



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İZMİR TEPECİK SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**NAZAL POLİPOZİSDE NAZAL MUKOZADAKİ Na⁺/K⁺-
ATPaz PROTEİN ALFA 1 İZOFORM
EKSPRESYONUNUN, Na⁺/K⁺-ATPaz AKTİVİTESİNİN
VE TOTAL ATPaz AKTİVİTESİNİN NAZAL POLİP
PATO FİZYOLOJİSİNDEKİ ROLÜ**

Dr. Samira Özkara

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İzmir / 2021



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İZMİR TEPECİK SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**NAZAL POLİPOZİSDE NAZAL MUKOZADAKİ Na^+/K^+ -
ATPaz PROTEİN ALFA 1 İZOFORM
EKSPRESYONUNUN, Na^+/K^+ -ATPaz AKTİVİTESİNİN
VE TOTAL ATPaz AKTİVİTESİNİN NAZAL POLİP
PATO FİZYOLOJİSİNDEKİ ROLÜ**

Dr. Samira Özkara

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Refia Gül Caner Mercan

Prof. Dr. İbrahim Çukurova

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İzmir / 2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince yetişmem ve kendimi geliştirmem açısından engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, her konuda benden yardımlarını esirgemeyen hocam, eğitim sorumlumuz Prof. Dr. İbrahim Çukurova'ya saygı ve şükranlarımı sunarım.

Tez çalışmamda büyük desteği olan, cerrahi ve klinik tecrübelerini benden esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Gül Caner Mercan'a saygı ve şükranlarımı sunarım.

Hekimlik ve cerrahlık sanatının gelişmesinde çok katkılarının olduğunu düşündüğüm kliniğimizin idari sorumlusu Doç. Dr. İlker Burak Arslan'a ve baş asistanlar Op. Dr. Suat Kaptaner, Op. Dr. Gülay Güçlü Aslan, Doç. Dr. Süleyman Emre Karakurt ve Op. Dr. Özlem Yağız Agharayov'a teşekkür ederim.

Klinik, cerrahi bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım hocalarım, kliniğimizin değerleri hekimleri, Op. Dr. Ömer Uğur, Doç. Dr. Murat Gümüşsoy'a teşekkür ederim.

Asistanlık yıllarımda klinik ve cerrahi tecrübelerini benimle paylaşan değerli hekimler Prof. Dr. Tolga Kandoğan, Op. Dr. Anıl Hişmi, Doç. Dr. Engin Başer'e teşekkür ederim.

Asistanlığımın başından beri eğitimime katkı sağlayan İbrahim Bayar'a teşekkür ederim.

Kliniğimizde yıllardır birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, odyometrist ve hemşire arkadaşlarıma, personellerimize teşekkür ederim.

Tez çalışmam boyunca, bana büyük özveri ve sabırla yol gösteren, benden yardımlarını esirgemeyen Biyokimya kliniğinin idari sorumlusu Doç. Dr. Banu İşbilen Başok ve baş asistanı Dr. İnanç Karakoyun'a saygı ve şükranlarımı sunarım.

Hayatımın her aşamasında benden hiçbir desteğini esirgemeyen ve sonsuz sevgisiyle hep yanımda olan, aileme teşekkür ederim.

Hep yanımda olup, beni hep destekleyen eş kidemlim, hayat arkadaşım, canım eşim ve ailem Özkan Özkara'ya bütün kalbim ve tüm varlığımla teşekkür ederim.

Dr. Samira Özkara

İzmir / 2021

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	v
TABLO LİSTESİ	vii
ŞEKİL LİSTESİ	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. NAZAL POLİP	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Tarihçe	3
2.1.3. Epidemiyoloji	4
2.1.4. Etyopatogenez	4
2.1.4.1. Siliyer Diskinezi	4
2.1.4.2. Alerji	5
2.1.4.3. Astım	5
2.1.4.4. Aspirin İntoleransı	5
2.1.4.5. İmmün dengesizlikler	5
2.1.4.6. Genetik Faktörler	6
2.1.4.7. Bernouilli fenomeni	6
2.1.4.8. Enfeksiyon	6
2.1.4.9. Gastroözofagiyal Reflü (GÖR)	6
2.1.4.10. Hamilelik ve Endokrin Faktörler	7
2.1.4.11. Hastaya Ait Lokal Faktörler	7

2.1.4.12. Çevresel Faktörler ve Cinsiyet	7
2.1.5. Histoloji.....	8
2.1.6. Nazal Polipozis Tanı ve Tedavisi	9
2.1.6.1. Anamnez	9
2.1.6.2. Fizik muayene.....	10
2.1.6.3. Radyolojik inceleme	10
2.2.6.4. Tedavi	11
2.1.6.4.1. Medikal Tedavi	11
2.1.6.4.2. Cerrahi tedavi.....	12
3. GEREÇ ve YÖNTEMLER	13
4. BULGULAR	19
4.1. İstatistik Analiz.....	21
5. TARTIŞMA	24
6. SONUÇ.....	30
7. KAYNAKLARI	32
8. ÖZGEÇMİŞ	40
9. EK.....	42

KISALTMALAR

ATPaz	: Adenozin Trifosfataz
BT	: Bilgisayaralı Tomografi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
İCA	: İnternal Karotid Arter
M.Ö.	: Milattan Önce
NP	: Nazal Polip
FESS	: Functional Endoscopic Sinus Surgery
KRS	: Kronik Rinosinüzit
Aİ	: Aspirin İntoleransı
PGE2	: Prostaglandin E2
ASA	: Asetil Salisilik Asit
PCR	: Polymerase Chain Reaction
ELISA	: Enzim Linked Immunabsorbent Assay
LM	: Lund-Mackay
LK	: Lund-Kennedy
İg	: İmmunoglobulin
GÖRH	: Gastroözofagial Reflü Hastalığı
ARDS	: Akut Respiratuar Distres Sendromu
İKS	: İntranazal Kortikosteroidler
GMCSF	: Granülosit-Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör
İL	: İnterlökin
EPOS	: European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps
PPİ	: Proton Pompa İnhibitorleri

ENaC : Epitelyal Na-kanalları
MDA : Malondialdehit
T-SOD : Toplam Süperoksit Dismutaz
TNF-a : Tümör Nekroz Faktörü-A



TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Nazal polip hastalarından elde edilen sonuçlar.....	20
Tablo 2: Kontrol grubu hastalarından elde edilen sonuçlar	21
Tablo 3: İstatistik Analiz.....	22



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Nazal polibin endoskopik görüntüsü 3



ÖZET

Amaç: Amacımız sağlıklı nazal mukoza ile nazal polip gelişmiş hastalıklı nazal mukozadaki hücre membranlarında Na^+/K^+ -ATPaz aktivitesi, Na^+/K^+ -ATPaz $\alpha 1$ protein ekspresyonu ve total ATPaz (Na/K ATPaz, Ca ATPaz, H/K ATPaz) aktivitesinin araştırılması ve olabilecek farkların ortaya konmasıdır.

Gereç ve Yöntemler: 01.11.2020 ve 30.07.2021 tarihleri arasında kronik hastalığı (DM, KKY, HT, tirodit, KBY vb.), medikal tedavi kullanım öyküsü olmayan 18-65 yaş arasında ilk kez nazal polipli kronik rinosinüzit (KRS) tanısı alan 30 hasta çalışma grubuna ve aynı özellikleri taşıyan KRS dışı nedenlerle kliniğimizde rinolojik cerrahi uygulanan 30 hasta kontrol grubuna dahil edildi. Biyokimyasal inceleme sonucu yeterli miktarda çalışılacak doku içermeyen 10 hastanın verisi çalışmadan çıkarıldı. Çalışma ve kontrol grubundan alınan unsinat çıkıntı mukozasındaki Na^+/K^+ -ATPaz aktivitesi, Na^+/K^+ -ATPaz $\alpha 1$ protein ekspresyonu ve total ATPaz aktivitesi biyokimyasal olarak ölçüldü. İki gruptan elde edilen veriler karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışma grubu yaş ortalaması 46.64 (24-64) ve kontrol grubu yaş ortalaması 34.52 (19-53) idi.

Na^+/K^+ -ATPaz aktivite, Na^+/K^+ -ATPaz $\alpha 1$ protein ekspresyon, ve total ATPaz aktivite ortalamaları sırasıyla çalışma grubunda 19.284 ± 4.851 U/mg protein, 1.038 ± 1.017 ng/mg protein ve 8.436 ± 2.190 U/mg protein, kontrol grubunda 24.824 ± 9.864 U/mg protein, 1.732 ± 2.654 U/mg protein, 10.274 ± 3.395 U/mg protein olarak saptandı.

Na^+/K^+ -ATPaz aktivitesi çalışma grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktü. Na^+/K^+ -ATPaz $\alpha 1$ protein ekspresyonu ve total ATPaz aktivitesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Sonuç: Na⁺/K⁺-ATPaz aktivitesi çalışma grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktü.

Na⁺/K⁺-ATPaz α1 protein ekspresyonu ve total ATPaz aktivitesi açısından ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Bu bulgular nazal polipli KRS hastalarında Na⁺/K⁺-ATPaz bozukluğunun polip ve ödem oluşumunda rolü olabileceğini göstermektedir. Daha büyük veri gruplarıyla çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Nazal polip, Na⁺/K⁺-ATPaz aktivitesi, Na⁺/K⁺-ATPaz α1 protein ekspresyonu, total ATPaz, Ca²⁺ ATPaz, H⁺/K⁺ ATPaz

ABSTRACT

Objective: Our aim is to investigate the Na⁺/K⁺-ATPase activity, Na⁺/K⁺-ATPase α 1 protein expression and total ATPase (Na/K ATPase, Ca ATPase, H/K ATPase) activity in the cell membranes of the healthy nasal mucosa and the diseased nasal mucosa with nasal polyps and to reveal possible differences.

Material and Method: Between 01.11.2020 and 30.07.2021, 30 patients between 18-65 of age, who were diagnosed with chronic rhinosinusitis (CRS) with nasal polyps for the first time without a chronic disease (DM, CHF, HT, thyroiditis, CRF, etc.), without a history of medical treatment were included in the study group and 30 patients with the same features who underwent rhinological surgery in our clinic for reasons other than chronic sinusitis were included in the control group. The data of 10 patients not adequate to be studied as a result of biochemical examination were excluded from the study. Na⁺/K⁺-ATPase activity, Na⁺/K⁺-ATPase α 1 protein expression and total ATPase activity were biochemically measured in uncinate tissue from the study and control groups. Data from the two groups were compared.

Results: The mean age of the study group was 46.64 (24-64), and the mean age of the control group was 34.52 (19-53). The averages of Na⁺/K⁺-ATPase activity, Na⁺/K⁺-ATPase α 1 protein expression, and total ATPase activity were determined as 19.284 \pm 4.851 U/mg protein, 1.038 \pm 1.017 ng/mg protein, 8.436 \pm 2.190 U/mg protein, 24.824 \pm 9.864 U/mg protein, 1.732 \pm 2.654 U/mg protein, 10.274 \pm 3.395 U/mg protein in the study and control groups, respectively.

Na⁺/K⁺-ATPase activity was statistically significantly lower in the study group compared to the control group. No statistically significant difference was found in terms of Na⁺/K⁺-ATPase α 1 protein expression and total ATPase activity.

Conclusion: Na⁺/K⁺-ATPase activity was statistically significantly lower in the study group compared to the control group.

No statistically significant difference was found in terms of Na⁺/K⁺-ATPase α 1 protein expression and total ATPase activity.

These findings show that Na⁺/K⁺-ATPase disorder may have a role in the formation of polyps and edema in CRS patients with nasal polyps. Larger data group is needed for further studies.

