



Tek Taraflı Nazal Poliplerde Endotip Prevalansı

Endotype Prevalence in Unilateral Nasal Polyps

Yunus Emre EKİNCİ¹, Mehmet Emre SİVRİCE¹, Hasan YASAN¹, Erdoğan OKUR¹, Vural AKIN¹

¹Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Isparta, Türkiye

*Sorumlu Yazar: yunusemreekincikbb@gmail.com

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada kliniğimizdeki tek taraflı nazal polip hastalarında nazal polip endotiplerinin oranlarının belirlenmesi amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntem:** Mart 2020- Mart 2023 yılları arasında tek taraflı nazal poliple kliniğimize başvuran ve nazal polip nedeniyle ameliyat edilen toplam 50 hasta (35 erkek, 15 kadın, ortalama yaş 48,8, dağılım 16-73) retrospektif olarak incelendi. Hastalar patoloji raporlarına göre iki gruba ayrıldı: endotip baskınlığına göre tip 2 olan hastalar grup 1, tip 2 dışı olan hastalar grup 2 olarak ele alındı. **Bulgular:** Tek taraflı nazal poliple incelenen 50 hastanın %46'sı grup 1, %54'ü grup 2 olarak izlendi. Grup 1'in yaş ortalaması 48,9 iken, Grup 2'nin yaş ortalaması 48,3 idi. Grup 1'deki hastaların 19'u (%82,6) erkek, 4'ü (%17,3) kadın idi. Grup 2'de ise hastaların 16'sı (%59,2) erkek, 11'i (%40,7) kadın idi. Gruplar arası cinsiyet ve yaş özellikleri açısından anlamlı istatistiksel fark izlenmedi (sırayla p=0.13 ve p=0.97). **Sonuç:** Çalışmamızda hastaların yüzde 46'sı grup 1 olarak izlenirken yüzde 54'ü grup 2 olarak izlendi. Bu oranlar batı toplumunda yayınlanan endotip çalışmalarındaki oranlardan farklı izlendi. Bölgemiz ve farklı bölgeler için daha geniş ve prospektif olarak yapılacak çalışmalar yapılmasının tedavi ve takip konusunda daha doğru stratejilerin belirlenmesinde faydalı olacağı düşünülmektedir. Tedavinin alt tiplerinin belirlenmesi nazal polip tedavisi ve cerrahide hedefe ve kişiye yönelik parçaların ilerlemesini giderek arttıracaktır. Ayrıca yeni endotiplerin belirlenmesi ile, güncel tedavi ve takip stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlanabilir.

Anahtar Kelimeler: Endotip, Nazal polip, Kronik rinosinüzit

ABSTRACT

Aim: This study aimed to determine the distribution rates of nasal polyp endotypes in patients with unilateral nasal polyps who were treated at our clinic. **Materials and Methods:** A total of 50 patients (35 males, 15 females; mean age: 48.8 years, range: 16–73) who presented to our clinic with unilateral nasal polyps and underwent surgery between March 2020 and March 2023 were retrospectively analyzed. Based on pathology reports, patients were divided into two groups according to endotype predominance: those with type 2 inflammation were categorized as Group 1, and those with non-type 2 inflammation as Group 2. **Results:** Among the 50 patients with unilateral nasal polyps, 46% were classified as Group 1 and 54% as Group 2. The mean age was 48.9 years in Group 1 and 48.3 years in Group 2. In Group 1, 19 patients (82.6%) were male and 4 (17.3%) were female. In Group 2, 16 patients (59.2%) were male and 11 (40.7%) were female. No statistically significant differences were found between the groups in terms of age (p=0.97) and gender distribution (p=0.13). **Conclusion:** In our study, 46% of patients were identified as Group 1 (type 2), while 54% were classified as Group 2 (non-type 2). These ratios differ from the endotype distributions reported in studies conducted in Western populations. Broader and prospective studies in our region and other regions are needed to develop more accurate treatment and follow-up strategies. Identifying subtypes of treatment may increasingly enhance targeted and personalized approaches in the management and surgical treatment of nasal polyps. Furthermore, the identification of new endotypes may also provide opportunities for the development of updated treatment and follow-up strategies.

Keywords: Endotype, Nasal polyp, Chronic rhinosinusitis

GİRİŞ

Kronik rinosinüzit nazal ve paranasal mukozanın inflamatuvar zeminde gelişen bir hastalıktır. Burun tıkanıklığı, burun akıntısı, koku almada azalma ya da hiç koku alamama, yüzde ağrı ya da basınç belirgin semptomlarıdır.

