



# Aspirin duyarlılığı olan nasal polipozis patogeneğinde siklooksijenaz-2 gen ekspresyonunun rolü

## *The role of cyclooxygenase-2 gene expression in the pathogenesis of nasal polyposis with aspirin sensitivity*

Mehmet Serhad Toprak, Kamil Hakan Kaya, Fatma Tülin Kayhan

Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

**Amaç:** Bu çalışmada arşidonik asit metabolizmasının farklılığının aydınlatılması amacıyla siklooksijenazın indüklebilir bir izoformu olan siklooksijenaz-2 (COX-2) enziminin regülasyonu inceledi, aspirine duyarlı ve toleran hasta gruplarında COX-2 gen ekspresyon düzeyleri karşılaştırıldı.

**Hastalar ve Yöntemler:** Bu çalışma Haziran 2006 - Mart 2009 tarihleri arasında Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Kliniğine başvuran daha öncesinde tedavi almamış ya da en son uygulanan tedavinin üzerinden en az altı ay geçmiş nazal polipozisli aspirine duyarlı 19 hasta, nazal polipozisli aspirine duyarlı 14 hasta ve septum cerrahisi yapılan kronik rinosinüziti ve nazal polipi olmayan dokuz hasta (kontrol grubu) üzerinde yapıldı. Hastalardan elde edilen örneklerde immünohistokimyasal yöntemle enflamatuvar hücrelerin sitoplazmalarında COX-2 gen ekspresyonunun yaygınlık ve şiddetine bakıldı.

**Bulgular:** Aspirine duyarlı grubun COX-2 yaygınlık evreleri aspirine duyarlı ve kontrol hastalarından anlamlı düzeyde düşük bulundu ( $p=0.014$ ;  $p=0.002$ ). Aspirine duyarlı ve kontrol grubu hastaların COX-2 yaygınlık evreleri arasında anlamlı farklılık bulunmadı ( $p=0.324$ ;  $p>0.05$ ). Aspirine duyarlı grubun COX-2 şiddeti aspirine duyarlı ve kontrol hastalarından anlamlı düzeyde düşüktü ( $p=0.036$ ;  $p=0.022$ ). Aspirine duyarlı ve kontrol grubu hastaların COX-2 şiddetleri arasında anlamlı farklılık bulunmadı ( $p=0.852$ ;  $p>0.05$ ).

**Sonuç:** Çalışmamızda aspirine duyarlı hastalarda COX-2 geninin düşük eksprese edildiği bulundu. Bu bulgu aspirin ve diğer nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç alımı sonrası COX-1 enziminin inhibisyonu, sonrasında aspirine duyarlı hastalarda COX-2 enziminin yeteri kadar regüle olamaması ve PGE2 sentezinin azalması hipotezini desteklemektedir. Ancak patogeneze tek başına COX-2'nin yetersiz regülasyonu sorumlu tutmak için özellikle enzim regülasyon mekanizmalarını aydınlatan daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

**Anahtar Sözcükler:** Aspirin duyarlılığı; siklooksijenaz-2; immünohistokimya; nazal polip.

**Objectives:** This study aims to examine the regulation of cyclooxygenase-2 (COX-2) enzyme which is an inducible isoform of cyclooxygenase to elucidate the difference of arachidonic acid metabolism and to compare the gene expression levels of COX-2 in aspirin-sensitive and tolerant patients.

**Patients and Methods:** This study was conducted on 19 aspirin-tolerant patients with nasal polyposis, 14 aspirin-sensitive patients with nasal polyposis and nine patients (control group) who underwent septal surgery and did not have chronic rhinosinusitis and nasal polyps, who were admitted to the Ear-Nose-Throat Clinic of Bakırköy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital between June 2006 and March 2009, were treatment-naïve or it had been six months since the last treatment they received. The COX-2 gene expression was checked for its prevalence and severity in the cytoplasm of inflammatory cells using the immunohistochemical method on the specimens collected from the patients.

