



KLİNİK ÇALIŞMA

ALLERJİK NAZAL POLİPLİ HASTALARDA EOZİNOFİLİK KATYONİK PROTEİN (ECP) DEĞERLENDİRMESİ

Dr. Nihat YILMAZ 

Karabük Üniversitesi Karabük Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Karabük, Türkiye

ÖZET

Amaç: Eozinofilik Katyonik Protein (ECP) astım, allerji ve nazal polip gibi birçok hastalığın inflamasyonunun patofizyolojisinde güçlü rol oynar. Çalışmamızın amacı, allerjik nazal poliplit hastalarda, nazal polibi olmayan hastalara göre, serum ECP düzeylerindeki artıştı araştırmaktır.

Yöntemler: Allerji şikayetleri olan ve deri prick testinde en az bir allerjik teste duyarlı olan nazal poliplit 45 hasta (Grup 1) (ortalama yaş :37.16 ±13.11), nazal polipsiz 40 hasta (Grup2) (ortalama yaş 38.38±17.10) ile, serum ECP değerleri açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: NP li Grup da ECP düzeyleri ortalaması 114 ± 42.70 idi. Kontrol grubunda ECP düzeyleri ortalaması 87.5 ±88.38 idi. Çalışma grubu ve kontrol grubu arasında serum ECP değerleri açısından anlamlı fark vardı. (p<0.005). Serum ECP değerleri NP li hastalarda anlamlı derecede fazlaydı.

Sonuç: Nazal poliplit hastaların, polibi olmayan allerjik hastalara göre kan ECP düzeyleri anlamlı yüksekti. Kan ECP düzeyleri allerjide artış gösteriyordu ve özellikle de polip oluşan vakalarda istatistiksel olarak anlamlı yükseliyordu.

Anahtar Sözcükler: Eozinofilik Katyonik protein (ECP). Allerji, Nazal Polip

EVALUATION THE EOSINOPHILIC CATIONIC PROTEIN (ECP) IN PATIENTS WITH ALLERGIC NASAL POLYP

SUMMARY

Aim: Eosinophilic Cationic protein (ECP) plays a powerful role in the pathophysiology of inflammation of many diseases such as asthma and allergies and nasal polyp. The aim of our study is to evaluation increase in serum ECP levels in patients with allergic nasal polyps compared to patients without nasal polyps.

Methods: 45 patients (Group 1) with allergic complaints and sensitive to at least one allergic test in the skin prick test (Group 1) were compared with 40 patients without nasal polyps (Group2) in terms of serum ECP values.

Results: The average of ECP levels in the NP group was 114 ±42.70. The average of ECP levels in the control group was 87.5 ±88.38. There was a significant difference between the study group and the control group in terms of serum ECP values. (P <0.005). Serum ECP values were significantly higher in patients with NP.

Conclusion: Blood ECP levels of the patients with nasal polyps were significantly higher than allergic non-polypole patients. Blood ECP levels were increased in allergies, and statistically significantly increased, especially in cases with polyps.

Keywords: Eosinophilic Cationic protein (ECP). Allergy, Nasal Polyp

GİRİŞ

Nazal Polipliter (NP) burunda sık görülen ve gelişiminde bir çok bir etyolojik faktörün sorumlu olduğu kitlesel lezyonlardır.

Burun akıntısı, kaşıntı ve aksırık gibi allerjik rinit semptomlarının poliplit hastalarda bulunması, allerjinin polip etyolojisindeki nedenlerlerden biri olmasının göstergesidir. Polip dokusunda degranüle mast hücreleri, eozinofili, yüksek histamin ve IgE düzeyi bulunması da allerjik görüşü desteklemektedir.^{1,2}

İletişim kurulacak yazar: Dr. Nihat YILMAZ, Karabük Üniversitesi Karabük Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Karabük, Türkiye, E-mail: doktorkulak@outlook.com

Gönderilme tarihi: 24 Şubat 2020, revizyonun gönderildiği tarih: 09 Mart 2020, yayın için kabul edilme tarihi: 09 Mart 2020

Kaynak gösterimi: Yılmaz N. Allerjik Nazal Poliplit Hastalarda Eozinofilik Katyonik Protein (Ecp) Değerlendirmesi. KBB-Forum 2020;19(1):009-013