European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020 (Rinosinüzit ve Nazal Polipler Üzerine Avrupa Durum Bildirir Raporu 2020) kılavuzu kronik rinosinüziti primer ve sekonder olarak ele alır, bunları da anatomiye göre lokal (tek taraflı) ve yaygın hastalık olarak ikiye ayırmıştır. Primer kronik rinosinüzitte hastalık, endotip dominantlığına göre tip 2 hastalık ya da tip 2 dışı şeklinde incelenir. Lokalize kronik rinosinüzit için klinikte ağırlıklı olarak akut fungal rinosinüzit ve izole sinüzit şeklinde iki grup izlenmiştir (1).

Literatürde birçok ülkede fenotip ve endotip açısından hastaları ele alan çok sayıda çalışma bulunmakla birlikte ülkemiz içerisinde özellikle endotipik açıdan tek taraflı nazal polip hastalarını sınıflandıran ve istatistiksel açıdan verileri sunan bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle çalışmamızda kliniğimizde ameliyat edilen tek taraflı nazal polip hastalarının endotiplerini tip 2 hastalık ve tip 2 dışı hastalık şeklinde ele alarak oranları araştırmayı ve ülkemizde de endotip oranlarını hesaplamayı planlayan diğer çalışmalar için kaynak oluşturmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Tanımlayıcı ve retrospektif olarak planlanan bu çalışmada Mart 2020 ve Mart 2023 tarihleri aralığında Süleyman Demirel Üniversitesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları kliniğinde tek taraflı nazal polip nedeniyle cerrahi yapılan 67 hastanın dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Bu çalışma Süleyman Demirel Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı. (Tarih 29.12.2023, Sayı:193). Hastalar yapılacak tedavi hakkında bilgilendirildi ve bilgilendirilmiş hasta onamları alındı. Süreç Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uyacak şekilde gerçekleştirildi.

Hasta Seçimi

Tüm hastaların tanıları Rinosinüzit ve Nazal Polipler Üzerine Avrupa Durum Raporu 2020 kılavuzuna uygun olarak konuldu. Dışlama kriterimiz yaygın (bilateral) hastalık olması, tek taraflı kitle sebebiyle opere edilmiş olup nazal polip dışı bir patolojik tanı çıkmasıydı. Tek taraflı kitle sebebiyle opere edilip polip dışı tanı çıkan 17 hastada 9 hastanın sonucu inverted papillom, 1 adet onkositik papillom, 1 adet ektranodal naturel killer/t hücreli lenfoma, 1 adet invaziv melanom, 1 adet intestinal tip sinonazal adenokarsinom, 2 adet skuamöz proliferasyon, 1 adet nazofaringeal anjiofibrom, 1 adet piyojenik granülom izlendi. Geriye kalan 50 hasta (35 erkek, 15 kadın, ortalama yaş 48,8, dağılım 16-73) çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların tamamı primer lokalize kronik rinosinüzit tanısına uygundu. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda endoskopik muayenede polipler orta meatusu geçecek şekilde izlendi (Grade 3 - Meltzer Polip Gradeleme Sistemi).

Histopatolojik Özellikler

Patolojik dokular Tıbbi Patoloji laboratuvarında hematoksilin eosinle boyandı ve her spesimen aynı patoloji uzmanı tarafından mikroskopik olarak 400× büyütmede incelendi. İnceleme sonrası "hücrel infiltrasyonun epitelyal yüzey altında en yoğun olduğu üç bölgede" YBA'da (400×) sayılan mukozadaki eozinofil sayısının ortalaması belirlenerek 10'dan fazla eozinofil olanlar eozinofilik kronik rinosinüzit, 10'dan az olanlar eozinofilik kronik rinosinüzit dışı olarak belirlendi. Eozinofilik kronik rinosinüzit olanlar endotip olarak tip 2 hastalık ve Grup 1 olarak belirlendi, eozinofilik kronik rinosinüzit dışı olanlar endotip olarak tip 2 dışı hastalık ve Grup 2 olarak belirlendi.