Key Words: Nasal polyp, Na⁺/K⁺-ATPase activity, Na⁺/K⁺-ATPase α 1 protein expression, total ATPase, Ca²⁺ ATPase, H⁺/K⁺ ATPase



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Nazal polip burun boşluğunda en sık görülen kitledir ve gerçek bir tümör olmayıp nazal kavite içerisine doğru gelişen benign mukoza protrüzyonu olduğu kabul edilmektedir (1,3). Nazal polip toplumda yaklaşık olarak %1-4 sıklığında görülür (4). Hastalar kronik burun tıkanıklığı ve tedaviye dirençli burun akıntısı yakınması ile başvurmaktadır. Burundaki tıkanıklık koku ve tad duyusunun azalmasına ve sık tekrarlayan sinüzite neden olabilmektedir. Nazal polipler tedavi edilmediklerinde nazal boşluklarda genişlemeye, basıya bağlı anatomik deformasyonlara ve komplikasyonlara neden olmaktadır. Burun muayenesinde nazal kaviteyi kısmen veya tamamen dolduran polip dokuları ve ödemli mukoza gözlenir. Nazal polipozis etiyolojisinde başta alerji olmak üzere birçok etmen öne sürülmüş olmakla birlikte bu etmenler her hasta için geçerli değildir ve bir grup hastada nazal polip oluşumuna neden olan etmenler başka bir hastada sadece burun mukozasında ödeme neden olmaktadır.

Güncel literatüre göre yapılan sınırlı çalışmalarda kronik rinosinüzitli nazal polipozis hastalarından alınan numunelerde kistik dilate anormal bezlerin glandüler epitel hücreleri, kontrol denekler olan hastalardan alınan normal bezlerdekine kıyasla Na^+/K^+ -ATPaz daha zayıf ekspresyon göstermiş, bu da glandüler epitel hücrelerinde Na^+/K^+ -ATPazın bozukluğu nedeniyle kistik olarak dilate anormal bezlerin oluşabileceğini düşündürüyor (1). Fakat bununla ilgili literatürde yeteri sayıda araştırma bulunmamaktadır. Bu nedenle nazal polipozis gelişen hastalarda mukozal ödemin protrüzyon oluşturacak kadar ilerlemesinin etyolojisinde mukozada ozmotik dengenin sağlanması, iyonik homeostazın düzenlenmesi, hücre hacmi ve membran potansiyelinin korunmasında yaşamsal rol oynayan Na^+/K^+ -ATPaz pompasının aktivitesinde veya total ATPaz aktivitesinde farklılıklar olabileceğini düşünerek bu tez çalışmasını planladık.

Amacımız sağlıklı nazal mukoza ile nazal polip gelişmiş hastalıklı nazal mukozadaki hücre membranlarında Na^+/K^+ -ATPaz aktivitesi, Na^+/K^+ -ATPaz $\alpha 1$ protein ekspresyonu ve total ATPaz (Na/K ATPaz, Ca ATPaz, H/K ATPaz) aktivitesinin araştırılması ve olabilecek farkların ortaya konmasıdır.

Bu çalışmaya hasta ve kontrol grupları için 18-65 yaş arası herhangi bir bilinen hastalığı olmayan, düzenli ilaç kullanımını olmayan 60 hasta dahil edildi. Biyokimyasal inceleme sonucu yeterli miktarda çalışılacak doku içermeyen 10 hastanın verisi çalışmadan çıkarıldı. Çıkarılan hastalar yerine kovid 19 pandemi sürecinden dolayı ameliyat kısıtlılığı, pandemi sürecinde operasyonu kabul eden hasta sayısının azlığı nedeni ile yeni hasta eklenemedi ve 50 hasta ile çalışmaya devam edildi. Birinci grupta 25 nazal polipozis tanılı hastanın unsinat mukozasından elde edilen mukozal hücre membranında Na^+/K^+ -ATPaz aktivitesi, Na^+/K^+ -ATPaz $\alpha 1$ protein ekspresyonu ve total ATPaz aktivitesinin incelenmesi yapıldı. Kontrol grubunda ise nazal polibi olmayan ve semptomatik aksesuar ostium nedeni ile maksiller antrostomi yapılacak 25 hastadan elde edilen sağlıklı unsinat mukozasının hücre membranındaki Na^+/K^+ -ATPaz aktivitesi, Na^+/K^+ -ATPaz $\alpha 1$ protein ekspresyonu ve total ATPaz aktivitesi incelenerek, iki gruptan elde edilen veriler karşılaştırıldı.

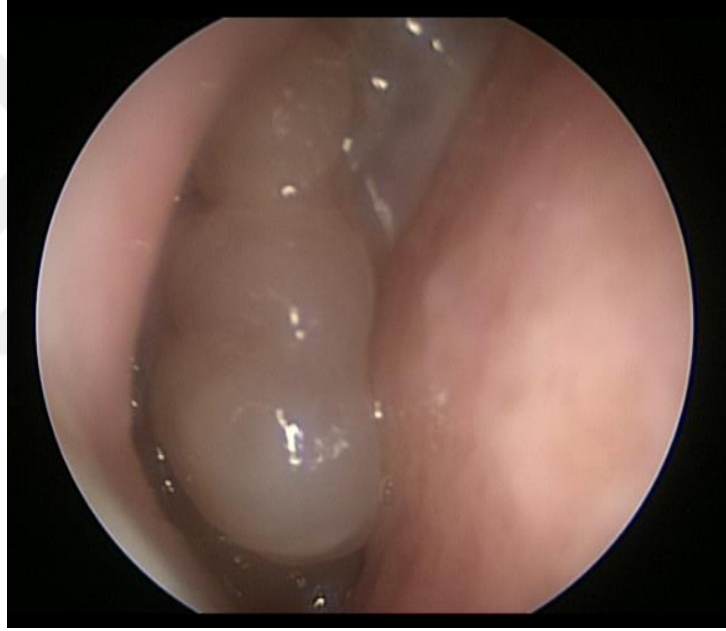
Bu çalışmanın sonuçları ile nazal polip patofizyolojisine açıklık getirilmesi ve dolayısıyla yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine katkı sağlanması amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 NAZAL POLİP

2.1.1. Tanım

Nazal polip (NP), nazal kavite içerisine doğru gelişen benign mukozal lezyonlardır. Pedinküllü düzgün yüzeyle jelatinöz yapıya sahiptir (3,12) (Şekil 1). Nazal polipler popülasyonun yaklaşık %1-4'ünde görülür (4). Polip kelimesi köken olarak Yunanca “polypous” yani “çok ayaklı” (polo = çok, opus = ayak) kelimesinden gelir (2).



Şekil 1: Nazal polibin endoskopik görüntüsü

2.1.2 Tarihçe

NP'e ait ilk bilgiler yaklaşık 4000 yıl öncesi, Mısır dönemine kadar uzanmaktadır. Tarihi bilgilere göre NP'in tedavisi için yaklaşık 3000 yıl önce Hindistan'da polipektomi küretleri üretilmiştir. Nazal polibin histolojik olarak tanımı ilk defa Billroth tarafından yapılmıştır. 19. yüzyıla kadar da tümöral bir lezyon olarak kabul edildiği bilinmektedir. NP'nin inflamatuvar yapısı olduğu ilk defa 1882'de Zuckerkandl tarafından ileri sürülmüştür (2).

2.1.3 Epidemiyoloji

Genel popülasyonda NP prevalansı yaklaşık %4 olarak kabul edilmektedir (6). Kadavra çalışmalarında ise bu prevalans %40'a kadar yükselmektedir (8). Erkekleri kadınlara göre 2-3:1 oranında daha sık etkileyen ve sıklıkla orta yaşlarda ortaya çıkan bir hastalıktır. Bununla birlikte, kadınların ciddi hastalığa sahip olma olasılığı daha yüksektir. Görünüşü çocuklarda enderdir ve ortaya çıktığında mukosilyer aktivite bozukluğu ve immün yetmezlik hastalıkları ekarte edilmelidir (5,7). Nazal polip hastalarının üçte birinde astım varken, polipler astımlıların sadece %7'sinde bulunur. (9) Nazal polipozis görülme sıklığının astmatik hastalarda %7, allerjik fungal sinüzitlilerde %80, kistik fibrozislilerde %18, Kartagener sendromlularda ise %27 olduğu saptanmıştır (10,11).

2.1.4 Etyopatogenez

Nazal poliplerin etyolojisi multifaktöriyeldir. Sıklıkla bildirilen nazal polip sebepleri enfeksiyon, alerji, immünolojik faktörler, metabolik ve herediter hastalıklar, otonomik disfonksiyon olarak sayılabilir (2). Nazal polip oluşumunda anahtar bölge olarak kabul edilen ostiomeatal komplekste çeşitli nedenlerle meydana gelen darlık, orta meatusta sekresyonların stazına neden olmaktadır (13,14,15).

2.1.4.1 Siliyer Diskinezi

Ekzojen etkenlerle ve/veya kalıtsal olarak siliyer klirensin bozulmasının nazal polipli KRS gelişiminde önemli rolü olabileceği düşünülmektedir. Ekzojen faktörler arasında hava neminde azalma, sigara dumanı, sülfür dioksit, hipoksi, hipertonic ya da hipotonik sıvıların mukoza ile teması yer alırken, kalıtsal faktörler arasında ise kistik fibrozis, Kartagener sendromu ve diğer siliyer diskineziler sorumlu tutulmaktadır (16,22,23).

2.1.4.2 Alerji

KRS hastalarında normal popülasyona göre daha fazla eozinofili varlığı; astım ile ilişki; yüksek IgE seviyeleri, mast hücre degranülasyonu ve yüksek tekrarlama oranı çok sayıda çalışmada gösterilmiştir (6,16,17,18). Ama alerji ve alerjik rinit varlığının nazal polipli kronik sinüzitin seyrini etkilemediğini ileri süren çalışmalar da vardır (19,20).

2.1.4.3 Astım

Avrupa'da astım ile kronik rinosinüzit arasındaki ilişkiyi araştıran 12 ülkede 19 merkezde yaşayan 18-75 yaşları arasında 52.000'den fazla yetişkinin katıldığı geniş çaplı bir çalışmada tüm merkezlerde, her yaşta astım ile KRS arasında güçlü bir ilişki olduğu gözlenmiştir (16,18,24). Bununla birlikte radyolojik çalışmalarda, astım hastalarında sinonazal mukozal patolojik bulguların da sık görüldüğü bildirilmiştir (16,25,26).

2.1.4.4 Aspirin İntoleransı

Astım ve Aspirin intoleransı (Aİ) sıklıkla birliktelik göstermektedir. Aspirin intoleransı olan nazal polipozis olgularında hastalık kliniği daha ağır seyretmektedir (27). Aİ, IgE'den bağımsız bir allerjik reaksiyondur. Altta yatan başlıca neden anormal araşidonik asit metabolizmasıdır. Bu durum nazal ve bronşial hipersensitivite reaksiyonlarını tetikler (28). Samter triadının (astım, asetil salisilik asit-ASA- intoleransı ve nazal polipozisin birlikte görülme durumu) prevalansı 40 yaş üstü popülasyonda artmaktadır (16,17,29).

2.1.4.5 İmmün dengesizlikler

Meta-analiz, tekrarlayan KRS'li hastaların %13'ünde ve tedavisi zor KRS'li hastaların %23'ünde havuzlanmış IgG, IgA ve IgM eksikliklerinin prevalansını ortaya koymuştur (30).

2.1.4.6 Genetik Faktörler

Nazal polipozisli hastalarda HLA (Human leukocyte antigen)-A1/B8 doku antijeni normal popülasyondan daha yüksek bulunmuştur (2). Rekürren nazal poliplerde PCR (polymerase chain reaction) ile yapılan bir çalışmada 8. kromozomun uzun kolunda değişiklik olduğu tespit edilmiştir (31). 7 HLA-DRA, HLSC, BICD2, VSIR ve SLC5A1 genlerinin nazal polipli KRS ile ilişkili oldukları ve hastalığın gelişiminde önemli rolü oldukları düşünülmektedir (32). Nazal polipozisli hastaların birinci derece yakınlarında bu hastalığa genel popülasyona göre daha sık rastlandığını ileri süren çalışmalar mevcuttur (33).