Allerjinin tanısını koymada anamnez, deri prick testi, serum total IgE ölçümü ve eozinofili araştırması gibi yöntemler kullanılmaktadır.³

NP li olguların allerjik cilt testi (prick test) pozitifliği % 45 ile % 50 arasında saptanmıştır.⁴ Sistemik allerjisi olmayan ve cilt testleri negatif olan ve serum spesifik IgE saptanmayan NP lilerin % 21 inde nazal yıkantıda veya polip dokusunda spesifik IgE saptanmış ve lokal mukozal allerji gösterilmiştir.⁵

NP li hastalarda allerjik etyolojiyi düşündüren doku eozinofilisi, mast hücre degranülasyonu ve histamin düzeyinin yüksek oluşu gibi bulguların, Ig E aracılığı dışında başka mekanizmalarla da ortaya çıkabileceği öne sürülmektedir.¹



Eozinofilik Katyonik Protein (ECP) doku eozinofili yoğunluğunu ve dolayısıyla inflamasyon derecesini gösteren proteinlerdir. ECP, allerjik reaksiyonun geç evresinde artmaktadır .

ECP, astım ve allerji de dahil birçok hastalıkta , üst hava yolu inflamasyonunun patofizyolojisinde güçlü bir rol oynar⁶.

Atopik bireylerde veya nazal polipleri olan hastalarda burun salgılarında ve serumda ECP değerlerinin arttığını gösteren birçok yayın vardır.^{7,8}

Çalışmamızın amacı allerji polikliniğimizde takip edilen allerjik cilt testi (prick test) pozitifliği olan nazal poliplit hastalarda , nazal polibi olmayan hastalara göre serum ECP düzeylerindeki artışı araştırmaktır.

HASTALAR VE YÖNTEM

2018 ve 2019 yılları arasında allerji polikliniğine gelen , allerji şikayetleri olan ve deri prick testinde en az bir allerjene duyarlılığı olan, nazal poliplit 45 hasta (Grup 1) ,en az bir prick testi duyarlılığı olan nazal polipsiz 40 hasta (Grup2) ile , serum ECP değerleri açısından karşılaştırıldı.

Kontrol ve çalışma grubundaki bireylerin yaş ve cinsiyet açısından farklılıkları yoktu. Hastaların hepsinde anamnezde mevsimsel allerji şikayetleri mevcuttu .(Hastalar da burun kaşıntısı , tıkanıklığı ,postnazal akıntı ,hapşırık şikayetleri vardı ve hastalar " Saman nezlesi gibi herhangi bir burun allerjiniz var mı? " "Allerji tanısı doktor tarafından onaylandı mı? " Sorularına "EVET" cevabı veriyordu.)

Kronik barsak hastalığı, romatizmal hastalığı olan ,halen astım tedavisi alan , kistik fibroz, fungal rinosinüzit veya immün sistem yetersizliği olan, diabet ve kronik dahili rahatsızlığı olan ,kronik ilaç kullanımı olan ve akut enfeksiyon belirtisi olan bireyler çalışma dışı bırakıldı.

Allerji hariç enflamatuar polibi olan ,burun kitle ve tümörlerine ait polipleri olan, akut pansinüziti olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Her hastaya içinde pozitif kontrol (histamin) ve negatif kontrol (salin) içeren ve 16 parametrelilik allerjenleri içeren solüsyonlar , 2

aplikatör vasıtasıyla ,her iki ön kola gerekli temizlik yapıldıktan sonra uygulandı. 3 ile 5 mm arası kabarıklık (endurasyon) yada pozitif allerjik reaksiyon ölçümü, negatif kontrol bölgesindeki reaksiyonundan biraz büyükse (+) kabul edildi. En az bir allerjene karşı bir (+) cilt duyarlılığı tüm hastalar için şart koşuldu.

Cilt testi pozitif olan ve kronik burun tıkanıklığı, postnazal akıntı şikayetleri olan hastalara paranazal CT çekildi.

CT de tek taraflı veya çift taraflı etmoid ve orta konkayı kapsayan en az bir bölgede polipleri olan 45 hasta çalışma grubu olarak alındı. CT de sadece mukozal kalınlaşma olan ve pansinüziti ve polibi olmayan 40 hasta da kontrol grubu olarak alındı.