İstatistiksel Analiz

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 23.0 (SPSS Inc.; Chicago, IL, USA) paket programı kullanıldı. Verilerin analizinde cinsiyet ve yaş verilerinin endotip üzerinde anlamlı olup olmamasına odaklanıldı. Cinsiyet ve yaş verilerinin analizinde Ki-Kare ve Mann Whitney-U testi kullanıldı. p değeri 0.05'ten küçük olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Tek taraflı nazal poliple incelenen 50 hastanın %46'sı grup 1, %54'ü grup 2 olarak izlendi. Grup 1'in yaş ortalaması 48,9'iken, Grup 2'nin yaş ortalaması 48,3'idi. Grup 1'deki hastaların 19'u (%82,6) erkek, 4'ü (%17,3) kadın idi. Grup 2'de ise hastaların 16'sı (%59,2) erkek, 11'i (%40,7) kadın idi. Gruplar arası cinsiyet ve yaş özellikleri açısından anlamlı istatistiksel fark izlenmedi (sırayla p=0.13 ve p=0.97) (Tablo 1 ve 2).

Tablo 1: Gruplarda Yaş Dağılımı

	Grup 1 (Tip 2 inflamasyon) n=23	Grup 2 (Tip 2 dışı inflamasyon) n=27
Yaş ortalaması	48,9	48,3

*p:0.97

Tablo 2: Gruplarda Cinsiyet Dağılımı

	Grup 1 (Tip 2 inflamasyon) n=23	Grup 2 (Tip 2 dışı inflamasyon) n=27
Erkek	19(%82,6)	16(%59,2)
Kadın	4(%17,3)	11(%40,7)

*p:0.13

TARTIŞMA

Tek taraflı burun kitlesi ile başvuran bir hasta altta yatan etiyolojideki çeşitli farklılıklar nedeniyle klinik açıdan zorluk teşkil etmektedir. Hastanın yaşı, başvuru semptomları, nazal endoskopik muayenesi ve bilgisayarlı tomografi (BT) bulgularının kapsamlı değerlendirilmesi tek taraflı sinüs hastalığının tanısına yardımcı olur (2). Tek taraflı burun kitlesi olan hastalarda burun tıkanıklığı, burun akıntısı, burun kanaması, hiposmi ve baş ağrısı gibi çeşitli nazal semptomlar görülür. Ekstranazal semptomlar genellikle yüz ağrısı, dental semptomlardır. Bizim çalışmamızda da burun tıkanıklığı hastalarda en sık görülen semptom olarak izlendi.

İntranazal neoplastik hastalıklar çevredeki yapıları tahrip eden proliferatif lezyonlar olarak görülebildiği gibi inflamatuvar zeminde gelişen polipoid hastalıkları taklit eden tarzda da görünebilir. Bu görünümleri sebebiyle tek taraflı nazal kitle ile başvuran hastalarda öncelikle biyopsi yapılarak ilgili neoplastik tanıların dışlanması önemlidir (3). Bizim çalışmamızda neoplastik ve polip dışı tanıları olan 17 hasta gerekli tetkiklerle patolojik olarak dışlanmıştır.

Primer kronik rinosinüzit hastaları tip 2 inflamasyon baskınlığına göre kendi içinde gruplandırılmaktadır (1). Tip 2 inflamasyon T helper 2 (TH2) hücreleri, sitotoksik T hücreleri ve doğal öldürücü (NK T hücreleri) lenfosit hücreleriyle ilişkilidir. Tip 2 bağışıklık cevabı, interlökin 4 (IL-4), IL-5, IL-13 salgılanması ve immünoglobulin E (IgE) ve eozinofil üretiminin artışıyla ilişkilidir. Tip 2 inflamasyonda ayrıca komorbid astım ve atopi sıklığı artmaktadır. Tip 2 inflamasyonda pek çok inflamatuvar sitokin görev almaktadır. Eozinofilin hayatını sürdürmesi için IL-5 önemli bir indükleyicidir. IL-4 ve IL-13 epitel üzerinden mukus üretimini sağlar.

IL-25, IL-17 ailesinden olmasına rağmen tip 2 immün cevabı indükler. IL-25, IL-33 ve TSLP mast hücrelerinden IL-4, IL-5 ve IL-13 üretimini artırır. IL-4, IL-5 ve IL-13 devamında IgE ve IgG4 salınımını ve mast hücrelerinin eozinofillere transformasyonunu sağlar. Mast hücresi ve eozinofil degranülasyonu inflamasyonu ve doku hasarını indükler. Bu hasar ve inflamasyon uzun süreli olumsuz sonuçlara neden olabilmektedir (4).