2.1.4.7 Bernouilli fenomeni

Polipler genellikle ostiomeatal kompleks çevresinden ve etmoidden kaynaklanır. Bu teori havanın dar bir bölgeden geçtikten sonra, bu bölgenin arkasındaki düşük basıncın, mukozayı o tarafa doğru emerek çekmesi prensibine dayanmaktadır (34,35).

2.1.4.8 Enfeksiyon

Nazal polipli hastalarda, burun ve paranasal sinüslerin kronik enfeksiyonuna sık rastlanmaktadır. β -Hemolytic streptococci, Staphylococcus aureus, Streptococcus pnömonia ve Haemophilus influenzae sık görülen patojenlerdir (36). Son zamanlar alerjik fungal sinüzitlerle nazal polipozis arasında bir ilişki olduğu düşünülmektedir (37).

2.1.4.9 Gastroözofagiyal Reflü (GÖR)

Gastroözofagiyal reflü hastalığında (GÖRH) mide asidi orofarenks, burun ve sinüslere doğru da akarak rinosinüzit dahil üst solunum yolu semptomlarına neden olabilir (38,39,40).

KRS'li hastalardan alınan sinüs lavajlarında pepsin varlığının gösterildiği çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalar, pepsinin nazal epitel hücreleri mitokondrisi üzerindeki zararlı etkisini in vitro olarak ortaya koymaktadır (41).

Nazal polipli kronik sinüzit hastaların polipoid dokularında yoğun Helicobacter Pylori kolonizasyonunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (42).

2.1.4.10 Hamilelik ve Endokrin Faktörler

Enfeksiyöz sinüzit gebelikte artmış gibi görünmektedir ve bildirildiğine göre gebeliklerin %1.5'i kadar komplikedir, hamile olmayan bir popülasyonda gözlenen sıklığa göre altı kat artış vardır (43,44).

Ayrıca tiroid disfonksiyonun da KRS ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Hipotiroidinin nazal mukozada ödeme ve hipertrofiye yol açtığını ortaya koyan çalışmalar güncel literatürde mevcuttur (45,46).

2.1.4.11 Hastaya Ait Lokal Faktörler

Osteomeatal kompleksin daralmasına katkıda bulunan septal deviasyonlar, konka bülloza ve infraorbital etmoid hücreler mukozal hastalık ile ilişkili bulunmuştur (50).

2.1.4.12 Çevresel Faktörler ve Cinsiyet

Çevresel risk faktörleri arasında aktif ve pasif sigara içiciliği, toz ve kimyasal maruziyet, düşük sosyoekonomik yaşam standartları yer almaktadır (16,57). NP'siz KRS hastalarının yaklaşık %50'sini kadınlar oluşturduğu fakat NP'li KRS hastalarının 1/3 nü oluşturduğu raporlanmıştır. İlginç bir şekilde, NP'li KRS'si olan kadınların astım komorbiditesine sahip olma olasılığı daha yüksekti bulunmuştur. Bununla birlikte kadın hastaların revizyon ameliyatları geçirme olasılıkları anlamlı olarak daha yüksektir (56).

2.1.5 Histoloji

İnsan solunum yolu epiteli, solunum yolunu nazal mukozadan bronşiyollere kadar kaplayan siliyer yalancı çok katlı kolumnar epitelden oluşur. Nazal polip dokusu yalancı çok katlı (psödostratifiye), silyalı epitel ile çevrelenmiş olup, stromada ödem, subepitelyal bölgede eozinofilik inflamasyon, sekretuar hiperplazi ve epitelyal hücre proliferasyonu ile normal nazal mukozadan ayrılır (6). Epitel içinde goblet hücre sayısı artmıştır, ancak goblet hücrelerinin polip içindeki ve polipler arasındaki sayısı çok değişkendir (9,10).

Sinonazal polipler, dört farklı histolojik paternde ortaya çıkarlar. En yaygın tip, nazal poliplerin %85-90'ını oluşturan ödemli, eozinofilik yani genelde "alerjik" olarak adlandırılan nazal poliptir (47).

Kronik sinüzit, astım, alerjik rinit ve nazal polipozisteki inflamatuvar reaksiyonda, T lenfositler ve humoral faktörler rol oynamaktadır (42).

Kronik enfeksiyon ve alerji, nazal poliplerin iki ana etiyolojik faktörü olarak kabul edilir. Nedeni ne olursa olsun, nazal polip oluşumunun ilk aşamasında ortaya çıkan artmış eksüdasyon lamina propriada ödem ve nazal mukozanın şişmesine neden olur. (48)

KRS iki alt tipe ayrılabilir: nazal polipli KRS ve nazal polipsiz KRS. NP'li KRS'deki ödemin etiyolojisi ve patofizyolojik mekanizması belirsizliğini koruyor. Bildiğimiz gibi hücre içi sodyum (Na^+) ve potasyum (K^+) iyonlarının homeostazı, çeşitli hücrelerde ozmotik dengenin ve hücre hacminin sürdürülmesinde gereklidir. Bu dengede önemli bir enzim olan Na^+/K^+ -ATPazın bozulması, Na^+/K^+ homeostatik dengesizliğini indükleyebilir, bu da istirahat membran potansiyelinin depolarizasyonuna, ozmotik dengesizliğe ve hücre ödeme neden olabilir. Yapılan çalışmalar, Na^+/K^+ -ATPazın bozulmasının, akut respiratuvar distres sendromunda (ARDS) pulmoner ödem ve inflamasyona katkıda bulunduğunu göstermektedir (51,52). Bununla birlikte, KRS'de işlevinin değişip değişmediği ile ilgili yeterli çalışma yapılmamıştır.

Bilindiği üzere P tipi ATPazlar ATP kullanarak aktif transportu gerçekleştirmektedir. Bu grupta Na^+/K^+ -ATPaz, Ca^{++} -ATPaz, H^+/K^+ -ATP az pompaları bulunmaktadır. Na^+/K^+ -ATPaz pompası hücre içi ve dışı arasındaki

ozmotik dengenin sağlanması, iyonik hemostazın düzenlenmesi, hücre hacmi ve membran potansiyelinin korunmasında hayati bir rol oynamaktadır. NKA hücre içine iki K^+ taşıırken, dışına da üç Na^+ taşır. Bu iyon dengesinin bozulması hücrede ödeme neden olmaktadır. NKA pompasının alfa (α), beta (β) ve gama (γ) alt birimleri vardır. α ve β alt birimleri vücuttaki tüm dokularda bulunur ve NKA aktivitesi için önemlidir. γ -alt birimi ise belirli dokulara sınırlıdır. α alt birimi taşıyıcının katalitik işlevini yerine getirirken, diğer alt birimler (β ve γ) α alt ünitesinin düzenleyici işlevinden sorumludur. α 1 alt ünitesinin α 1, α 2, α 3 ve α 4 ve β alt ünitesinin β 1, β 2 ve β 3 izoformları var. α 1 ve β 1 tüm epitel hücrelerinde bulunur. Ca^{++} ATPaz pompası hücre zarında ve sarkoplazmik retikulumun zarında bulunur ve ATP hidrolizi ile 2 Ca^{++} iyonunu sitozolden uzaklaştırır. Ayrıca Ca^{++} iyonları oksidasyon metabolizmaları için de aktivatör görevi yaparlar. H^+/K^+ ATPaz esas olarak mide parietal hücre membranlarında bulunmaktadır fakat yeni çalışmalarda üst solunum yolu hücre membranlarında da varlığı gösterilmiştir. Hücre içi pH dengesini korumakta ve aynı zamanda lizozom ve endozom gibi organellerde yüksek H^+ konsantrasyonunu sağlamaktadır. Nazal polip hastalarının burun mukozasında normal burun mukozasına göre Na^+/K^+ -ATPaz pompasının sayısı veya aktivitesinin bozuk olabilir ve bu da polipoid ödematöz dokuların oluşumuna katkı sağlayabilir.

2.1.6 Nazal Polipozis Tanı Ve Tedavisi

2.1.6.1. Anamnez

Nazal polipli hastalar kronik burun tıkanıklığı ve tedaviye dirençli burun akıntısı yakınması ile başvurmaktadır. Hastalarda burun tıkanıklığı ile birlikte baş ağrısı, anozmi, hiponazal konuşma, tat ve koku almada bozukluk, horlama, rinore, geniz akıntısı şikayetleri de bulunabilir. Hastadan hastaya değişen şiddette öksürük, boğaz ağrısı, disfoni, nazal obstrüksiyona bağlı ağız açık uyuma, horlama, tanıklı apne ve genel halsizlik de görülebilir (53).

Nazal poliplerin klinik sınıflandırılması için sıklıkla Stammberger sınıflandırılması kullanılır (54):

- Antrokoanal polip
- Koanal veya izole büyük polipler

- Kronik sinüzitle birlikte görülen eozinofil hakimiyeti olmayan polipler
- Kronik sinüzitle birlikte görülen eozinofil hakimiyeti olan polipler
- Spesifik hastalıklarla birlikte görülen polipler (Kistik fibrozis, noninvaziv alerjik fungal sinüzitler, malignite)

2.1.6.2 Fizik muayene

Nazal polipli KRS'te anterior rinoskopi ve endoskopik muayene ile nazal mukozanın görünümü, konka hipertrofisi, nazal septum deviasyonu, poliplerin yaygınlığı, anomaliler ve varyasyonların varlığı, değerlendirilir.

Nazal polip için endoskopik değerlendirmede Lund-Kennedy (LK) evreleme sistemi kullanılır. Bu evreleme sisteminde, burnun endoskopik görünümünde polip varlığı (0=yok, 1=orta meatus ile sınırlı, 2=orta meatus ötesinde), akıntı (0=yok, 1=açık ve ince, 2=kalın ve pürülan) ve ödem, yara izi veya yapışıklıklar ve kabuklanma (her biri için: 0=yok, 1=hafif, 2=şiddetli) değerlendirilir (55).

2.1.6.3 Radyolojik inceleme

Paranasal sinüs bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemelerinde KRS evrelemesi için genellikle Lund-Mackay (LM) skorum sistemi kullanılmıştır (53):

Evre 0 : Polip yok

Evre 1 : Orta konkanın altında, endoskop kullanınca görülebilen polip

Evre 2 : Orta konkanın altına protrude olan, endoskop kullanmadan da görülebilen polip

Evre 3 : Masif polipozis

2.1.6.4 Tedavi

2.1.6.4.1 Medikal Tedavi

Kortikosteroid tedavisi: İntranazal steroid tedavisi: Hafif ve orta seyirli vakalarda polipleri küçülttüğü ve ilgili nazal semptomları düzelttiği için intranazal kortikosteroidler (İKS) uzun süreli tedavi olarak kullanılabilir (53).

Sistemik steroid tedavisi: Sistemik steroidlerin koku duyusunun düzelmesinde, polip dokusunu küçültmede, alerjik semptomların giderilmesinde, sinüzit semptomlarının giderilmesindeki etkisi daha belirgindir (58,59).

Genel olarak önerilen tedavi planı, 4-6 hafta topikal kortikosteroid tedavisi uygulanması ve eğer yanıt yoksa, 7-10 günlük sistemik steroid tedavisine başlanmasıdır. Eğer yine yanıt alınamazsa cerrahi uygulanmalıdır (3,60).

