



## KLİNİK ÇALIŞMA

# NAZAL POLİPOZİS VE ASPIRİN İNTOLERANSI

Dr. Selim Sermed ERBEK, Dr. Özgül TOPAL, Dr. Bilge ÇELİK, Dr. Seyra ERBEK  
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, KBB Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### ÖZET

**Amaç:** Nazal polipozisin etyopatogenezi halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Astım ve aspirin intoleransı ile sıklıkla birliktelik göstermektedir. Bu çalışmanın amacı aspirin intoleransı olan nazal polipozisli olguların klinik özelliklerini ortaya koymaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Kliniğimizde nazal polipozis tanısı ile takip edilen 163 olgunun dosyaları incelendi. Aspirin intoleransı varlığının hastalık ciddiyetine etkileri değerlendirildi.

**Bulgular:** Nazal polipozisli olguların 23'ünde (%14,1) aspirin intoleransı mevcuttu. Aspirin intoleransı olan olguların %69,5'i, aspirin intoleransı olmayan olguların %30,9'u kadın idi ( $p=0,001$ ). Aspirin intoleransının hastalık başlangıç yaşı ile ilişkisi yoktu ( $p=0,111$ ). Polip aspirin intoleransı olan olguların %60,8'inde, aspirin intoleransı olmayan olguların %22,3'ünde nazal kaviteyi dolduruyordu (evre 3 nazal polipozis). Fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0,001$ ). Bilgisayarlı paranazal sinüs tomografi bulguları karşılaştırıldığında, Lund-Mackay skoru ortalamaları aspirin intoleransı olan olgularda  $22,2\pm 2,7$ , aspirin intoleransı olmayan olgularda  $15,32\pm 5,8$  idi ( $p<0,001$ ). Tekrarlayan operasyon gereksinimi de aspirin intoleransı olan olgularda daha yüksek idi ( $p=0,006$ ).

**Sonuç:** Aspirin intoleransı olan nazal polipozis olgularında hastalık kliniği daha ağır seyretmektedir. Dolayısıyla, bu olguların takip ve tedavisi ayrı bir özellik taşımaktadır.

*Anahtar Sözcükler:* Nazal polipozis, aspirin, astım, hastalık ciddiyeti

### NASAL POLIPOSIS AND ASPIRIN INTOLERANCE

#### SUMMARY

**Objective:** Etiopathogenesis of nasal polyposis is still under debate. It is frequently associated with asthma and aspirin intolerance. The aim of this study was to evaluate the clinical characteristics of nasal polyp patients with aspirin intolerance.

**Materials and Methods:** Medical records of 163 cases with nasal polyposis was inspected retrospectively. Impact of aspirin sensitivity on the severity of the disease was evaluated.

**Results:** Twenty-three (14.1%) of the patients with nasal polyposis had also aspirin intolerance. Sixty-nine point five percent (69.5%) of the cases with aspirin intolerance and 30.9% of patients without aspirin intolerance were female ( $p=0,001$ ). There was no association of aspirin intolerance with the age of disease onset ( $p=0,111$ ). Polyps were obliterating the nasal cavity in 60.8% of patients with aspirin intolerance while in 22.3% of the patients without aspirin intolerance (grade 3 nasal polyposis). The difference was statistically significant ( $p<0,001$ ). According to the computerized tomography findings, the mean of Lund-Mackay score was  $22,2\pm 2,7$  in patients with aspirin intolerance while it was  $15,32\pm 5,8$  in patients without aspirin intolerance ( $p<0,001$ ). The need for surgery in recurrent cases was also significantly high in cases with aspirin intolerance ( $p=0,006$ ).

**Conclusion:** In cases of nasal polyposis with aspirin intolerance, the severity of the disease is more prominent. Consequently, these patients' treatment and follow-up are of special importance.

*Keywords:* Nasal polyposis, aspirin, asthma, severity of disease

## GİRİŞ

Nazal polipozis (NP), burun ve paranazal sinüsleri döşeyen mukozanın orta meatusa doğru sarkmasıyla oluşan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Özellikle etmoid sinüs mukozasından köken alır ve düzgün yüzeyli, soluk, ödemli kitleler şeklinde karşımıza çıkar<sup>1</sup>. NP'in histopatolojik incelemesinde; değişen oranlarda bozulmuş ve ödemli solunum yolu epiteli, bazal membranda kalınlaşma, stromada ekstraselüler sıvı artışı ve lenfosit-plazma hücreleri, özellikle de yoğun eozinofillerin oluşturduğu inflamatuvar hücre infiltrasyonu izlenmektedir<sup>2</sup>.