Tip 1 inflamasyon, TH1 ve TH17 değişimini uyaran dendritik hücrelerin indüklenmesine neden olan bir bağışıklık yanıtıdır. İlgili yanıt IFN-gama ve TNF-alfa salgısının artışıyla non-eozinofilik inflamasyonu düzenler. Bu üretimle birlikte, makrofaj aktivasyonu, IgG subgruplarının üretimi ve nötrofil aktivasyonu artar (5). Tip 3 inflamasyon ise IL-17A, IL-17F ve IL-22 salınımıyla başlayan TH17 cevaplarını ve solunum yolu mukozasının epitel hücreleri tarafından nötrofil alınması, aktive edilmesi ve proliferasyonu ile ortaya çıkan etkiyi içermektedir (6).

Bu farklı inflamasyon tiplerinin bilinmesi ve hastada kronik rinosinüzitin hangi inflamasyon tipi zemininde geliştiğine hakim olunması cerrahi sonrası hastaların takibinde önemlidir. Bir diğer önemli nokta tip 2 inflamasyonun spesifik aşamalarını hedef alan biyolojik farmakolojik tedavilerin artık kullanılabilir hale gelmesidir. İlerleyen süreçte, kronik rinosinüzit hastaları için tedavinin hastada var olan endotip için biyolojik belirteçlerle desteklendiği, kişiye özel ilaçların kullanımı mümkün olabilecektir (1).

Zhang ve arkadaşları yaptıkları çalışmada beyaz ırk ve Çinli nazal polipli kronik rinosinüzit hastalarının inflamatuvar süreçlerini karşılaştırmış ve inflamatuvar süreçlerde etnik yapıya bağlı pek çok fark olduğunu bulmuşlardır (7-9). Ba ve ark. nazal polipli 71 hastayla Çin’de yaptığı çalışmada hastaların yaklaşık olarak %80’inde tip 2 inflamasyonu gösteren IL-5 cevaplarında negatiflik izlenmiştir. Çalışmada incelenen hastalarda nötrofil yanıtını gösteren miyeloperoksidaz (MPO), IL-1 beta, IL-6 ve IL-8 düzeyleri fazla izlenmiştir. Diğer çalışmalarla birlikte değerlendirildiğinde Avrupa toplumunda ağırlıklı olarak tip 2 inflamasyon ve eozinofili baskın izlenmişken, uzak doğu toplumunda daha çok nötrofil inflamasyonunun fazla olduğu görülmüştür (10).

Wu ve ark. tarafından yürütülen bir çalışmada Anti Ig-E ajanı Omalizumab 16 hafta süreyle nazal polipli kronik rinosinüzit hastaları tarafından kullanılmış ve plaseboyla farkı randomize kontrollü çalışmalarla değerlendirilmiştir. Omalizumab’ın sinonazal semptomları ve cerrahiye olan ihtiyacı azalttığı görülmüştür (11).

Dupilumab IL-4 ve IL-13’ün ortak reseptörlerinin alt birimi olan IL-4a’yı hedef alan bir monoklonal antikordur. Dupilumab nazal polipli kronik rinosinüzit hastalarında ayrıca FDA onaylıdır. Bachert ve ark. Dupilumab ile lokal kortikosteroidlere dirençli 35’inde komorbid astımda bulunan 60 hastayla yaptığı faz 2 çalışmasında plaseboya kıyasla endoskopik muayenede polip miktarının azaldığını göstermiştir. Dupilumab ile takip edilen hastalarda radyolojik skorlamalarda, semptom skorlarında ve hiposmik durumlarında düzelmeye izlenmiştir (12). 724 nazal polipli kronik rinosinüzit hastasında plaseboyla dupilumabın karşılaştırıldığı bir faz 3 çalışmasında dupilumab kullanan hastalarda plaseboya oranla polip miktarında azalma, sistemik kortikosteroid ve cerrahi gerekliliğinde azalma, nazal semptom ve burun tıkanıklığında iyileşme ve koku almada iyileşme görülmüştür (13).

SONUÇ

Görüldüğü gibi inflamasyonun alt tiplerinin belirlenmesi nazal polip tedavisi ve cerrahisinde hedefe ve kişiye yönelik tedavinin etkinliğini giderek arttıracaktır. Ayrıca yeni endotiplerin tespiti, güncel tedavi ve takip stratejileri geliştirilmesine de olanak sağlayabilir.

SINIRLILIKLAR

Çalışmamızın ana zayıflığı hasta sayımızın kısıtlı ve çalışmamızın retrospektif olmasıdır. Sonuçlarımızı bu şekilde bölgesel yayınlama sebebimiz de bu kısıtlılık kaynaklıdır. Bölgemiz ve farklı bölgeler için daha geniş ve prospektif çalışmalar yapılmasının tedavi ve takip konusunda daha doğru stratejilerin belirlenmesinde faydalı olacağı düşünülmektedir.