Antibiyoterapi: Japonyada yapılan bir çalışmada makrolid tedavisinin özellikle nötrofil bağlantılı KRS'nin tedavisinde etkili olduğu ve aşırı mukus salgısını baskılamakta yararlı olduğu, fakat serum ve doku eozinofilisi ile karakterize eozinofil baskın KRS, masif polipozis tedavisinde ise etkili olmadığı görülmüştür (61). Makrolidlerin NP'de fibroblast proliferasyonunu inhibe ederek poliplerin büyümesini engellediği, nazal sekresyonda nötrofil ve IL-8 seviyesinin azaldığı belirtilmektedir. Maksimal etki elde edilmesi için gereken sürenin ise en az 12 hafta olduğu belirtilmektedir (63,64).

Antilökotrienler: Zafirlukast, montelukast, gibi selektif reseptör antagonistleri lökotrienlerin salınımı engelleyerek bu etkileri önlemekte ve NP'li hastalarda poliplerde küçülm, steroid gereksiniminde azalma ve genel şikayetlerde düzelme sağlamaktadırlar (65).

Antifungal tedavi: Nazal polip tedavisinde son yayınlanan bilgilere esasen antifungal tedavinin rutin uygulanmaması kabul edilmiştir (66).

Anti-IL (İnterlökin)-5 antikorları: Mepolizumab, Reslizumab ile yapılan çalışmalarda bu ajanların nazal polip tedavisi uygulanan bazı hastalarda etkili olabileceği gösterilmiştir (16,67).

İL-4 ve İL-13 monoklonal antikoru: Yapılan bazı çalışmalarda Dupilumab'ın nazal poliplerin regresyonu ve semptomların şiddetinin azalması ile ilişkili olduğu görülmüştür (68,69).

Anti-İg E antikoru: Omalizumab nazal sekresyon ve kanda IgE seviyesini düşürür. Fakat nazal polipozis tedavisinde rutin kullanımı yoktur. Bu konuda yeteri kadar çalışma yapılmamıştır (67).

Antihistaminik tedavi: Antihistaminik tedavi nazal polipozisli hastaların eşlik eden alerjik nazal semptomları mevcutsa kullanılabilir fakat rutin uygulamada yeri yoktur (16).

EPOS 2020 (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020) önerilerine göre nazal polipoziste uygulanan medikal tedavi 4 hafta nazal steroid, nazal irrigasyon ve/veya düşük doz sistemik steroid şeklindedir.

2.1.6.4.2 Cerrahi tedavi

Cerrahi tedavi maksimal medikal tedaviye cevap vermeyen hastalarda uygulanır. Günümüzde cerrahi tedavide fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi (FESC) uygulanmaktadır. Cerrahi tedavinin kapsamı ve başarısı hastalığın yaygınlığı ve altta yatan hastalıklara göre değişebilir. Yapılan çalışmalarda medikal ve cerrahi tedavilerin etkinliği eşit bulunmuş olsa da cerrahi tedavi çoğunlukla medikal tedaviden fayda görmemiş hastalara uygulanır.

3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

3.1. Çalışmanın planlanması ve organizasyonu

Çalışmamız için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi girişimsel etik kurulundan onay alınmış (Karar No: 01, Tarih: 01.11.2019), Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonun tarafından da kabul edilerek (Proje No: 2020/111, Tarih: 12.10.2020) maddi destek sağlanmıştır. 01.11.2020 ve 30.07.2021 tarihleri arasında kronik hastalığı (DM, KKY, HT, tirodit, KBY vb.), medikal tedavi kullanım öyküsü olmayan 18-65 yaş arasında ilk kez nazal polipli KRS tanısı alan 30 hasta çalışma grubuna ve aynı özellikleri taşıyan kronik sinüzit dışı nedenlerle kliniğimizde rinolojik cerrahi uygulanan 30 hasta kontrol grubuna dahil edildi. Biyokimyasal inceleme sonucu yeterli miktarda çalışılacak doku içermeyen 10 hastanın verisi çalışmadan çıkarıldı. Çıkarılan hastalar yerine kovid 19 pandemi sürecinden dolayı ameliyat kısıtlılığı, pandemi sürecinde operasyonu kabul eden hasta sayısının azlığı nedeni ile yeni hasta eklenemedi ve 50 hasta ile çalışmaya devam edildi.

Dahil edilme kriterleri:

- 18-65 yaş arası
- Bilateral NP tanısı alan

Dışlama kriterleri:

- Daha önce geçirilmiş sinüs cerrahisi öyküsü,
- Herhangi bir medikal tedavi alan hastalar (proton pompa inhibitörleri, kortikosteroidler, kardiyak glikozidler, tirod tedavisi...),
- Alerjisi olan,
- Kistik Fibrozis, silier diskinezi sendromları ve immun yetmezliği olan hastalar,
- Astım ve aspirin intoleransı,
- Fungal sinüzit,

➤ Tek taraflı NP (antrakoanal polip)

Operasyon öncesi tüm hastalar bilgilendirilerek, gönüllü olur formu imzalatıldı. İki gün arayla alınan, iki kovid PCR negatif testi olan hastalar operasyona alındı. Kadın hastalar menstrüasyon döneminde operasyona alınmadı.

Operasyon sırasında hem nazal polip, hem de kontrol grubunun unsinat mukozası lokal anestezi uygulanmadan alındı. Alınan unsinat mukoza dokusu, soğuk fosfat tamponlu salin (PBS) içinde yıkandıktan sonra, steril gazlı bezlerle kurutularak sonraki analizlere kadar -80 °C'de saklanılmak üzere Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya laboratuvarına götürüldü.

Biyokimyasal analiz yapan ekip, dokuları kör olarak çalışmaya aldı. Alınan her bir unsinat dokusu 10 günü geçirilmeden Plazma Membran Protein Ekstraksiyon Kiti'nin talimatları izlenerek homojenize edildi.

Minute™ Plasma Membrane Protein Isolation and Cell Fractionation Kit (Catalog number: SM-OO5) talimatları izlendi:

1. Doku örnekleri için bir parça taze doku (10-30 mg) veya donmuş doku (20-30 mg) bir dolgu kartuşuna konuldu ve üzerine 200 µl tampon A eklenerek 1 dakika boyunca doku öğütüldü. Aynı filtre kartuşuna 300 µl tampon A eklendi, pipetle karıştırılarak, tüp buz üzerinde kapağı açık olarak 5 dakika inkübe edildi.
2. Kartuşun kapağı kapatılarak 14000 rpm'de 3 dakika boyunca santrifüj edildi.
3. Filtre atıldı ve 10 saniye boyunca kuvvetli bir şekilde pelet yeniden süspanse edildi. Toplam hücresel bileşenler dört fraksiyona ayrıldı: çekirdekler, sitozol, organeller ve plazma zarı.
4. Süspansiyon 3000 rpm'de 2 dakika santrifüj edildi (pelet bozulmamış çekirdekler içeriyordu). Süpernatant yeni bir 1.5 ml mikrosantrifüj tüpüne aktarıldı ve 4 °C'de 30 dakika 14000 rpm'de santrifüjlendi. Süpernatant çıkarıldı (bu sitozol fraksiyonudur) ve peleti saklandı (organeller ve plazma membranları dahil toplam membran protein fraksiyonu).

5. Adım 4'deki toplam membran protein fraksiyonunu 200 µl tampon B'de tekrar tekrar yukarı ve aşağı pipetleme veya vorteksleme yoluyla yeniden süspanse edinildi ve 4 °C'de 10 dakika boyunca 10.000 rpm'de santrifüjlendi. Pelet organel membran ptoteinleri içeriyordu.
6. Süpernatant dikkatli bir şekilde yeni 2.0 ml'lik bir mikrosantrifüj tüpüne aktarıldı ve tüpü birkaç kez ters çevirerek 1.6 ml soğuk PBS karışımı eklendi. 14000 rpm'de 30 dakika santrifüjlendikten sonra süpernatant atılarak pelet saklandı (izole plazma zarı proteinleri).

İzole edilen plazma membran proteinleri 200 µL deterjan içeren tamponda (Non-denatured protein solubilisation reagent) çözülerek -80 °C'de saklandı.

Sonra her bir plazma membranında ELISA yöntemiyle Na⁺/K⁺ ATPaz α1 protein düzeyi ölçüldü. Yine her bir plazma membranında kolorimetrik yöntem ile hem total ATPaz aktivitesi, hem de Na⁺/K⁺ ATPaz aktivitesi ölçüldü.

Enzyme-Linked İmmunosorbent Assay Kit for ATPase, Na⁺/K⁺ Transporting Alpha 1 Polypeptide (ATF1a1) talimatları izlendi:

Numunelerin her biri analiz öncesi 2 kat dilüe edilmiştir.

1. Seyreltilmiş standart, kör ve numune için kuyucuklar belirlendi. Standart için 7 kuyucuk, kör için 1 kuyucuk hazırlandı. Uygun kuyucuklara standart, kör ve numunelerin her bir dilüsyonunun 100 µl'si eklendi. Kuyucuklar plaka kapatıcı ile kapatılarak 37°C'de 1 saat inkübe edildi.
2. Her kuyucuğun içerisi aspire edildi.
3. Her kuyucuğa 100µl Detection Reagent A çalışma solüsyonu eklendi ve plaka kapatıcı ile kapatılarak 37°C'de 1 saat inkübe edildi.
4. Çözelti aspire edildi ve 350 µl yıkama solüsyonu ile otomatik yıkayıcı kullanarak her bir kuyucuk yıkandı. Toplamda plaka 3 kez yıkandı. Son yıkamadan sonra, kalan yıkama tamponunu aspire edilerek veya boşaltılarak çıkarıldı. Plaka emici kağıda yaslanarak tüm kuyucuklardaki kalan sıvı tamamen boşaltıldı.
5. Her kuyucuğa 100 µl Detection Reagent B çalışma solüsyonu eklendi, kuyucuklar plaka kapatıcı ile kapatılarak 37°C'de 30 dakika inkübe edildi.

6. 4. adımda gerçekleştirildiği gibi aspirasyon/yıkama işlemi toplam 5 kez tekrarlandı.
7. Her kuyucuğa 90 µl Substrate Solution eklendi. Yeni bir plaka kapatıcı ile örtüldü ve 37°C'de 10-20 dakika inkübe edildi. Işıktan korundu. Substrat solüsyonunun eklenmesiyle sıvı maviye döndü.
8. Her kuyucuğa 50µl Stop Solution eklendi. Plakanın kenarına vurarak sıvı karıştırıldı. Solüsyonun eklenmesiyle sıvı sarıya döndü.
9. Ardından hemen, mikroplaka okuyucuyu çalıştırılarak 450 nm'de ölçüm yapıldı.
10. Milligram protein başına konsantrasyonlar hesaplandı.

Na⁺/K⁺-ATPase Activity Assay Kit (Tissue and Cells) Catalog No: MBS2540486 talimatları:

Numunelerin her biri analiz öncesi 5 kat dilüe edilmiştir.

İşlem aşamaları:

1. Enzimatik reaksiyon

	Kontrol tüp	Na ⁺ /K ⁺ -ATPaz örnek tüpü
Çift kat distile edilmiş su (mL)	0.16	0.12
Örnek (mL)		0.1
Reaktif 8(mL)		0.04
Substrat (mL)	0.42	0.42
Tamamen karıştırılarak 37 derecede 10 dakika inkübe edildi.		
Reaktif 4(mL)	0.1	0.1
Örnek (mL)	0.1	
Tamamen karıştırılarak 3500 rpm'de 10 dakika santrifüjlendi ve fosforu belirlemek için süpernatant alındı.		

2. Fosforun belirlenmesi

	Boş tüp	Standart tüp	Kontrol tüp	Na ⁺ /K ⁺ -ATPaz örnek tüpü

Çift kat distile edilmiş su (mL)	0.3			
0,02 µmol/mL fosfor standart solüsyonu (mL)		0.3		
Süpernatant			0.3	0.3
Kromojenik ajan (mL)	1.0	1.0	1.0	1.0
Tamamen karıştırılarak oda sıcaklığında 2 dakika bekletildi.				
Reaktif 6(mL)	1.0	1.0	1.0	1.0
Tamamen karıştırıldı ve oda sıcaklığında 5 dakika bekletildi. Çift kat distile edilmiş su ile spektrofotometre sıfıra ayarlandı ve 1 cm optik yol küveti ile 636 nm dalga boyunda her tüpün OD değerleri ölçüldü.				