Çalışma grubundaki tüm hastaların , endoskopik muayene ve/veya anterior rinoskopilerinde sağ ,sol veya bilateral olmak üzere en az bir bölgede nazal polipleri vardı .

Kontrol grubundaki hastaların anterior rinoskopileri ve endoskopik muayeneleri temizdi ve polip görüntüsü yoktu.

Tüm hastalarda Eozinofilik katyonik protein(ECP) ölçümleri, periferik kandan fluoroenzyme immünoassay yöntemini kullanan Unicap EKP Assay kitiyle yapıldı (Pharmacia and Upjohn, Uppsala, Sweden) . Çalışma ve kontrol grubundaki elde edilen sonuçların İstatistiksel analizi için SPSS 21 programı kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya 45 allerjik nazal poliplit , 25 erkek, 20 kadın; (ortalama yaş :37.16 ±13.11) ve 40 allerjik nazal polipsiz 18 erkek ,22 kadın; (ortalama yaş: 38.38±17.10) hasta alındı .Tüm hastaların yaş ve cinsiyet açısından anlamlı bir farkı yoktu.

Çalışma grubuna dahil edilen 45 kişilik NP li hastanın 5 inde (%11.11)14 allerjene ,25 inde(%55.55) 7 allerjene ,9 unda (% 20) 5 allerjene, 5 inde (% 11.11) 2 allerjene ,1 inde (% 2.22) 1 allerjene karşı (+) ile (+++) arasında deri prick testinde aşırı duyarlılık vardı.

Kontrol grubuna dahil edilen 40 kişinin 30 unda (% 75) 1 allerjene ,5 inde(%12.5) 2 allerjene ,2 sinde(%5) 5 allerjene , 3 ünde (%7.5



) 6 allerjene karşı (+) ile (+++) arasında deri prick testinde aşırı duyarlılık vardı.

45 kişilik çalışma grubunun deri Prick testinde , 40 ında (%88.88) (++) ,5 inde(% 11.11) (+) aşırı duyarlılığı vardı.

40 kişilik Kontrol grubunun deri Prick testinde 35 inde (%87.5) (++) ,5 inde(% 12.5) (+) aşırı duyarlılığı vardı.

Hasta ve çalışma grubun da, deri Prick Testinde allerjenlerin (+) olma oranlarıyla ilgili aralarında hem istatistik hem sayısal olarak fark yoktu .(p>0.005).

Allerjik NP li grup da deri Prick testinde 1 den fazla allerjene karşı aşırı duyarlı olma , kontrol grubuna göre istatistiksel olarak fazla idi. (p>0.001).

Çalışma grubuna dahil edilen 45 kişilik NP li hastanın 3.ünde (%6.66) ünilateral , 42 sinde (%93.33) bilateral polip vardı .Paranasal CT de hastaların ,40 ında (%88.88),maksiller ,etmoid ve /veya frontali içeren yumuşak doku

dansiteleri ve orta meayı dolduran maksiller ve /veya etmoid polip vardı. 5 hasta da (% 11.11) tüm sinüslerde polip vardı .

Kontrol grubun da Paranasal CT de 35 hastada (%87.5) etmoid ve maksiller minimal mukozal kalınlaşma vardı.5 hastada tüm Paranasal sinüsler normaldi.

Çalışma ve Kontrol grubundaki poliplerin bilateral -ünilateral olması ve polip büyüklüğü ile ilgili ECP değerleri açısından sayısal ve istatistik olarak anlamlı fark yoktu. p>0.005

NP li Grup da serum ECP düzeyleri ortalaması 114 ±42.70 idi .Kontrol grubunda serum ECP düzeyleri ortalaması 87.5 ±88.38 idi.(Tablo 1)

Çalışma grubu ve kontrol grubu arasında serum ECP değerleri açısından anlamlı fark vardı .(p<0.005).Serum ECP değerleri NP li hastalarda istatistiksel anlamlı derecede fazlaydı.