**Results:** The COX-2 prevalence phases of the aspirin-sensitive group was found to be significantly lower compared to the aspirin-tolerant and control patients ( $p=0.014$ ;  $p=0.002$ ). No significant differences were observed in the COX-2 prevalence phases between the aspirin-tolerant and control group patients ( $p=0.324$ ;  $p>0.05$ ). The COX-2 severity of the aspirin-tolerant group was significantly lower than the aspirin-tolerant and control patients ( $p=0.036$ ;  $p=0.022$ ). No significant differences were observed between the COX-2 severities of aspirin-tolerant and control group patients ( $p=0.852$ ;  $p>0.05$ ).

**Conclusion:** In our study, we found that the COX-2 gene expression was low in the aspirin-sensitive patients. This finding supports the hypothesis on the inhibition of the COX-1 enzyme following aspirin and other nonsteroidal antiinflammatory drug intake, the consequent inadequate regulation of the COX-2 enzyme in aspirin-sensitive patients and the reduction in the PGE2 synthesis. However, there is a need for further studies to shed light on the enzyme regulation mechanisms particularly to keep the inadequate regulation of COX-2 responsible per se for this pathogenesis.

**Key Words:** Aspirin-intolerance; cyclooxygenase-2; immunohistochemistry; nasal polyp.

Geliş tarihi: 12 Aralık 2013 Kabul tarihi: 27 Aralık 2013

İletişim adresi: Dr. Fatma Tülin Kayhan, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği,

34417 Bakırköy, İstanbul, Türkiye.

Tel: 0212 - 414 72 49 e-posta: ftulinkayhan@gmail.com

© 2013 İstanbul KBB-BBC Uzmanları Derneği Yayın Organı

Nazal polipozis, paranasal sinüslerin ve burun boşluğunu döşeyen mukozanın multifaktöriyel nedenli kronik enflamatuvar bir hastalığıdır. Üç bin yılı aşkın bir süredir bilinmektedir ve burunda kitlenin en sık nedenidir. Toplumda görülme sıklığı yaklaşık %1-4'tür.<sup>[1]</sup> Aspirine duyarlı nazal polipozisli hastalar ise daha sık nüks ve agresif seyir nedeniyle tüm nazal polipozisli hastalar içinde ayrı bir öneme sahiptir.<sup>[1]</sup>

Antipiretik ve analjezik etkileri nedeniyle, salisilatların tıbbi kullanımı antik çağdan bu yana bilinmektedir. 1922 yılında Widal aspirin duyarlılığı, bronşiyal astım, kronik sinüzit ve nazal polipler arasındaki ilişkiye ilk kez değinmiştir.<sup>[1]</sup> Bu klinik sendrom 1968 yılında Samter ve Beers<sup>[2]</sup> tarafından yeniden ele alınmış ve bronşiyal astım, aspirin duyarlılığı ve nazal poliplerin bir arada olması şeklinde tanımlanmıştır. Bu tarihten itibaren "Aspirin triadı" veya "Samter sendromu" olarak bilinmektedir.<sup>[3]</sup> Ancak aspirin ve diğer nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAEİ) tüm insanlarda aynı mekanizmalarla anti-inflamatuvar etkilerini göstermelerine rağmen neden bir grup hastada astım ve nazal polipozis semptomlarının daha ağır seyrettiğinin nedeni bilinmemektedir.

Bu çalışmada aspirine duyarlı hastalardaki bu farklılığın nedeninin araştırılması için nazal polipozisli aspirine duyarlı ve duyarlı hasta gruplarında Cyclooxygenase (COX) enziminin indüklenebilir bir izoformu olan, enflamasyonda ve prostaglandin E2 (PGE2) sentezinde rol oynayan COX-2 enzimi gen ekspresyon düzeyi araştırıldı.