Sonuçların hesaplanması:

$$\text{Na}^+/\text{K}^+\text{-ATPaz aktivitesi (U/mgprot)} = \frac{\text{ODörnek} - \text{ODkontrol}}{\text{ODstandart} - \text{ODboş}} \times \text{StandartKonsantrasyon}(0.02\mu\text{mol/mL}) \times 6 \times 7.8 \div \text{Testedilennümuneninproteinkonsantrasyonu(mgprot/mL)}$$

ATPase Activity Assay Kit (Colorimetric) (Catalog K417-100):

1. Hasta numunelerinin hesaplanabilmesi için kuyucuk başına 0,1,2,3,4,5 nmol içeren fosfat standartları hazırlandı ve kuyucuklara eklendi. Total volüm ATPase Assay Buffer ile kuyucuk başına 200 µl'ye ayarlandı.
2. Uygun kuyucuklara 100 µl Reaktif kontrolü, ATPaz pozitif kontrol ve hasta numuneleri eklendi. Daha sonra ATPase Assay Buffer ve ATPase substrat ile oluşturulan reaksiyon miksi standartlar haricindeki tüm bu kuyucuklara 100 µl olarak eklenerek plate 25 santigrad derecede 30 dakika inkübe edildi.
3. 30 µl ATPase Assay Developer platedeki standartlar dahil tüm kuyucuklara eklendi ve plate 25 santigrad derecede 30 dakika inkübe edildikten sonra optik dansiteler 650 nm 'de ölçüldü.
4. Hesaplama:

Örnek ATPaz aktivitesi = $B/(tX V) \times D = \text{nmol}/\text{min}/\mu\text{l} = \text{mU}/\mu\text{l} = \text{U}/\text{ml}$

B- standart eğriden (nmol) fosfat miktarı

t- reaksiyon süresi (dk)

V- reaksiyon kuyusuna eklenen örnek hacmi (μl)

D -numune seyreltme faktörü

Milligram protein başına konsantrasyonlar hesaplandı.

Total Protein KİT, Micro Lowry, Peterson's Moditication (TP0300 and L 3540) talimatları:

1. 50,100, 200, 300,400 $\mu\text{g}/\text{ml}$ lik protein standart solüsyonları hazırlandı.
2. Bir test tüpü kör olarak etiketlendi ve 1.0 ml su eklendi.
3. Numuneler uygun şekilde etiketlenmiş test tüpüne eklendi ve distile suyla 1.0 ml'ye seyreltildi.
4. Standart, Boş ve Numune tüplerine 1.0 ml Lowry Reaktif Solüsyonu eklenerek iyice karıştırıldı.
5. Solüsyonlar 20 dakika oda sıcaklığında bekletildi.
6. Hızlı ve hemen karıştırma ile her tüpe 500 μl Folin & Ciocalteu's Phenol Reagent Working Solution eklendi.
7. 30 dakika bekletilerek renk oluşumu izlendi.
8. Çözeltiler küvetlere aktarılarak 500 ile 800 nm arasındaki bir dalga boyunda standartların ve numune tüplerinin kör'e karşı absorbansı ölçüldü. Absorbans okumaları 30 dakika içinde tamamlandı.
9. Bir kalibrasyon eğrisi hazırlamak için standartların absorbans değerleri karşılık gelen protein konsantrasyonlarına göre çizildi.
10. Kalibrasyon eğrisinden numune tüpünün protein konsantrasyonu belirlendi. Orijinal numunedeki protein konsantrasyonunu elde etmek için sonuçlar uygun seyreltme faktörü ile çarpıldı.

Na/K ATPaz aktivitesi ortalamalarının, total ATPaz aktivitesi ortalamalarından yüksek olmasının nedeni, Na/K ATPaz aktivitesi ölçümünde farklı, total ATPaz aktivitesi ölçümünde ise farklı marka kitin kullanılmasıdır.

4.BULGULAR

Tablo 1’de 25 nazal polip hastalarının Na^+/K^+ ATPaz $\alpha 1$ protein ekspresyonu (ng/mg protein), total ATPaz aktivitesi (U/mg protein), ve Na^+/K^+ ATPaz aktivitesi (U/mg protein) sonuçları gösterilmiştir.

Nazal polip hastalarının 5’i kadın hasta, 20’si erkek hasta idi. Nazal polip hasta grubunda en düşük yaş 24, en yüksek yaş 64, ortalama yaş ise 46.64 idi. Lund-Kennedy evrelemesine göre 22 hasta evre 2, 3 hasta evre 1 skorlamaya sahipti.



Tablo 1: Nazal polip hastalarından elde edilen sonuçlar

Çalışma grubu Hasta No	Cinsiyet/ Yaş	Lund - Kennedy (LK) evreleme	Na⁺/K⁺ ATPaz α1 protein (ng/mg protein)	Total ATPaz aktivitesi (U/mg protein)	Na⁺/K⁺ ATPaz aktivitesi (U/mg protein)
1	E/56	2	2.53	6.52	13.56
2	E/36	2	0.35	9.93	19.92
3	E/52	2	1.08	8.94	21.62
4	E/45	2	0.28	8.50	24.69
5	K/40	2	4.88	11.49	24.82
6	E/64	2	0.34	11.15	26.61
7	E/61	2	1.38	8.47	21.77
8	E/53	2	1.53	3.87	12.19
9	E/57	2	0.27	9.13	15.26
10	K/37	2	1.13	7.94	14.27
11	E/58	1	0.23	7.03	17.00
12	K/27	2	1.47	10.24	18.77
13	E/54	2	1.39	10.40	25.63
14	E/46	2	0.23	7.43	21.51
15	E/45	1	0.17	5.68	15.94
16	E/24	2	1.40	8.48	18.62
17	E/49	2	0.33	12.11	20.27
18	E/43	2	1.96	6.56	15.45
19	K/64	1	0.40	12.71	27.86
20	K/51	2	0.49	5.10	11.89
21	E/39	2	0.85	6.00	12.73
22	E/33	2	1.17	7.95	17.77
23	E/61	2	0.69	7.87	25.71
24	E/28	2	1.16	8.74	15.80
25	E/43	2	0.26	8.66	22.44

Tablo 2’de 25 kontrol grubu hastalarının Na⁺/K⁺ ATPaz α1 protein ekspresyonu (ng/mg protein), total ATPaz aktivitesi (U/mg protein), ve Na⁺/K⁺ ATPaz aktivitesi (U/mg protein) sonuçları gösterilmiştir.

Kontrol grup hastalarının 7’si kadın hasta, 18’i erkek hasta idi. Kontrol hasta grubunda en düşük yaş 19, en yüksek yaş 53, ortalama yaş ise 34.52 idi.

Tablo 2: Kontrol grubu hastalarından elde edilen sonuçlar

Kontrol grubu Hasta No	Cinsiyet/ Yaş	Na ⁺ /K ⁺ ATPaz α 1 protein (ng/mg protein)	Total ATPaz aktivitesi (U/mg protein)	Na/K ATPaz Aktivitesi (U/mg protein)
1	E/33	0.30	11.02	20.52
2	K/28	0.25	7.81	21.02
3	E/19	1.79	11.43	24.94
4	E/39	3.84	14.36	42.20
5	K/43	0.94	6.96	15.47
6	E/29	1.23	17.93	36.22
7	E/44	0.59	16.91	33.57
8	K/45	0.55	7.03	15.29
9	E/27	0.23	8.41	20.27
10	E/27	0.27	8.02	19.15
11	E/29	0.96	7.61	19.03
12	K/40	1.80	8.87	15.54
13	E/31	2.72	11.61	27.56
14	E/53	0.25	7.68	15.38
15	E/28	0.40	13.14	25.14
16	E/34	1.14	13.58	28.62
17	E/27	0.23	8.41	18.30
18	K/30	12.95	14.03	34.44
19	E/40	4.34	15.18	58.05
20	E/43	0.79	9.07	22.92
21	K/34	0.23	7.46	22.31
22	K/46	0.49	6.60	24.23
23	E/24	0.61	7.68	23.06
24	E/32	2.39	8.80	20.14
25	E/38	4.02	7.25	17.23

4.1 İstatistik Analiz

Veriler IBM SPSS Statistics 26.0 (IBM Corp, Armonk, New York, ABD) istatistik paket programında değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler birim sayısı (n), ortalama \pm standart sapma ($\bar{x}\pm ss$), medyan (M), ve kartiller arası uzaklık (IQR) olarak verilmiştir. Sayısal değişkenlere ait verilerin normal dağılımı Shapiro Wilk

normallik testi ile değerlendirilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalar veriler normal dağılım göstermediği için Mann-Whitney *U* testi ile yapılmıştır. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 3: İstatistik Analiz

	Gruplar		Test İstatistikleri	
	Nazal Polipozis <i>n</i> =25	Kontrol <i>n</i> =25	<i>z</i>	<i>p</i>
Na⁺/K⁺ ATPaz α1 protein (ng/mg protein)				
<i>M (IQR)</i>	0.850 (1.090)	0.790 (1.813)	0.408	0.683
$\bar{x} \pm ss$	1.038±1.017	1.732±2.654		
Total ATPaz aktivitesi				
<i>M (IQR)</i>	8.480 (3.290)	8.800 (5.715)	1.475	0.140
$\bar{x} \pm ss$	8.436±2.190	10.274±3.395		
Na⁺/K⁺ATPaz Aktivitesi				
<i>M (IQR)</i>	18.770 (8.210)	22.310 (9.425)	2.134	0.033
$\bar{x} \pm ss$	19.284±4.851	24.824±9.864		

M: Medyan, *IQR*: Kartiller arası uzaklık, \bar{x} : Aritmetik ortalama, *ss*: Standart sapma, *z*: Standardize, Mann-Whitney *U* test istatistiği

Çalışma grubunda Na⁺/K⁺ATPaz aktivite ortalaması 19.284±4.851 U/mg protein, Na⁺/K⁺ ATPaz α1 protein ekspresyon ortalaması 1.038±1.017 ng/mg protein, total ATPaz aktivite ortalaması ise 8.436±2.190 U/mg protein olarak bulundu. Kontrol grubunda Na⁺/K⁺ATPaz aktivite ortalaması 24.824±9.864 U/mg protein, Na⁺/K⁺ ATPaz α1 protein ekspresyon ortalaması 1.732±2.654 ng/mg protein, total ATPaz aktivite ortalaması ise 10.274±3.395 U/mg protein olarak bulundu.

Her iki gruptaki Na⁺/K⁺ATPaz aktivitesi, Na⁺/K⁺ATPaz α1 protein ekspresyonu ve total ATPaz aktivitesi gruplar arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Gruplar arasında Na^+/K^+ ATPaz $\alpha 1$ protein ekspresyonu değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır.

Na^+/K^+ ATPaz aktivitesi ise nazal polip hastalarında kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktü.

Total ATPaz aktivitesi açısından nazal polip grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmasa bile total ATPaz aktivitesi nazal polip hastalarında daha düşük olduğu gözlenmiştir.