Tablo 1: Allerjik Rinitli Nazal Polipli (Grup 1) ve Nazal Polipsiz Allerjik Rinitli (Grup 2) Hastalarda serum ECP düzeyleri.

	n	ECP	sd	p
(Grup 1)	45	114	42.70	<0.005
(Grup 2)	40	87.5	88.38	<0.005

TARTIŞMA

Nazal polip, dokularda histolojik olarak nötrofil ve eozinofil gibi inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu ile karakterize kitlelerdir.

Eozinofillerin polip oluşumu ve doku hasarı yapmada önemli rolleri vardır. Eozinofiller, ECP, MBP gibi vazoaktif, nörotoksik ve sitotoksik mediyatörler, reaktif oksijen radikalleri ve transforme edici büyüme faktörü-beta gibi sitokinler salgırlar. Bu mediyatörlerin etkileşimleri sonucunda , siliyer aktivite azalması, endotel proliferasyonu, matriks üretimi, subepitelyal fibrozis, bazal membran kalınlaşması, yeni damar oluşumları, düz kas hipertrofisi, müköz bezlerde hiperplazi, kollajen yapımı, doku hasarı, ve stromal fibrozis gelişir [9]. İnflamasyon bir kez başladıktan sonra antijenik tetikleyici olmasa da hücre ve

sitokinlerin kompleks etkileşimleri devam eder.¹⁰

Bazı hastalıklarda nazal polip gelişimi artmaktadır. Kistik fibrozis, Siliyer Diskineziler,Kronik Sinüzit, Astma, Aspirin Allerjisi, Kronik Rinit gibi hastalıklarda NP sık grülmektedir.^{1,4,11,12}

NP ler allerjik birçok hastalıkta görülmektedir. NP'li hastalar da allerji insidansı %10-70 belirtilmiştir.^{3,13,14}. Nazal poliplere % 3-70 arasında değişen oranlarda astma eşlik etmektedir.Çalışmamız da da polipli hasta grubunda birden fazla allerjene karşı deri prick testi sonuçlarımız ,kontrol grubuna göre fazlaydı.

Polipler erkeklerde 3-4 kat daha sık görülürken, astması olanlarda kadın/erkek oranının eşitlendiği dikkat çekmektedir.^{1,4,15,16}.Çalışmamızda da erkek ve kadın oranı yaklaşık eşitti.

Yoshimi ve ark.¹⁷, aspirinin tetiklediği astımı olan nazal polipozisli hastalarda kan eozinofil yüksekliği olduğunu, bu hastalardan serum Total Ig E seviyelerinin normal düzeyde olduğunu bildirmişlerdir.

Rudack ve ark.¹⁸,nın yaptığı bir çalışmada, kronik sinüzit hastalarında yapılan histopatolojik incelemelerde nötrofil sayısının, eozinofil sayısını anlamlı derece aştığı gözlemlenmiş , polipli hastalar da ise dokuda eozinofil sayısının nötrofil sayısını aştığı görmüşlerdir. Polipsiz kronik rinosinüzitli hastaların mukozal örneklerinde de nötrofillerin daha yoğun miktarda bulunduğunu belirtmişlerdir.

Bachert ve ark.¹⁹ yaptığı çalışmada LTC4/D4/E4, CD23, ECP ve total IgE düzeylerinin, polipsiz dokuyla karşılaştırıldığında, nazal polip dokusunda daha fazla olduğunu bulmuşlardır.

Di Lorenzo ve ark.²⁰, 32 nazal polipli ve kontrol grubu olarak 55 alerjik rinitli hastada yaptıkları çalışmada, serum Total IgE ve ECP seviyelerinde anlamlı fark bulmazken, kan eozinofil seviyelerinin ve doku ECP düzeylerini nazal polipozisli hastalarda anlamlı olarak yüksek bulunduğunu bildirmişlerdir.

Matsumoto ve arkadaşları²¹, yaptığı çalışmada , astımlı hastalarda ,atopik bireylerin , nonatopiklerden önemli derecede yüksek serum ECP seviyelerinin olduğunu göstermişlerdir.

Prehn ve arkadaşları²²,yaptıkları çalışmada atopik ve nonatopik astımlı çocuklar arasın da ,serum ECP değerleri açısından anlamlı farklılık bulmuştur.