NP toplumda % 1-4 oranında görülmekte iken, bir otopsi çalışmasında nazal kavite içinde polip varlığının % 30'a ulaştığı bildirilmiştir<sup>3</sup>. Altta yatan etyolojik faktör bilinmemekle birlikte; alerji, enfeksiyöz nedenler, iritan maddelere maruziyet, vazomotor dengesizlik gibi durumlar suçlanmaktadır. NP'e tüm ırklarda hemen hemen eşit oranlarda rastlanılmaktadır. Erkeklerde görülme sıklığı daha fazladır, yaşla birlikte insidans artar, yirmi yaş altında çok nadirdir, ortalama görülme yaşı ise 42 dir<sup>4-7</sup>.

Aspirin (asetil salisilik asit) halen analjezik, antipiretik ve antikoagülan etkileri nedeniyle sıklıkla kullanılan bir preparattır. NP, Aspirin intoleransı (AI) olan hastalarda sıklıkla mevcut hastalığa eşlik etmektedir. Astımlı olguların % 4,3-10,9'unda AI görülmektedir. AI olan hastalarda ise % 36-96 oranında NP saptanmaktadır<sup>8</sup>. Samter triadı (ST); astım, nazal polipozis, aspirin veya aspirin benzeri

İletişim kurulacak yazar: Dr. Selim Sermed Erbek, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, KBB Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye, E-mail: selimerbek@gmail.com

Gönderilme tarihi: 09 Nisan 2010, revizyonun gönderildiği tarih: 28 Haziran 2010, yayın için kabul edilme tarihi: 08 Eylül 2010



ilaçlara intolerans ile karakterize sendromik bir durumdur. ASA ya da Widal triadı olarak da adlandırılır. ST, astımlı hastalarda % 1-5 oranında izlenmektedir ve astımlı hastaların klinik profilini kötüleştirebilmektedir<sup>8-10</sup>. Aİ, IgE'den bağımsız bir allerjik reaksiyondur. Altta yatan başlıca neden anormal araşidonik asit metabolizmasıdır. Siklooksijenaz yolunun asetil salisilik asit tarafından inhibisyonu sonucu lökotrien ve diğer mast hücre-eozinofil kökenli mediatörlerin salınımı artar. Bu durum nazal ve bronşial hipersensitivite reaksiyonlarını tetikler<sup>11</sup>.

Aİ olan olgularda NP'in, Aİ olmayan hastalara göre daha şiddetli seyrettiğini gösteren çalışmalar mevcuttur<sup>8,12</sup>. Ancak halen çalışmalarda bu durum göz ardı edilebilmektedir. Bu çalışmanın amacı, kliniğimizde izlenen ve Aİ olan NP'li olguların klinik özelliklerini ortaya koymaktır.

## HASTALAR VE YÖNTEM

Üçüncü basamak bir merkezde Ağustos 2004 ile Haziran 2009 tarihleri arasında NP nedeniyle takip ve tedavi edilen olguların dosyaları retrospektif olarak taranmıştır. Çalışmaya dosya bilgilerine eksiksiz ulaşılabilen 162 hasta dahil edilmiştir. Astım ve Aİ tanısı hikaye ve/veya göğüs hastalıkları muayeneleri incelenerek konulmuştur.

Hastaların cinsiyeti, hastalığın başlangıç yaşı, polip evresi, paranazal sinüs bilgisayarlı tomografi (PNSBT) bulguları, tedavi sonrası rekürrensler belirlenerek Aİ olan ve olmayan NP'li tüm olgular arasında karşılaştırılma yapılmıştır.

Tüm olgularda yapılan endoskopik muayene ile bilateral orta meatus kaynaklı polip varlığı ve eşlik eden sinüzit varlığı NP olarak kabul edilmiştir. Poliplerin evrelendirilmesi 0: polip yok; 1: polip orta meatusta sınırlı; 2: polip orta meatustan taşmış, alt konka üst yüzüne kadar uzanmış; 3: polip burun boşluğunu tamamen tıkiyor şeklinde yapılmıştır<sup>13</sup>.

Çekilen paranazal sinüs bilgisayarlı tomografi (PNSBT) sonuçları Lund-Mackay sistemine göre evrelendirilmiştir<sup>14</sup>. Her bir sinüs, opasifikasyon yok: 0, parsiyel: 1, tam: 2, osteomeatal kompleks açık: 0, tıkalı: 2 olarak değerlendirilmiştir. Böylece her bir taraf için maksimum 12, toplamda 24 skoru elde edilmiştir.