5. TARTIŞMA

Nazal polip burun boşluğunda en sık görülen kitledir ve gerçek bir tümör olmayıp nazal kavite içerisine doğru gelişen benign mukoza protrüzyonu olduğu kabul edilmektedir (3). Nazal polip toplumda yaklaşık olarak %1-4 sıklığında görülür (4). Hastalar kronik burun tıkanıklığı ve tedaviye dirençli burun akıntısı yakınması ile başvurmaktadır. Burundaki tıkanıklık koku ve tad duyusunun azalmasına ve sık tekrarlayan sinüzite neden olabilmektedir. Nazal polipler tedavi edilmediklerinde nazal boşluklarda genişlemeye, basıya bağlı anatomik deformasyonlara ve komplikasyonlara neden olmaktadır. Burun muayenesinde nazal kaviteyi kısmen veya tamamen dolduran polip dokuları ve ödemli mukoza gözlenir. Nazal polipozis etiyolojisinde başta alerji olmak üzere birçok etmen öne sürülmüş olmakla birlikte bu etmenler her hasta için geçerli değildir ve bir grup hastada nazal polip oluşumuna neden olan etmenler başka bir hastada sadece burun mukozasında ödeme neden olabilmektedir.

Nazal polipozis tedavisinde kullanılmakta olan birçok tıbbi tedavi ve cerrahi yaklaşım olmasına rağmen nüks sıklıkla görülmektedir. Nazal polipozisin etyolojisi de tam olarak bilinmemektedir. Bu da tıbbi veya cerrahi tedavinin kesin sonuç vermemesindeki en büyük nedendir. Hastalığın mevcut tedavilere karşın tekrarlaması veya devam etmesi yaşam kalitesinde düşmeye, işgücü kaybına ve tedavi masraflarının artmasına neden olmaktadır.

Günümüzde önerilen başlıca medikal tedaviler nazal ve sistemik kortikosteroidler, lökotrien antagonistleri ve antihistaminiklerdir. Uzun süreli ilaç tedavisinden yarar görmeyen hastalara cerrahi uygulanmaktadır ancak bu cerrahiler sonrasında da nüks oranları oldukça yüksektir. Postoperatif medikal tedavi kullanımına rağmen 18. ayında %60-70 nüks olduğu görülmektedir (70). Nüksün en önemli nedeni cerrahiyle çıkarılan dokunun bir tümör değil mukoza ödemeine bağlı protrüze dokular olmasıdır. Ödemin patofizyolojisi belli olmadığından cerrahi sonrası dahi profilaktik devam edilen medikal tedavilere rağmen nüksler önlenememektedir. Sürekli olarak kullanılan nazal ve aralıklı kullanılan sistemik kortikosteroid tedavileri lokal ve sistemik yan etkilere yol açabilmektedir. Cerrahi

tedavide özellikle nüks eden vakalarda komplikasyonlara sık rastlanmaktadır. Komplikasyonlardan, kanama, görme kaybı, BOS fistülleri gibi operasyon sırasında ortaya çıkabilecek komplikasyonların yanı sıra, postoperatif erken dönemde diplopi, subkutan orbital amfizem, geç dönemde ise nazolakrimal kese travması, sineşi, maksiller sinüsün doğal ostiumunun kapanması gibi problemler görülebilir. Bunların yanı sıra hastada psikolojik çökkünlüğe, hayat kalitesinin kötüleşmesine ve sigorta sisteminde artmış maliyetlere neden olmaktadır.

Bu çalışmanın amacı burun mukozasında nazal polip oluşumuna yatkınlık yaratan altta yatan hücresel bozukluğu araştırmaktır. Bugüne dek kullanılmış ilaç tedavilerinin süresi uzun ve dolayısıyla maliyetleri de çok yüksektir. İlaç maliyetine ek olarak cerrahi tedaviler de hem hastaya hem de sağlık sistemine ek yükler getirmektedir. Literatür ışığında desteklenecek sonuçlar bu değişimin belki de başka hastalıklar için kullanılmakta olan düşük maliyetli ilaç tedavisiyle geri döndürülmesine olanak sağlayabilecek ve ayrıca ileride yapılacak araştırmalara yön vererek nazal polipozis hastalığının kesin çözümüne katkıda bulunabilecektir.

Nazal polipozis gelişen hastalarda mukozal ödemin protrüzyon oluşturacak kadar ilerlemesinin etyolojisinde mukozada ozmotik dengenin sağlanması, iyonik homeostazın düzenlenmesi, hücre hacmi ve membran potansiyelinin korunmasında yaşamsal rol oynayan Na^+/K^+ -ATPaz pompasının aktivitesinde veya total ATPaz aktivitesinde bozukluk olabilir.

P tipi ATPazlar ATP kullanarak aktif transportu gerçekleştirmektedir. Bu grupta Na^+/K^+ -ATPaz, Ca^{2+} ATPaz, H^+/K^+ ATPaz pompaları bulunmaktadır. Na^+/K^+ ATPaz pompası hücre içi ile dışı arasındaki ozmotik dengenin sağlanması, iyonik homeostazın düzenlenmesi, hücre hacmi ve membran potansiyelinin korunmasında hayati bir rol oynamaktadır. Na^+/K^+ -ATPaz hücre içine iki K^+ taşırken, hücre dışına da üç Na^+ taşır. Bu iyon dengesinin bozulması hücrede ödeme neden olmaktadır. Na^+/K^+ -ATPaz pompasının alfa (α), beta (β) ve gama (γ) alt birimleri vardır. α ve β alt birimleri vücuttaki tüm dokularda bulunur ve Na^+/K^+ -ATPaz aktivitesi için önemlidir. γ -alt birimi ise belirli dokulara sınırlıdır. α alt birimi taşıyıcının katalitik işlevini yerine getirirken, diğer alt birimler (β ve γ) α alt ünitesinin düzenleyici

işlevinden sorumludur. α alt ünitesinin $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$ ve $\alpha 4$ ve β alt ünitesinin $\beta 1$, $\beta 2$ ve $\beta 3$ izoformları var. $\alpha 1$ ve $\beta 1$ tüm epitel hücrelerinde bulunur.

Ca^{2+} ATPaz pompası hücre zarında ve sarkoplazmik retikulumun zarında bulunur ve ATP hidrolizi ile 2 Ca^{2+} iyonunu sitozolden uzaklaştırır. Ayrıca Ca^{2+} iyonları oksidasyon metabolizmaları için de aktivatör görevi yaparlar.

H^+/K^+ ATPazlar, P-tipi ATPaz ailesine ait plazma membran iyon pompalarıdır. Bunlar, esas olarak, K^+ karşılığında epitel hücrelerinden protonları hareket ettirme aktiviteleri yoluyla, çoklu fizyolojik işlevlerde yer alırlar. İki tip H^+/K^+ ATPaz vardır: tip 1 ve tip 2. Tip 1 ağırlıklı olarak midede eksprese edilir ve “saf” bir H^+/K^+ ATPaz’akarşılık gelir. Tip 2 daha geniş bir doku dağılımına ve daha çok yönlü iyon seçiciliğine sahiptir. Yeni çalışmalarda üst solunum yolu hücre membranlarında da H^+/K^+ ATPaz varlığı gösterilmiştir. Asit ve baz taşıyıcıları ve bunların hava yolu mukozal pH düzenlemesindeki potansiyel rolleri olduğu gözlenmiştir (74). Hücre içi pH dengesini korumakta ve aynı zamanda lizozom ve endozom gibi organellerde yüksek H^+ konsantrasyonunu sağlamaktadır.

Hasarlı mitokondri, Na^+/K^+ homeostatik dengesizliğine, ozmotik dengesizliğe ve hücrel ödeme yol açan Na^+/K^+ ATPaz işlev bozukluğunu indükleyebilir (78).

Yapılan prospektif bir çalışmada kronik rinosinüzitli nazal polipozis hastaları ve normal mukozası olup diğer nedenlerden opere olan kontrol grubunda nazal pasajın herhangi bir bölgesinden alınan nazal mukozada Na^+/K^+ ATPaz ekspresyonu değerlendirilmiştir. Kronik rinosinüzitli nazal polipozis hastalarından alınan örneklerde kistik dilate anormal bezlerin glandüler epitel hücreleri, kontrol grup olan hastalardaki örneklerdeki normal bezlerinkine kıyasla Na^+/K^+ ATPazın daha zayıf ekspresyonu göstermiştir. Bu da glandüler epitel hücrelerinde Na^+/K^+ ATPazın bozukluğu nedeniyle kistik olarak dilate anormal bezlerin oluşabileceğini ve Na^+/K^+ ATPazın bozulmasının homeostatik dengesizliği indükleyebileceğini düşündürmektedir (1).

Bazı nazal polipler genellikle kötü prognoz ile ilişkili doku eozinofilisi ile karakterizedir. Tip-2 mediatörleri, özellikle IL-13 ve eotaksin-3’ün, kronik rinosinüzitli nazal polipozis hastalarında doku eozinofili ve hastalık şiddeti üzerindeki etkisi yapılan bir çalışmada değerlendirilmiştir. Nazal polipli kronik

rinosinüzit hastalarında proton pompa inhibitörlerinin IL-13 ile indüklenen eotaksin-3 seviyelerini azalttığı ve tedavi üzerine olumlu etkileri görülmüştür. PPI, H/K ATPaz pompasını inhibe ederek etki etmektedir. Bu çalışmada H/K-ATPaz aktivitesinin, IL-13 ile indüklenen eotaksin-3 ekspresyonunu düzenlediği ve nazal polip hastalarında H/K-ATPazın artmış aktivitesinin önemli rol oynayabileceğini gösterilmiştir (71).

Yoğun bir lokal veya sistemik inflamatuvar yanıt ile karakterize edilen durumların anormal iyon transportu ile ilişkili olduğuna dair artan kanıtlar vardır. Bu anormal iyon taşınımı, sıvı kayıplarına bağlı hipovolemi, ishallerde hastalıklarda hiponatremi ve hipokalemi, erken bebeklik piyelonefritinde elektrolit anormallikleri, septiseminin neden olduğu pulmoner ödem ve üst solunum yolu mukozası inflamatuvar reaksiyonların neden olduğu hipersekresyon ve ödem gibi durumların patogeneğinde yer almıştır. Enflamatuvar bir yanıt sırasında sodyum potasyum ATPaz, epitelyal sodyum kanalı, Kistik Fibrozis Transmembran İletkenlik Regülatörü ve kalsiyumla aktifleştirilmiş klorür kanalları ve sodyum potasyum klorür ko-transporterinin işlevlerinin değişikliğe uğradığı fonksiyonunun azaldığı gözlenmiştir (77).

Alveoler ödem, alveolar boşluğa sıvı filtrasyonu ve yeniden emilim yoluyla çıkarılması arasındaki dengesizlikten kaynaklanır. Hipoksi, pulmoner kılcal damar basıncı artırarak, sıvı ve kan hücrelerinin alveolar boşluğa filtrasyonunu artırır. Aktif olarak Na'un yeniden emilimi ile alveolar boşluktan sıvının yeniden geri emilimi sağlanır. Ancak hipoksi, epitelyal Na-kanallarının (ENaC) ve Na/K-ATPazın inhibisyonu ile yeniden emilimi engeller. Normoksida Na/K-ATPaz'ın aktivitesinin bozuk olması (genetik olarak belirlenmiş) ve hipoksi oluştuğunda Na/K-ATPaz'ın daha fazla inhibisyonu, pulmoner ödem duyarlılığına neden olabilir. Yapılan çalışma bunu doğrulamaktadır (72).

Nazal polip hastalarının medikal tedavisinde günümüzde aktif olarak steroidler kullanılmakta ve poliplerde küçülme sağlanarak şikayetlerde azalma ve koku fonksiyonunda iyileşme görülmektedir. Ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada, deksametazon enjekte edilen rat olfaktor mukozasında ve salın enjekte edilen rat olfaktor mukozasında 14 gün sonra PCR ile Na⁺/K⁺ATPaz mRNA ve glukokortikoid

reseptörlerinin ekspresyonu değerlendirilmiştir. Na⁺/K⁺-ATPaz mRNA ekspresyonunu %76, glukokortikoid reseptörlerinin ise %95 arttırdığı gözlenmiştir. Bu da plazma ATPaz fonksiyonlarında olabilecek bozukluğun nazal polip oluşumuna eğilimi arttırabileceği fikrini desteklemektedir (73).