Sun ve arkadaşları²³,NP li hastalarda nazal sekresyondaki ECP düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulmuştur.

Kapp ve arkadaşları²⁴, serum ECP düzeylerinin, atopik dermatitli hastalarda, nonatopik bireylere göre arttığını göstermişlerdir.

Spadijer ve Arkadaşları²⁵ 2016 yılında yaptıkları çalışmada , nazal sekresyonda Clara cell protein 16 (CC16)ve ECP düzeylerini ölçmüş ve ECP ve CC16 düzeylerinin ,allerjik rinosinüzitli nazal polipli hastalarda, kontrol

grubuna göre yüksek olduğunu ve kortizon tedavisi ile bu değerlerin düştüğünü bulmuşlar ve değerlerin iyileşmede belirteç olabileceğini sunmuşlar.

Weibman ve arkadaşları²⁶ 2017 yılında yaptıkları çalışmada allerjik rinosinüzitli nazal polipli hastalarda unsinat doku ve nazal poliplerdeki ecp düzeylerini ölçmüş Ve bu değerlerin yüksekliğinin hastaların şikayet ve klinik bulgularıyla ilişkili olduğunu bulmuşlar. Nazal polip deki ECP değerlerini , unsinat dokudaki değerlerden yüksek bulmalarına rağmen , uncinat dokudaki ECP ve eozinofilinin polip nüksü açısından belirteç olabileceğini belirtmişlerdir.

Literatürde genelde nazal sekresyon ve polip dokusunda ECP oranları bakılmış ve ECP yüksekliğinin allerji ve allerjik polip oluşumunda belirteç olabileceği görülmüş. Çalışmamızda serum ECP oranları ile allerji ve alerjik polip oluşumu ilişkisi araştırılmıştır.

Bizim çalışmamızda da nazal polipli hastalarda , polibi olmayan allerjik hastalara göre, kan ECP düzeyleri anlamlı yüksekti. Bu sonuçlara göre, serum ECP düzeylerinin , allerjide arttığı görülmekte ve yüksek ECP değerlerinin polip oluşumunda bir marker olarak değerlendirilebileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Slavin RG. Nasal Polyps and Sinusitis. Allergic Diseases. IN: Kaplan AP (ed). Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1997: 448-459.
2. Slavin RG. Nasal Polyposis and Sinusitis. IN: Middleton EJ, Ellis EF, Yunginger JW, Reed CE, Adkinson NF, Busse WW, (eds). Allergy Principle and Practice. Baltimore: Mosby Company, 1998: 1204-1035
3. Acar A, Anadolu Y, Saat.i M, Aktürk T, Akiner M, Ceyhan K. Allerjik ve non-allerjik sinonazal polipli hastalarda allerjik parametreler ve fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi sonuçları. Kulak Burun Boğaz ve Bas Boyun Cerrahisi Dergisi 1996; 4:49-54.
4. Jacobs R, Freda A, Culver W. Primary Nasal Polyposis. Ann Allergy 1983; 51: 500-505.
5. Shatkin J, Delsupehe K, Thisted R, Corey J. Mucosal Allergy in the Absence of Sistemik Allergy in Nasal Polyposis and Rhinitis: A Meta-Analysis. Otolaryngol Head Neck Surg 1994; 111: 553-556.
6. Niimi A, Amitani R, Suzuki K, Tanaka E, Murayama T, Kuze F (1998) Serum eosinophil cationic protein as a marker of eosinophilic inflammation in asthma. Clin Exp Allergy 282:233-240. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.1998.00217.x>