Kulak burun boğaz muayenesinden ve/veya PNSBT çekilmeden önceki son 4 haftaya kadar sistemik steroid preparatları kullanmış olanlar, diabetes mellitus ve/veya genel durumunu etkileyen diğer sistemik hastalığı olanlar, immün süpresyonu olanlar ve/veya immün süpresif tedavi alanlar, otoimmün hastalığı olanlar, astım dışı akciğer hastalığı olanlar, alerji nedeniyle immünoterapi görmüş olanlar çalışma dışı bırakılmıştır.

İstatistiksel değerlendirme bilgisayar ortamında "SPSS for Windows" paket programı kullanılarak yapılmıştır. Karşılaştırmalarda ki-kare ve Mann Whitney U testleri kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için  $p < 0,05$  olarak kabul edilmiştir.

## BULGULAR

Toplam 162 (103 erkek, 59 kadın) olgunun yaş ortalaması  $46,9 \pm 12,9$  (19 ile 87 yaş arasında) idi. Olguların klinik özelliklerinin Aİ varlığına göre karşılaştırılması Tablo 1'de verilmiştir. Aİ kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı dercede daha fazla bulunurken ( $p < 0,05$ ), her iki grupta da yaş ortalamalarının birbirine yakın olduğu görülmüştür. NP evrelemesinde, Aİ olan grupta polip evrelerinin Aİ olmayan gruba göre daha ileri olduğu izlenmiş ve bu durum istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). Ortalama PNSBT skorlarının da Aİ olan grupta daha yüksek olduğu izlenmiştir ( $p < 0,05$ ). İstatistiksel olarak Aİ olan grupta nüks ve revizyon oranlarının, Aİ olmayan hastalara göre sık olduğu saptanmıştır ( $p < 0,05$ ).

İkinci aşamada ise saptanan klinik özelliklerin astımla olan ilişkisi incelenmiştir (Tablo 2). Yapılan karşılaştırmada Aİ olan ve olmayan astımlı NP olguları arasında cinsiyet yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ). Ancak, yaş özellikleri karşılaştırıldığında, Aİ olan astımlı olguların Aİ olmayan astımlı olgulara göre daha genç olduğu izlenmiştir ( $p < 0,05$ ). NP evrelemesinde, Aİ olan astımlılarda polip evresinin Aİ olmayan NP olgularına göre daha ileri olduğu izlenmiş ve bu durum istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). Ortalama PNSBT skorlarının da Aİ olan grupta Aİ olmayan astımlı olgulara göre daha yüksek olduğu izlenmiştir ( $p < 0,05$ ). Cerrahi tedavi sonrası rekürrens oranları incelendiğinde ise, istatistiksel olarak Aİ olan astımlı olgularda nüks ve revizyon oranlarının Aİ olmayan astımlı olgulara göre sık olduğu saptanmıştır ( $p < 0,05$ ).



**Tablo 1:** Olguların klinik özelliklerinin aspirin intoleransı varlığına göre karşılaştırılması.

Klinik özellikler	Aspirin intoleransı (-)	Aspirin intoleransı (+)	
Olgu sayısı	139	23	
Cinsiyet (K, %)	30,9	69,5	P<0,001 <sup>a</sup>
Yaş (ortalama)	39,7±13,2	35,3±9,9	P=0,111 <sup>b</sup>
Polip evresi			
I	56	1	
II	52	8	P<0,001 <sup>a</sup>
III	31	14	
BT skoru (ort.)	15,3±5,8	22,2±2,7	P<0,001 <sup>b</sup>
Rekürrens	56 (1-3*)	9 (1-7*)	P=0,006 <sup>a</sup>

\*Rekürrens nedeniyle tekrarlayan cerrahi sayısı. <sup>a</sup>Ki kare testi. <sup>b</sup>Mann Whitney U testi

**Tablo 2:** Astımlı nazal polipozis olgularının klinik özelliklerinin aspirin intoleransı varlığına göre karşılaştırılması.