Sıçanlar üzerinde yapılan bir araştırmada, ≤2.5 µm partikül madde maruziyetinin inflamatuvar yanıt, oksidatif stres, Na⁺/K⁺-ATPaz ve Ca²⁺-ATPaz enzim aktiviteleri ve sıçanların burun mukozasında mitokondrinin morfolojisi ve işlevi üzerindeki in vivo etkilerini araştırılmıştır. Sonuçlar, ≤2.5 µm partikül madde maruziyetinin artan malondialdehit (MDA) seviyelerini ve interlökin 6 (IL-6), IL-8 ve tümör nekroz faktörü-a (TNF-a) dahil proinflamatuvar aracılardan seviyelerini indüklediğini göstermiştir. Bu değişikliklere sıçan nazal mukozasında toplam süperoksit dismutaz (T-SOD), Na⁺/K⁺-ATPaz ve Ca²⁺-ATPaz aktivitelerinde azalmalar eşlik etmiştir (75).

Son kanıtlar Na⁺/K⁺-ATPaz inhibisyonunun, alerjik rinitli hastalarda periferik kan mononükleer hücrelerinin aktivasyonu ve işlevi üzerinde malondialdehit önemli etkilere sahip olabileceğini göstermektedir (79).

Nazal polipli KRS'de Na⁺/K⁺-ATPaz fonksiyonunun bozuk olup olmadığı üzere yeteri çalışma yapılmamıştır. Yaptığımız araştırmadaki amaç sağlıklı nazal mukoza ile nazal polip gelişmiş hastalıklı nazal mukozadaki hücre membranlarında Na⁺/K⁺-ATPaz aktivitesinin ve protein ekspresyonunun, total ATPaz (Na/K ATPaz, Ca ATPaz, H/K ATPaz) aktivitesinin araştırılması ve olabilecek farkların ortaya çıkarılmasıdır. Bu çalışmanın sonuçları ile nazal polip patofizyolojisine açıklık getirilmesi ve dolayısıyla yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine katkı sağlanması amaçlanmaktadır.

Çalışmamızda nazal polip bulunmayan ancak anatomik farklılığa bağlı semptom veren aksesuar maksiller sinüs ostiumu bulunan hastalara uygulanan unsinektomi sırasında elde edilecek sağlıklı burun mukozası ile nazal polip cerrahisi sırasında çıkarılan unsinektomi materyalinden elde edilecek hastalıklı burun mukozasındaki Na⁺/K⁺-ATPaz pompasının aktivitesi, sayısı ve total ATPaz aktivitesi değerlendirildi. Literatürde bu konu üzerinde yapılan yeteri kadar çalışma yoktur.

Tarafımızca yapılan çalışmada, çalışılacak dokular hasta ve kontrol grubun aynı anatomik bölgelerinden alınmıştır. Çünkü yapılan farklı çalışmalarda nazal kavitenin farklı bölgelerindeki hücre membranlarındaki ATPaz pompalarının sayısının yanı sıra aktivitesinin de farklı olduğu gösterilmiştir (73).

Çalışmamızda gruplar arasında Na^+/K^+ ATPaz $\alpha 1$ protein ekspresyonu değerleri arasında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmamaktadır.

Na^+/K^+ ATPaz protein aktivitesi ise nazal polip hastalarında kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktü.

Total ATPaz aktivitesi açısından nazal polip grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel fark saptanmadı. Bununla beraber total ATPaz aktivitesinin nazal polip hastalarında daha düşük olduğu gözlenmiştir.

Yapılan bir çalışmada nazal polip hastalarında H/K-ATPazın artmış aktivitesinin önemli rol oynayabileceğini gösterilmiş ve proton pompa inhibitörlerinin H/K-ATPaz pompasını inhibe ederek nazal polip hastalarının tedavisi üzerine olumlu etki ettikleri gözlenmiştir (71).

Na^+/K^+ ATPaz aktivitesinin nazal polip grubunda düşük olmasına rağmen total ATPaz (Na/K ATPaz, Ca ATPaz, H/K ATPaz) aktivitesinin istatistiksel olarak anlamlı olmamasının nedeni nazal polip hastalarındaki H/K ATPaz aktvitesinin artmış aktivitesi olabilir.

Bu çalışma, küçük bir hasta grubunu içerse de nazal polipli KRS hastalarında Na^+/K^+ ATPaz bozukluğunun polip ve ödem oluşumuna katkıda bulunabileceğini göstermede literatür için büyük bir katkı sağladığını düşünmekteyiz.

6. SONUÇ

Nazal polipozis günümüze dek kullanılmış ve halen kullanılmakta olan birçok tıbbi ve cerrahi tedaviye rağmen tekrarlama eğilimi gösteren bir hastalıktır. Nazal polipozisin etyolojisi de tam olarak bilinmemektedir. Bu da tıbbi veya cerrahi tedavinin kesin sonuç vermemesindeki en büyük nedendir. Nazal polipozis etiyolojisinde başta alerji olmak üzere birçok etmen öne sürülmüş olmakla birlikte bu etmenler her hasta için geçerli değildir ve bir grup hastada nazal polip oluşumuna neden olan etmenler başka bir hastada sadece burun mukozasında ödeme neden olmaktadır.

Literatürde nazal polip patofiziolojisi ile ilgili çok araştırma yapılmıştır ve halen yapılmaktadır. Fakat Na^+/K^+ -ATPazın, nazal polip patofiziolojisindeki rolü ile ilgili yeteri kadar araştırma bulunmamaktadır. Yaptığımız bu çalışmanın sonuçları ile nazal polip patofiziolojisine açıklık getirilmesi ve dolayısıyla yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine katkı sağlanması amaçlanmaktadır.

Na^+/K^+ -ATPaz protein $\alpha 1$ izoform aktivitesi ise nazal polip hastalarında kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktü.

Total ATPaz aktivitesi açısından nazal polip grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel fark saptanmasa bile total ATPaz aktivitesi nazal polip hastalarında daha düşük olduğu gözlenmiştir.

Na^+/K^+ -ATPaz aktivitesinin nazal polip grubunda düşük olmasına rağmen total ATPaz (Na/K ATPaz, Ca ATPaz, H/K ATPaz) aktivitesinin istatistiksel olarak anlamlı olmamasının nedeni nazal polip hastalarındaki H/K ATPaz aktivitesinin artmış aktivitesi olduğu söylenebilir. Bu da tedaviyi yönlendirmede ve yeni tedavi protokollerinin düzenlenmesinde etkili olabilecek bir farklılık olduğunu düşündürür.

Bu çalışmanın, küçük bir hasta grubunu içerse de nazal polipli KRS hastalarında Na^+/K^+ -ATPaz bozukluğunun polip ve ödem oluşumuna katkıda bulunabileceğini göstermektedir. Fakat Na^+/K^+ -ATPaz'ın nazal polip patofiziolojisindeki rolünün tam anlaşılabilmesi için büyük hasta gruplarıyla ileri

alışmalar yapılmalıdır. Bu çalışmanın gelecekteki çalışmalar ve tedavi yöntemleri için yol gösterici olabileceği düşünmekteyiz.



7. KAYNAKLAR

1. Zhang, Weitian and Tang, Ru and Ba, Guangyi and Li, Mingxian and Lin, Dong and Zheng, Chunquan and Lin, Hai. Impaired Na⁺/K⁺ ATPase Function Contributes to Edema Formation in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps (July 8, 2019). The Lancet.
2. Kitapçı F, Muluk NB, Atasoy P, Koç C. Nazal polipler. Van Tıp Dergisi. 2005;12(3):212-22.
3. Koç C. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi. Ankara, Güneş Kitabevi, 2019
4. Bateman ND, Fahy C, Woolford TJ. Nasal polyps: still more questions than answers. J Laryngol Otol. 2003;117(1):1-9.
5. Adolfo Toledano Muñoz, a,b Carlos Herráiz Puchol,a Cristina Navas Molinero,a Manuel García Simal,b Miriam Navarro Cunchillos,b and Antonio Néstor Galindo Campillo. Epidemiological Study in Patients With Nasal Polyposis. Acta Otorrinolaringol Esp. 2008;59(9):438-43
6. Jonathan Ray Newton and Kim Wong Ah-See. A review of nasal polyposis. Ther Clin Risk Manag. 2008 Apr; 4(2): 507–512.
7. Edgar del Toro ¹; Juan Portela ². Nasal polyps. StatPearls August 8, 2020.
8. Laren PL, Tos M. 1994. Anatomic site of origin of nasal polyps: endoscopic nasal and paranasal sinus surgery as a screening method for nasal polyps in autopsy material. Rhinology, 33:185–8.
9. Settipane GA, Chafee FH. 1977. Nasal polyps in asthma and rhinitis. A review of 6037 patients. J Allergy Clin Immunol, 59:17–21.
10. Klossek JM, Neukirch F, Pribil C, et al. Prevalence of nasal polyposis in France: a cross-sectional, case-control study. Allergy. 2005;60(2):233-7.
11. Larsen K. The clinical relationship of nasal polyps to asthma. Allergy Asthma Proc.1996;17(5):243-9
12. M. Önerci. Burun ve Yüz Hastalıkları cilt 3.,4. Ankara 2016
13. Kaytaz A. Nazal Polip. Çelik O. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi. İstanbul: Turgut Yayıncılık, 2002, p 475-485.

14. Settipane GA. Epidemiology of nasal polyps. *Allergy Asthma Proc.*; 17 (5): 231-6,1996
15. Larsen PL, Tos M. Anatomic Site of Origin of Nasal Polyps. *Endoscopic Nasal and Paranasal Sinus Surgery as a Screening Method for Nasal Polyps in an Autopsy Material. Am J Rhinol*; 10: 211-216,1996.
16. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(Supplement 29):1-464.
17. Stevens WW, Schleimer RP, Kern RC. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *The journal of allergy and clinical immunology: In practice*. 2016;4(4):565-72.
18. Vizuete JAC, Sastre J, del Cuvillo Bernal A, Picado C, Moragón EM, García JMI, et al. Asthma, rhinitis, and nasal polyp multimorbidities. *Archivos de Bronconeumología (English Edition)*. 2019;55(3):146-55.
19. Chen F, Wen L, Qiao L, Shi Z, Xue T, Chen X, et al. Impact of Allergy and Eosinophils on the Morbidity of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps in Northwest China. *International archives of allergy and immunology*. 2019;179(3):209-14.
20. Wilson KF, McMains KC, Orlandi RR, editors. *The association between allergy and chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps: an evidence-based review with recommendations. International forum of allergy & rhinology*; 2014: Wiley Online Library.
21. Li CW. Molecular mechanisms underlying the pathogenesis of nasal polyposis and its response to steroid treatment. 16-Mar-2009. ScholarBank@NUS Repository.
22. Chaaban MR, Kejner A, Rowe SM, Woodworth BA. Cystic fibrosis chronic rhinosinusitis: a comprehensive review. *American journal of rhinology & allergy*. 2013;27(5):387-95.
23. Hamilos DL. Chronic rhinosinusitis in patients with cystic fibrosis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2016;4(4):605-12.
24. 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;67(1):91-8