Etik Kurul Onayı: Bu çalışmada, “Yükseköğretim Kurumları Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi” kapsamında uyulması gerekli tüm kurallara uyulduğunu, bahsi geçen yönergenin “Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiğine Aykırı Eylemler” başlığı altında belirtilen eylemlerden hiçbirinin gerçekleştirilmediğini taahhüt ederiz. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (29.12.2023 ve 17 /343) karar numarası ile çalışma başlatılmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Yazarlık katkısı: Makalenin tasarımı: YEE,MES,VA; Makale verilerinin elde edilmesi: YEE; Verilerin analiz edilmesi: YEE,MES; Makale taslağının oluşturulması: YEE, VA; İçerik için eleştirel gözden geçirme: MES,HY,EO; Yayınlanacak versiyonun son onayı: MES,HY,EO.

Maddi Destek: Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKÇA

1. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, Toppila-Salmi S, Bernal-Sprekelsen M, Mullol J, Alobid I, Anselmo-Lima WT. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. doi:10.4193/rhin20.601
2. Yong Lee J. Unilateral paranasal sinus diseases: analysis of the clinical characteristics, diagnosis, pathology, and computed tomography findings. *Acta oto-laryngologica*. 2008 Jan 1;128(6):621-6. doi:10.1080/00016480701663417
3. Gomez JA, Mendenhall WM, Tannehill SP, Stringer SP, Cassisi NJ. Radiation therapy in inverted papillomas of the nasal cavity and paranasal sinuses. *American journal of otolaryngology*. 2000 May 1;21(3):174-8. doi:10.1016/S0196-0709(00)85020-6
4. Ahern S, Cervin A. Inflammation and endotyping in chronic rhinosinusitis—a paradigm shift. *Medicina*. 2019 Apr 5;55(4):95. doi:10.3390/medicina55040095
5. Commins SP, Borish L, Steinke JW. Immunologic messenger molecules: cytokines, interferons, and chemokines. *Journal of Allergy and Clinical immunology*. 2010 Feb 1;125(2):S53-72. doi:10.1016/j.jaci.2009.07.008
6. Mucida D, Salek-Ardakani S. Regulation of TH17 cells in the mucosal surfaces. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2009 May 1;123(5):997-1003. doi:10.1016/j.jaci.2009.03.016
7. Li X, Meng J, Qiao X, Liu Y, Liu F, Zhang N, Zhang J, Holtappels G, Luo B, Zhou P, Zheng Y. Expression of TGF, matrix metalloproteinases, and tissue inhibitors in Chinese chronic rhinosinusitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010 May 1;125(5):1061-8. doi:10.1016/j.jaci.2010.02.023
8. Zhang N, Van Zele T, Perez-Novo C, Van Bruaene N, Holtappels G, DeRuyck N, Van Cauwenberge P, Bachert C. Different types of T-effector cells orchestrate mucosal inflammation in chronic sinus disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008 Nov 1;122(5):961-8. doi:10.1016/j.jaci.2008.07.008
9. 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;20(4):445-50. doi:10.2500/ajr.2006.20.2887
10. Ba L, Zhang N, Meng J, Zhang J, Lin P, Zhou P, Liu S, Bachert C. The association between bacterial colonization and inflammatory pattern in Chinese chronic rhinosinusitis patients with nasal polyps. *Allergy*. 2011 Oct;66(10):1296-303. doi:10.1111/j.1398-9995.2011.02637.x
11. Wu Q, Yuan L, Qiu H, Wang X, Huang X, Zheng R, Yang Q. Efficacy and safety of omalizumab in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ open*. 2021 Sep 1;11(9):e047344. doi:10.1136/bmjopen-2020-047344
12. Bachert C, Mamment L, Naclerio RM, Mullol J, Ferguson BJ, Gevaert P, Hellings P, Jiao L, Wang L, Evans RR, Pirozzi G. Effect of subcutaneous dupilumab on nasal polyp burden in patients with chronic sinusitis and nasal polyposis: a randomized clinical trial. *Jama*. 2016 Feb 2;315(5):469-79. doi:10.1001/jama.2015.19330
13. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, Lee SE, Mullol J, Greos LS, Bosso JV, Laidlaw TM, Cervin AU. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *The Lancet*. 2019 Nov 2;394(10209):1638-50. doi:10.1016/S0140-6736(19)31881-1