Klinik özellikler	Aspirin intoleransı (-)	Aspirin intoleransı (+)	
Olgu sayısı	25	23	
Cinsiyet (K, %)	44	69,5	P=0,085 <sup>a</sup>
Yaş (ortalama)	41,6±12,9	35,3±9,9	P=0,024 <sup>b</sup>
Polip evresi			
I	6	1	
II	14	8	P=0,007 <sup>a</sup>
III	5	14	
BT skoru (ort.)	18,1±5,9	22,2±2,7	P=0,017 <sup>b</sup>
Rekürrens	7 (1*)	9 (1-7*)	P=0,006 <sup>a</sup>

\*Rekürrens nedeniyle tekrarlayan cerrahi sayısı. <sup>a</sup>Ki kare testi. <sup>b</sup>Mann Whitney U testi



## TARTIŞMA

ST 3. veya 4. dekatta, genel olarak viral bir üst solunum yolu enfeksiyonundan sonra gelişen kronik rinitle başlamakta ve daha çok kadınlarda ortaya çıkmaktadır<sup>8</sup>. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak hastalığın başlangıç yaş ortalaması 35 idi ve kadın olguların oranı da, anlamlı olarak daha yüksekti. Ancak ST'nin kadınlarda daha sık izlenmesinin sebebine yönelik bir bulgu henüz saptanmamıştır.

Çalışmamızda Aİ olan ve olmayan hastaların yaş ortalamaları arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak astımlı ve NP'li olgularımıza bakıldığında; Aİ'nin hastalığın daha erken yaşlarda görülmesine yol açtığı izlenmiştir. Bu durumda Aİ'nin astım hastalığının daha erken yaşlarda görülmesine neden olduğu söylenebilir.

Aspirin siklooksigenaz yolunu inhibe etmektedir ve araşidonik asit metabolizması lipoksigenaza yönelmektedir. Bu durum eozinofillerin ve mast hücrelerinin aktivasyonuna yol açarak lokal inflamasyona neden olabilir<sup>16</sup>. Kowalski ve ark.<sup>11</sup> yaptıkları bir çalışmada; Aİ olan hastalarda NP ve solunum mukozasındaki inflamatuvar hücrelerde apoptozis mekanizmasının bozulduğunu buna bağlı olarak da, lokal inflamasyon mekanizmalarının farklılaştığını bildirmişlerdir. Apoptozis disfonksiyonunun en fazla eozinofilleri etkilediğini ve Aİ olan NP'de apoptotik hücre sayısının diğer polipli vakalara oranla anlamlı derecede azaldığını saptamışlardır. Matrix metalloproteinazlar (MMP) inflamatuvar süreçlerde rol oynayan, çinko ve kalsiyum bağımlı endopeptidazlardır. MMP-9 eozinofillerin polip dokusu içine göçünde rol almaktadır<sup>17</sup>. Yeni bir çalışmada da, Aİ olan NP hastalarında anlamlı MMP-9 gen polimorfizmi saptanmıştır<sup>18</sup>.

Nedeni ne olursa olsun, Aİ NP'in hem klinik hem de radyolojik olarak daha yaygın olmasına neden olmaktadır<sup>8-12</sup>. Literatürle uyumlu olarak bu çalışmada da, Aİ olan olgularda hem polip evrelerinin hem de BT skorlarının anlamlı olarak daha yüksek olduğunu saptanmıştır. Birçok makalede Aİ rekürrens için risk faktörü olarak kabul edilmektedir ve birçok hastada tekrarlayan revizyon cerrahileri gerekmektedir<sup>19-21</sup>. Bu çalışmada da Aİ'li olgularda, polip nüks ve revizyon oranlarının diğer hastalara göre sık olduğunu saptanmıştır (p<0,05). Astım varlığı da NP ciddiyeti üzerine olumsuz etki yapmaktadır. Ayrıca astım NP'de rekürrens için risk faktörü olarak kabul edilmektedir<sup>8,10,15,19</sup>. Ancak yapılan çalışmaların bazılarında NP olgularının klinik

özellikleri incelenirken, astımlı olgularda Aİ varlığı değerlendirmeye alınmamaktadır<sup>22,23</sup>. Oysa bizim çalışmamızda Aİ olan astımlı NP olgularında hastalık yaygınlığı ve rekürrens oranları Aİ olmayan astımlı NP olgularına göre de anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Ayrıca ST olgularında NP başlangıç yaşı, Aİ olmayan astımlı NP olgularına göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