25. Hansen AG, Helvik A-S, Thorstensen WM, Nordgård S, Langhammer A, Bugten V, et al. Paranasal sinus opacification at MRI in lower airway disease (the HUNT study-MRI). *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2016;273(7):1761-8.
26. Talay F, Kurt B, Gurel K, Yilmaz F, editors. Paranasal computed tomography results in asthma patients: Association between sinus sites and allergen types. *Allergy & Asthma Proceedings*; 2008.
27. Dr. Selim Sermed ERBEK, Dr. Özgül TOPAL, Dr. Bilge ÇELİK, Dr. Seyra ERBEK. Nazal polipozis ve aspirin intoleransı. *KBB-Forum* 2010;9(3)
28. 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.
29. Picado C. Aspirin intolerance and nasal polyposis. *Current allergy and asthma reports*. 2002;2(6):488-93.
30. Adrien J-P Schwitzguébel¹, Peter Jandus², Jean-Silvain Lacroix³, Jörg D Seebach², Thomas Harr Immunoglobulin deficiency in patients with chronic rhinosinusitis: Systematic review of the literature and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Dec;136(6):1523-1531.
31. Ni G, Chen W, Zhu Y, Zhao H. The recurrent nasal polyp analysed by mRNA difference to demonstrate. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi*.;18 (10): 602-3, 2004.
32. Bohman A, Juodakis J, Oscarsson M, Bacelis J, Bende M, Naluai ÅT. A family-based genome-wide association study of chronic rhinosinusitis with nasal polyps implicates several genes in the disease pathogenesis. *PLoS One*. 2017;12(12).
33. Oakley GM, Curtin K, Orb Q, Schaefer C, Orlandi RR, Alt JA, editors. Familial risk of chronic rhinosinusitis with and without nasal polyposis: genetics or environment. *International forum of allergy & rhinology*; 2015: Wiley Online Library.
34. Bailey BJ, Johnson JT. *Head & Neck Surgery-Otolaryngology*, 4nd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Çeviri Editör: Korkut N. Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, 2011 p.1194

35. Stammberger H. Rhinoscopic Surgery. Settipane GA, Lund VJ, Bernstein JM, Tos M. Nasal Polyps: Epidemiology, Pathogenesis and Treatment. Rhode Island: Ocean Side Pub, 1997, p 7-15.
36. Drake-Lee AB. Nasal Polyps. Kerr AG, Stephens D. Scott-Brown's Otolaryngology. Sixth ed. Great Britain: Butterworth&Co. Ltd, 1997; 3: 4/10/1
37. Pitzurra L, Bellocchio S, Nocentini A, Bonifazi P, Scardazza R, Gallucci L, Stracci F, Simonelli C, Romani L. Antifungal immune reactivity in nasal polyposis. *Infect Immun.*;72 (12): 7275-81,2004.
38. Koufman JA. Laryngopharyngeal reflux is different from classic gastroesophageal reflux disease. *Ear Nose Throat J* 2002; 81:7-9.
39. Koufman JA, Belafsky PC, Bach KK, Daniel E, Postma GN. Prevalence of esophagitis in patients with pH-documented laryngopharyngeal reflux. *Laryngoscope* 2002;112:1606-9
40. Richter JE. Extraesophageal presentations of gastroesophageal reflux disease: an overview. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(suppl):S1-3.
41. Jessica E. Southwood, MD1, Craig R. Hoekzema, MD1, Tina L. Samuels, MS1, Clive Wells, PhD1 , David M. Poetker, MD1 , Nikki Johnston, PhD1 , and Todd A. Loehrl, MD1. The Impact of Pepsin on Human Nasal Epithelial Cells In Vitro: A Potential Mechanism for Extraesophageal Reflux Induced Chronic Rhinosinusitis. *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology* 2015, Vol. 124(12) 957–964
42. Včeva A, Đanić D, Včev A, Birtić D, Mihalj H, Zubčić Ž, et al. The significance of *Helicobacter pylori* in patients with nasal polyposis. *Medicinski Glasnik.* 2012;9(2).
43. Gary A. Incaudo, MDa,b, T, Patricia Takach, MDa,b . The Diagnosis and Treatment of Allergic Rhinitis During Pregnancy and Lactation. *Immunol Allergy Clin N Am* 26 (2006) 137 – 154
44. E Ellegård, J Oscarsson, M Bougoussa, A Igout, G Hennen, S Edèn, G Karlsson. Serum level of placental growth hormone is raised in pregnancy rhinitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998 Apr ;124(4):439-43

45. Başal Y, Günel C, Özkavruk Eliyatkin N, Cesur G, Eryılmaz A. The effect of experimental hypothyroidism on nasal mucosa. *The Turkish Journal of Ear Nose and Throat*. 2018;28(1):21-5.
46. Günel C, Başak HS, Güney E. The relationship between hypothyroidism and rhinitis. *Kulak burun bogaz ihtisas dergisi: KBB= Journal of ear, nose, and throat*. 2010;20(4):163-8.
47. Hellquist HB. Nasal polyps update. *Histopathology. Allergy and Asthma Proceedings*, 01 Sep 1996, 17(5):237-242
48. Hiroyuki Kakoi & Fumihisa Hiraide A Histological Study of Formation and Growth of Nasal Polyps. *Acta Oto-Laryngologica* Volume 103, 1987
49. Park SK Heo KW Kim YJ. Histologic Types and Associated Findings of Nasal Polyp. *Korean J Otolaryngol-Head Neck Surg*. 2002 Apr;45(4):348-353.
50. Caughey RJ, Jameson MJ, Gross CW, Han JK. Anatomic risk factors for sinus disease: fact or fiction? *American journal of rhinology*. 2005;19(4):334-9.
51. Matthay MA. Resolution of pulmonary edema. Thirty years of progress. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189:1301-8.
52. Goncalves-de-Albuquerque CF, Burth P, Silva AR, de Moraes IM, de Jesus Oliveira FM, Santelli RE, et al. Oleic acid inhibits lung Na/K-ATPase in mice and induces injury with lipid body formation in leukocytes and eicosanoid production. *J Inflamm (Lond)*. 2013;10:34
53. Süleyman Özdemir, Elvan Onan. Where We are in The Diagnosis and Treatment of Nasal Polyposis? *Archives Medical Review Journal*. 2019;28(3):242-248
54. Settipane GA, Lund VJ, Tos M. *Nasal polyps: epidemiology, pathogenesis and treatment: Oceanside Publications; 1997.*
55. Lund VJ, Kennedy DW. Staging for rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997 Sep;117(3 Pt 2):S35–S40.
56. Dr. Kathryn E. Hulse, PhD1, Dr. Whitney Wyatt Stevens, MD, PhD2, Dr. Bruce K. Tan, MD3, Mr. James Norton, MS2, Ms. Lydia Suh, BSc2, Dr. Robert C. Kern, MD3, Dr. David Conley, MD3, Dr. Rakesh Chandra, MD1, Dr. Anju T. Peters, MD, FAAAAI2, Dr. Leslie C. Grammer, MD, FAAAAI2, Ms. Kathleen E. Harris, BSc2, Mr. Roderick Carter, BSc2, Dr. Atsushi Kato, PhD2, Dr. Margrit Urbanek, PhD4, Dr. Robert P. Schleimer, PhD, FAAAAI5; Sex-Specific

Differences In Disease Severity In Patients With Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Volume 133, issue 2.supplement AB169, february 01,2014

57. Collins M, Pang YT, Loughran S, Wilson J. Environmental risk factors and gender in nasal polyposis. *Clinical Otolaryngology & Allied Sciences*. 2002;27(5):314-7.
58. Delbrouck C, Gabius HJ, Vandenhoven G, Kiss R, Hassid S. Budesonide-dependent modulation of expression of macrophage migration inhibitory factor in a polyposis model: evidence for differential regulation in surface and glandular epithelia. *Ann Otol Rhinol Laryngol*.; 113 (7): 544-51,2004.
59. Wang J, Yang B. Effects of dexamethasone on mucin gene expression in human nasal polyps. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi*.; 18 (2): 74-6,2004.
60. Woodworth BA, Joseph K, Kaplan AP, Schlosser RJ. Alterations in eotaxin, monocyte chemoattractant protein-4, interleukin-5, and interleukin-13 after systemic steroid treatment for nasal polyps. *Otolaryngol Head Neck Surg*.; 131 (5):585-9,2004
61. Takeshi Shimizu a, *, Harumi Suzaki. Past, present and future of macrolide therapy for chronic rhinosinusitis in Japan. *Auris Nasus Larynx*. 2016 Apr;43(2):131-6
62. Suzaki H, Asano K, Yu M, Hisamitsu T. Influence of roxithromycin on inflammatory cytokine production from nasal polyp fibroblasts in vitro. *Acta Otolaryngol*. 2003;123(5):637–642. doi:10.1080/0001648021000028132
63. 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.
64. 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;14(3):143-8.
65. Steinke JW, Bradley D, Arango P, vd. Cysteinyl leukotriene expression in chronic hyperplastic sinusitis-nasal polyposis: Importance to eosinophilia and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(2):342–349.

66. Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS, Brook I, Ashok Kumar K, Kramper M, et al. Clinical practice guideline (update): adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;152(2 Suppl):S1-s39.
67. Gevaert P, Calus L, Van Zele T, Blomme K, De Ruyck N, Bauters W, et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2013;131(1):110-6. e1.
68. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, Lee SE, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *The Lancet.* 2019;394(10209):1638-50.
69. Bachert C, Mannent L, Naclerio RM, Mullol J, Ferguson BJ, Gevaert P, et al. Effect of subcutaneous dupilumab on nasal polyp burden in patients with chronic sinusitis and nasal polyposis: a randomized clinical trial. *Jama.* 2016;315(5):469-79.
70. Adam S. DeConde MD, Jess C. Mace MPH, CCRP, Joshua M. Levy MD, MPH, Luke Rudmik MD, MSc, Jeremiah A. Alt MD, PhD, Timothy L. Smith MD, MPH. Prevalence of Polyp Recurrence After Endoscopic Sinus Surgery for Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyposis. *The Laryngoscope* 2016
71. Jin-Young Min, Christopher J. Ocampo, Whitney W. Stevens, Caroline PE Fiyati, BA, 1 Christopher F. Thompson, Tetsuya Homma, Doktora, Julia H. Huang, MS, 1 James E. Norton, Lydia A. Suh, Kathryn L. P othoven, David B. Conley , Kevin C. Welch , Doktor , 1 Stephanie Shintani-Smith , Doktor , MS, 1 Anju T. Pe ters , Leslie C. Grammer, III , Kathleen E. Harris , Kathryn E.Hulse , Atsushi Kato , PhD, 1, 2 Nikolai N. Mody anov , Robert C. Kern , Robert P. Schleimer ve Bruce K. Tan . Proton pump inhibitors decrease eotaxin-3/CC L26 expression in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: the possible role of the non-gastric H, K-ATPase. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 January
72. Heimo Mairbaurl. Role of alveolar epithelial sodium transport in high altitude pulmonary edema ELSEV IER (HAPE)*Respiratory Physiology & Neurobiology,* 28 April 2006

73. Toshiro Nishimura 1, Shigekazu Teranishi, Atsuhiko Kawashima, Tadashi Ishimaru, Takaki Miwa, Mitsuru Furukawa. Glucocorticoid Enhances Na(+)/K(+) ATPase mRNA Expression in Rat Olfactory Mucosa During Regeneration: A Possible Mechanism for Recovery From Olfactory Disturbance. 01 January 2002 Oxvord Academic
74. Horst Fischer¹, Jonathan H. Widdicombe². Mechanisms of Acid and Base Secretion by the Airway Epithelium. *J. Membrane Biol.* 211, 139–150 (2006)
75. Zhiqiang Guo 1, Zhicong Hong 1, Weiyang Dong 2, Congrui Deng 2, Renwu Zhao 1, Jian Xu 2, Guoshun Zhuang 2 and Ruxin Zhang 1. PM2.5-Induced Oxidative Stress and Mitochondrial Damage in the Nasal Mucosa of Rats. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2017, 14(2), 134
76. Joel M. Bernstein, MD, PhD; James R. Yankaskas, MD. Increased Ion Transport in Cultured Nasal Polyp Epithelial Cells. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1994;120(9):993-996.
77. Michael Eisenhut*. Changes in ion transport in inflammatory disease. *Journal of Inflammation* 2006
78. Hamacher J, Hadizamani Y, Borgmann M, Mohaupt M, Mannel DN, Moehrlen U, et al. Cytokine-Ion Channel Interactions in Pulmonary Inflammation. *Front Immunol.*2017;8:1644.