## HASTALAR VE YÖNTEMLER

Çalışmaya Haziran 2006 - Mart 2009 tarihleri arasında Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Kliniği'ne başvuran daha öncesinde tedavi almamış ya da en son uygulanan tedavinin üzerinden en az altı ay geçmiş 42 hasta (20 erkek, 22 kadın; ort yaş 38.1±11.5 yıl; 20-67 yıl) dahil edildi. Hastalar nazal polipozisli aspirine duyarlı hasta grubu

(n=19), nazal polipozisli aspirine duyarlı hasta grubu (n=14) ve septum cerrahisi yapılan kronik rinosinüziti ve nazal polibi olmayan bireylerden oluşan kontrol grubu (n=9) olmak üzere üç gruba ayrıldı. Hastaların gruplara göre demografik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Çalışma hakkında bilgilendirilip, onayları alınan hastaların klinik evresi ön rinoskopi ve endoskopik olarak belirlendi. Endoskopik muayene için 4 mm'lik 0 ve 30 derecelik endoskoplar kullanıldı. Nazal polipli hastaların tek burun boşluğu pantokain içeren ince pamuk fitiller kullanılarak uyuşturuldu ve nazal polipten punch biyopsi alındı. Örnekler formol içeren şişelere konularak patoloji bölümüne gönderildi.

Nazal polipozisin klinik evrelendirilmesi Johansen ve ark.nın<sup>[4]</sup> kullandığı evreleme sistemi ile yapıldı: Evre 0: Endoskopik muayene ile nazal polip görülmeyenler. Evre 1: Endoskopik muayenede sadece orta meada nazal polip tespit edilip, ön rinoskopi ile tespit edilmeyenler. Evre 2: Ön rinoskopi ile nazal polip tespit edilenler. Evre 3: Dışarıdan bakılınca nazal polibi görülenler.

Aspirin duyarlılığı tanısı öyküye dayanılarak konuldu. Buna göre aspirin veya bir diğer NSAEİ alımı sonrasında 20 dakika ile iki saat içerisinde; akut, ciddi astım atağı gelişen, atak sayısı en az iki olan ve bu atakları hastane kayıtları ile doğrulanan nazal polipli hastalar aspirine duyarlı (+) grup olarak tanımlandı. Septum cerrahisi yapılan kronik rinosinüziti ve nazal polipi olmayan hastaların ameliyat sırasında orta konka düzeyinden mukoza biyopsileri alındı. Çalışmanın etik kurul onayı hastanemizin lokal etik kurulundan alındı.

## Histopatolojik inceleme

Hastaların tümü aynı patolog tarafından incelendi. Hastalara ait hematoksilen eozin (H-E) boyalı preparatlar ışık mikroskopunda değerlendirildi. Her hasta için uygun parafin bloklar seçildi. Parafin bloklardan immünohistokimyasal çalışma için her lam üzerine Rotary mikrotom cihazı (MICROM International GmbH, Walldorf, Germany) ile 5 mikron kalınlığında kesitler alındı. Parafin bloklardan alınan kesitlere Strept

**Tablo 1**  
Gruplara göre demografik özelliklerin değerlendirilmesi

|             | Aspirine duyarlı grup (n=14) |       |             | Aspirine duyarlı grup (n=19) |       |             | Kontrol grubu (n=9) |       |            | p       |
|-------------|------------------------------|-------|-------------|------------------------------|-------|-------------|---------------------|-------|------------|---------|
|             | Sayı                         | Yüzde | Ort.±SS     | Sayı                         | Yüzde | Ort.±SS     | Sayı                | Yüzde | Ort.±SS    |         |
| Yaş*        |                              |       | 41.50±10.69 |                              |       | 40.53±11.60 |                     |       | 27.78±6.32 | 0.007** |
| Cinsiyet*** |                              |       |             |                              |       |             |                     |       |            |         |
| Erkek       | 7                            | 50    |             | 8                            | 42.1  |             | 5                   | 55.6  |            | 0.782   |
| Kadın       | 7                            | 50    |             | 11                           | 57.9  |             | 4                   | 44.4  |            |         |

Ort.±SS: Ortalama ± standart sapma; \* One-way ANOVA testi; \*\* p<0.001; \*\*\* Ki-kare testi.