Çalışmamızdan elde edilen verilere göre; Aİ olan NP olgularında hastalığın klinik tablosu daha ağır seyretmektedir. Ayrıca bulgularımız bu tablonun astım varlığına bağlı olmadığı yönündedir. Dolayısıyla, Aİ olan olguların takip ve tedavisi ayrı bir özellik taşımaktadır. Ancak çalışmanın retrospektif olması sonuçların değerlendirilmesinde kısıtlılıklara neden olduğundan, bulgular prospektif ve daha fazla olgu sayıları içeren çalışmalarla desteklenmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Durham SR, Mackay LS. Diseases of the nose. In: Gibson GJ, Geddes DM, Costabel U, Sterk PJ, Corrin B (eds). Respiratory Medicine, 3rd ed. Saunders, London, 2003; 1035-47.
2. Lee JY, Lee SH, Lee HM, et al. Analysis of gene expression profiles of normal human nasal mucosa and nasal polyp tissues by SAGE. J Allergy Clin Immunol 2006; 118:134-142.
3. Larsen PL, Tos M. Origin of nasal polyps: an endoscopic autopsy study. Laryngoscope. 2004 Apr;114(4):710-9.
4. Erbek SS, Erbek S, Topal O, Cakmak O. The role of allergy in the severity of nasal polyposis. Am J Rhinol 2007; 21:686-690.
5. Drake-Lee AB. Nasal polyps. In: Kerr AG (ed.). Rhinology, Vol. 4. Scott-Brown's Otolaryngology, London, 1997; 1-15.
6. Holmberg K, Karlsson G. Nasal polyps: medical or surgical management. Clin. Exp. Allergy 1996; (Suppl. 3): 23-30.
7. Triglia JM, Nicollas R. Nasal and sinus polyps in children. Laryngoscope 1997; 107: 963-6.
8. European Academy of Allergology and Clinical Immunology. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps. Rhinology Suppl 2007;suppl 20: 1-139.
9. Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma. Eur. Respir. J. 2000; 16: 432-6.
10. Hamad AM, Ammy M, Sutcliffe AM, Knox AJ. Aspirin induced asthma. Clinical aspects, pathogenesis and management. Drugs 2004; 64:2417-2432.
11. Kowalski ML, Grzegorzczak 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; 57:493-500.



12. Ryan MW. Diseases associated with chronic rhinosinusitis: what is the significance? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;16:231-6.
13. Lildholdt T, Rundcrantz H, Bende M, Larsen K. Glucocorticoid treatment for nasal polyps. The use of topical budesonide powder, intramuscular betamethasone, and surgical treatment. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;123:595-600.
14. Lund VJ, Mackay IS. Staging in rhinosinusitis. *Rhinology* 1993;31:183-184.
15. Moneret-Vautrin DA, Hsieh V, Wayoff M, Guyot JL, Mouton C, Maria Y. Nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome a precursor of the triad: nasal polyposis, intrinsic asthma and intolerance to aspirin. *Ann Allergy* 1990;64:513-8.
16. Picado C, Fernandez-Morata JC, Juan M, et al. Cyclooxygenase-2 mRNA is down-expressed in nasal polyps from aspirin sensitive asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:291 – 296.
17. Okada S, Kita H, George TJ, Gleich GJ, Leiferman KM. Migration of eosinophils through basement membrane components in vitro: role of matrix metalloproteinase-9. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997; 17:519-28.
18. Erbek SS, Yurtcu E, Erbek S, Sahin IF. Matrix metalloproteinase-9 promoter gene polymorphism (-1562C>T) in nasal polyposis. *Am J Rhinol Allergy* 2009;23:568-70.
19. Vento SI, Ertama LO, Hytönen ML, Wolf CH, Malmberg CH. Nasal polyposis: clinical course during 20 years. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 85:209-14.
20. Albu S, Tomescu E, Mexca Z, Nistor S, Necula S, Cozlean A. Recurrence rates in endonasal surgery for polyposis. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 2004;58:79-86.
21. Rozsasi A, Polzehl D, Deutschle T, Smith E, Wiesmiller K, Riechelmann H, Keck T. Long-term treatment with aspirin desensitization: a prospective clinical trial comparing 100 and 300 mg aspirin daily. *Allergy* 2008; 63:1228-34.
22. Radenne F, Lamblin C, Vandezande LM, Tillie-Leblond I, Darras J, Tonnel AB, Wallaert B. Quality of life in nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103:79-84.
23. Alobid I, Benitez P, Valero A, Berenguer P, Bernal-Sprekelsen M, Picado C, Mullol J. The impact of atopy, sinus opacification, and nasal patency on quality of life in patients with severe nasal polyposis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 134:609-612.