7. Rasp G, Thomas PA, Bujia J. Eosinophil inflammation of the nasal mucosa in allergic and nonallergic rhinitis measured by eosinophil cationic protein levels in native nasal fluid and serum. *Clin Exp Allergy* 1994;24:1151-1156. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.1994.tb03321.x>
8. Klimek L, Rasp G. Norm values for eosinophil cationic protein in nasal secretions: influence of specimen collection. *Clin Exp Allergy* 1999;29:367-374. DOI: 10.1046/j.1365-2222.1999.00494.x
9. Teran LM, Park H, Djukanovic R, Roberts K, Holgate S. Allergens, IgE, Mediators, Inflammatory Mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 499-504. doi:10.1016/s0091-6749(97)70142-8
10. Denburg JA. Cytokines and Inflammatory Cells. *Nasal Polyposis. An Inflammatory Disease and Its Treatment*. IN: Mygind N, Lildholdt T (eds). Munksgaard 1997: 78-87
11. Hosemann W, Göde U, Wagner W. Epidemiology, Pathophysiology of Nasal Polyposis and Spectrum of Endonasal Sinus Surgery. *Am Jour Otol* 1994; 15: 85-98. [https://doi.org/10.1016/0196-0709\(94\)90056-6](https://doi.org/10.1016/0196-0709(94)90056-6)
12. Homilos DL. Immunoinflammatory Upper Airway Disease. 55th. AAAA1 annual Meeting (Orlando). Interest Section Symposia Syllabus 1999; 3-14.
13. English GM. Nasal Polyposis. In: English GM (Ed), *English Otolaryngology*. Philadelphia: JB Lippincott Company, 1988: 2:19
14. Granström G, Jacobsson E, Jeppsson PH. Influence of allergy, asthma and hypertension on nasal polyposis. *Acta Otolaryngol Suppl* 1992; 492:22-7. <https://doi.org/10.3109/00016489209136803>
15. Slavin R. Relationship of Nasal Disease and Sinusitis to Bronchial Asthma. *Ann Allergy* 1982; 49: 76-80.
16. Moloney JR. Nasal Polyps, Nasal Polypectomy, Asthma and Aspirin Sensitivity. *J Laringol* 1977; 91: 837-46. <https://doi.org/10.1017/S0022215100084450>
17. Yoshimi R, Takamura H, Takasaki K. Immunohistological study of eosinophilic infiltration of nasal polyps in aspirin-induced asthma. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho* 1993. <https://doi.org/10.3950/jibiinkoka.96.1922>
18. Rudack C, Sachse F, Alberty J. Chronic rhinosinusitis-need for further classification. *Inflamm Res* 2004;53:111-7. <https://doi.org/10.1007/s00011-003-1232-2>
19. Bachert C, Geavert P, Holtappels G. Total and specific Ig E in nasal polyp is related to local eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:607-14. <https://doi.org/10.1067/mai.2001.112374>
20. Di Lorenzo G, Drago A, Esposito Pellitteri M. Measurement of inflammatory mediators of mast cells and eosinophils in native nasal lavage fluid in nasal polyposis. *Int Arch Allergy Immunol* 2001;125:164-75. <https://doi.org/10.1159/000053811>
21. Matsumoto H, Niimi A, Minakuchi M, Izumi T. Serum eosinophilic cationic protein levels measured during exacerbation of asthma: characteristics of patients with low titres. *Clin Exp Allergy* 2001;31:637-43. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.2001.01034.x>
22. Prehn A, Seger R, Faber J, Torresani T, Molinari L, Gerber A, et al. The relationship of serum eosinophilic cationic protein and eosinophil count to disease activity in children with bronchial asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 1998;9:197-203. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.1998.tb00373.x>
23. Sun, D.-I., Joo, Y.-H., Auo, H.-J., & Kang, J.-M. Clinical significance of eosinophilic cationic protein levels in nasal secretions of patients with nasal polyposis. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, (2008). 266(7), 981-986. doi:10.1007/s00405-008-0872-9
24. Kapp A, Czech W, Kruttman J, Schopf E. Eosinophil cationic protein in sera of patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 555-8. [https://doi.org/10.1016/0190-9622\(91\)70081-C](https://doi.org/10.1016/0190-9622(91)70081-C)
25. Weibman, A. R., Huang, J. H., Stevens, W. W., Suh, L. A., Price, C. P. E., Lidder, A. K., Tan, B. K. A prospective analysis evaluating tissue biopsy location and its clinical relevance in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. (2017) *International Forum of Allergy & Rhinology*, 7(11), 1058-1064. doi:10.1002/alr.22005
26. Spadijer-Mirkovic, C., Peric, A., Belic, B., & Vojvodic, D. Clara cell protein 16 and eosinophil cationic protein production in chronically inflamed sinonasal mucosa. (2016). *International Forum of Allergy & Rhinology*, 6(5), 529-536. doi:10.1002/alr.21710