of MUC5AC by inflammatory mediators in human nasal polyps and cultured nasal epithelium." Acta Otolaryngol. 122(4): 401-407.

2049. Chen, P. and S. Fang (2004). "Expression of human beta-defensin 2 in human nasal mucosa." Eur Arch Otorhinolaryngol. 261(5): 238-241.

2050. Gosepath, J., J. Brieger, et al. (2005). "Expression, localization, and significance of vascular permeability/vascular endothelial growth factor in nasal polyps "American Journal ofvRhinology. 19(1):7-13.

2051. Watelet JB, Claeys C, et al. (2004). "Predictive and monitoring value of matrix metalloproteinase-9 for healing quality after sinus surgery." Wound Repair & Regeneration 12(4): 412-418.

2052. Elhini A, Abdelwahab S, et al. (2005). "Th1 and Th2 cell population in chronic ethmoidal rhinosinusitis: A chemokine receptor assay." Laryngoscope 115(7):1272-1277.

2053. Rudack C, Sachse F, et al. (2006). "Primary role of growth-related oncogene-a and granulocyte chemotactic protein-2 as neutrophil chemoattractants in chronic rhinosinusitis." Clinical & Experimental Allergy 36(6): 748-759.

2054. Watelet JB, Demetter P, et al. (2006). "Wound healing after paranasal sinus surgery: Neutrophilic inflammation influences the outcome." Histopathology 48(2): 174-181.

2055. Erbek SS, Erinanc H, et al. (2010). "Expression of a disintegr in and metalloproteinase 33 protein in nasal polyposis: an immunohistochemical study." Am J Rhinol Allergy 24(3): 79-82.

2056. Okano M, Fujiwara T, et al. (2011). "Role of fungal antigens in eosinophilia-associated cellular responses in nasal polyps: a comparison with enterotoxin." Clin Exp Allergy 41(2): 171-178.

2057. Agayev A, Yilmaz S. Images in clinical medicine. Cavernous sinus thrombosis. The New Eng Land DA, McNeill Land DA, McNeill journal of medicine. 2008 Nov 20;359(21):2266.

2058. Razek AA, Castillo M. Imaging lesions of the cavernous sinus. AJNR American journal of neuroradiology. 2009 Mar;30(3):444-52.

2059. Absoud M, Hikmet F, Dey P, Joffe M, Thambapillai E. Bilateral cavernous sinus thrombosis complicating sinusitis. Journal of the Royal Society of Medicine. 2006 Sep;99(9):474-6.

2060. Parmar H, Gandhi D, Mukherji SK, Trobe JD. Restricted diffusion in the superior ophthalmic vein and cavernous sinus in a case of cavernous sinus thrombosis. Journal of neuro-ophthalmology: the official journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society. 2009 Mar;29(1):16-20.

2061. Bachert C, Zhang N, van Zele T, Gevaert P, Patou J, van Cauwenberge P. Staphylococcus aureus enterotoxins as immune stimulants in chronic rhinosinusitis. Clin Allergy Immunol. 2007;20:163-75.

2062. Fokkens WJ, Holm AF, Rijntjes E, Mulder PG, Vroom TM. Characterization and quantification of cellular infiltrates in nasal mucosa of patients with grass pollen allergy, non-allergic patients with nasal polyps and controls. Int Arch Allergy Appl Immunol. 1990;93(1):66-72.

2063. Ming YL, Rhee C. Inflammatory cytokine expression on nasal polyps developed in allergic and infectious rhinitis. Acta Otolaryngol Suppl. 1997;117:302.

2064. Venkatachalam VP, Jain A. Comparative evaluation of functional endoscopic sinus surgery and conventional surgery in the management of chronic sinusitis. Journal of the Indian Medical Association. 2002;100(2):78-9, 82-3-78-9, 82-3.

2065. Ahmed J, Pal S, Hopkins C, Jayaraj S. Functional endoscopic balloon dilation of sinus ostia for chronic rhinosinusitis. Cochrane database of systematic reviews (Online). [10.1002/14651858.CD008515.pub2]. 2011(7):CD008515-CD.

2066. Rupa V, Jacob M, Mathews MS, Seshadri MS. A prospective, randomised, placebo-controlled trial of postoperative oral steroid in allergic fungal sinusitis. European archives of oto- rhinolaryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery. 2010 Feb;267(2):233-8.

2067. Alobid I, Benitez P, Pujols L, Maldonado M, Bernal-Sprekelsen M, Morello A, et al. Severe nasal polyposis and its impact on quality of life. The effect of a short course of oral steroids followed by long-term intranasal steroid treatment. Rhinology. 2006;44(1):8-13.

2068. Hissaria P, Smith W, Wormald PJ, Taylor J, Vadas M, Gillis D, et al. Short course of systemic corticosteroids in sinonasal polyposis: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial with evaluation of outcome measures. Journal of Allergy & Clinical Immunology. 2006;118(1):128-33.

2069. Ferguson BJ. Categorization of eosinophilic chronic rhinosinusitis. Current Opinion in Otolaryngology & Head & Neck Surgery. [Review]. 2004;12(3):237-42.

2070. Asplund MS, Hagberg H, Holmstrom M. Chemotherapy in severe nasal polyposis—a possible beneficial effect? A report of three cases. Rhinology. 2010 Sep;48(3):374-6.

2071. Buyukozturk S, Gelincik A, Aslan I, Aydin S, Colakoglu B, Dal M. Methotrexate: can it be a choice for nasal polyposis in aspirin exacerbated respiratory disease? J Asthma. 2009 Dec;46(10):1037-41.