| <b>Tablo 2</b>                                         |                        |                    |         |          |
|--------------------------------------------------------|------------------------|--------------------|---------|----------|
| Gruplara göre nasal polipozis evrelerinin belirlenmesi |                        |                    |         |          |
|                                                        | Nasal polipozis evresi |                    |         | <i>p</i> |
|                                                        | Ort.±SS                | Medyan<br>(%25-75) | Dağılım |          |
| Aspirine duyarlı grup (n=14)                           | 2.57±0.94              | 2.57               | 2-3     | 0.094    |
| Aspirine duyarsız grup (n=19)                          | 2.00±0.94              | 2.00               | 1-3     |          |

Ort.±SS: Ortalama ± standart sapma; Mann-Whitney U testi.

Avidin-Biotin kompleks immünoperoksidaz yöntemi ile COX-2 antikorları uygulandı. Hazırlanan histolojik kesitlere immünohistokimyasal yöntem ile anti COX-2, antikorları uygulandı. Antikoru pozitifliği enflamatuvar hücrelerde pozitif sitoplazmik boyanma varlığına göre yapıldı. Değerlendirme Owens ve ark.nın<sup>[5]</sup> belirlediği kriterlere göre yapıldı. Buna göre en iyi boyanan alanlar saptandı ve antikorlar boyanma şiddeti ve yaygınlığına göre skorlandı. Yüzde ikinin altında boyanma yok kabul edildi, [(0) boyanma, skor 0], %2 ila %10 arası hafif derecede boyanma, [(+) boyanma, skor 1], %10 ila %50 arası orta derecede boyanma, [(++) boyanma, skor 2], %50'nin üstü ise şiddetli boyanma, [(+++)] boyanma, skor 3] olarak kabul edildi.

### İstatistiksel incelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS 2007&PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerin (ortalama ± standart sapma) yanı sıra normal dağılım gösteren niceliksel verilerin gruplar arası karşılaştırmalarında one-way ANOVA test ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Tukey HSD test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis test ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Mann-Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise ki-kare test kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

### BULGULAR

Grupların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ( $p < 0.01$ ). Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığını saptamak için yapılan post hoc Tukey HSD testine göre kontrol grubu hastaların yaşları aspirine duyarlı ve aspirine duyarsız hasta grubundan anlamlı düzeyde düşük bulundu ( $p = 0.010$ ;  $p = 0.012$ ). Aspirine duyarsız hasta grubu ile aspirine duyarlı hasta grubunun yaşları arasında anlamlı farklılık bulunmadı ( $p = 0.962$ ). Grupların cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p > 0.05$ ).

Aspirine duyarlı ve aspirine duyarsız hasta gruplarının nazal polipozis klinik evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p > 0.05$ ) (Tablo 2). Grupların COX-2 yaygınlık evreleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulundu ( $p < 0.01$ ) (Tablo 3). Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığını saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalarda; aspirine duyarlı grubun COX-2 yaygınlık evreleri aspirine duyarsız ve kontrol grubu hastalardan anlamlı düzeyde düşük bulundu ( $p = 0.014$ ;  $p = 0.002$ ). Aspirine duyarsız ve kontrol grubu hastaların COX-2 yaygınlık evreleri arasında anlamlı farklılık bulunmadı ( $p = 0.324$ ;  $p > 0.05$ ).

Grupların COX-2 şiddetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ( $p < 0.05$ ) (Tablo 4). Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığını saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalarda; aspirine duyarlı

| <b>Tablo 3</b>                                              |                        |                    |         |          |
|-------------------------------------------------------------|------------------------|--------------------|---------|----------|
| Gruplara göre COX-2 yaygınlık evrelerinin değerlendirilmesi |                        |                    |         |          |
|                                                             | COX-2 yaygınlık evresi |                    |         | <i>p</i> |
|                                                             | Ort.±SS                | Medyan<br>(%25-75) | Dağılım |          |
| Aspirine duyarlı grup (n=14)                                | 1.07±0.62              | 2.57               | 2-3     | 0.004    |
| Aspirine duyarsız grup (n=19)                               | 1.79±0.85              | 2.00               | 1-3     |          |
| Kontrol grubu (n=9)                                         | 2.11±0.60              | 2.00               | 2-2.50  |          |

Ort.±SS: Ortalama ± standart sapma; Kruskal Wallis test;  $p < 0.01$ .

**Tablo 4**  
Gruplara göre COX-2 şiddetinin değerlendirilmesi

|                              | COX-2 yaygınlık evresi |                    |         | p     |
|------------------------------|------------------------|--------------------|---------|-------|
|                              | Ort.±SS                | Medyan<br>(%25-75) | Dağılım |       |
| Aspirine duyarlı grup (n=14) | 1.36±0.74              | 1.50               | 1-2     | 0.004 |
| Aspirine duyarlı grup (n=19) | 2.00±0.88              | 2.00               | 1-3     |       |
| Kontrol grubu (n=9)          | 2.11±0.60              | 2.00               | 2-2.50  |       |

Ort.±SS: Ortalama ± standart sapma; Kruskal Wallis testi; p<0.05.

grubun COX-2 şiddeti aspirine duyarlı ve kontrol grubu hastalardan anlamlı düzeyde düşük bulundu (p=0.036; p=0.022). Aspirine duyarlı ve kontrol grubu hastaların COX-2 şiddetleri arasında anlamlı farklılık görülmedi (p=0.852; p>0.05).

Grupların COX-2 şiddetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu (p<0.05). Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığını saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalarda; aspirine duyarlı grubun COX-2 şiddeti aspirine duyarlı ve kontrol grubu hastalardan anlamlı düzeyde düşük bulundu (p=0.036; p=0.022). Aspirine duyarlı ve kontrol grubu hastaların COX-2 şiddetleri arasında anlamlı farklılık görülmedi (p=0.852; p>0.05).

## TARTIŞMA

Aspirin duyarlılığı sendromunun mekanizması Widal'in ilk tanımladığı dönemden bu yana birçok araştırmacı tarafından ele alınmıştır. Önceleri immünoglobulin (Ig)E aracılı bir hipersensitivite olarak düşünülen bu durum daha sonra Szczeklik'in<sup>[6]</sup> çalışmalarıyla ortaya koyduğu siklooksijenaz teorisiyle açıklanmaya çalışılmış ve bu teori yaygın kabul görmüştür. Son yıllarda aspirin duyarlılığının patogenezinin aydınlatılması için yoğun çalışmalar yapılmakla birlikte halen pek çok nokta bilinmemektedir.

Aspirin ve diğer NSAİİ'ler etkilerini siklooksijenaz yolunun regülatör enzimi olan COX enzimini inhibe ederek gösterir. Araşidonik asit metabolizmasında membran fosfolipitleri, araşidonik asit üzerinden 5-Lipoksijenaz (5-LOX) ve COX olmak üzere iki ayrı yola girmektedir. 5-LOX yolu üzerinden LTC4, LTD4, LTE4 oluşurken, COX yolu üzerinden prostaglandinler ve tromboksanlar oluşur. Sisteinil lökotrienler; eozinofil göçü, mukus artışı, damar geçirgenliğinde artış, bronş düz kaslarında kontraksiyon ve hiperplaziye yol açarlar. Sisteinil lökotrienler bu etkileri nedeniyle aspirine duyarlı hastaların kliniğinden sorumlu tutulmuş ve yapılan çalışmalarda da aspirine duyarlı hastaların; nazal polip dokusu,

bronş yıkama sıvısı, idrar ve periferik kanında sLT artışı gösterilmiştir.<sup>[7,8]</sup> Bu artışın COX ürünlerindeki azalma ile aynı düzeyde olmaması ve aspirine duyarlı astımlı hastalarda inhale PGE2'nin verilmesi ile aspirine karşı bronkokonstriktör yanıtın önlenmesi ve yanı sıra idrarda LTE4 düzeyinde artma olmaması PGE2'nin sLT üzerine direkt bir inhibitör etkisinin olabileceği düşüncesini doğurmuş ve yapılan çeşitli çalışmalarla bu düşünce desteklenmiştir.<sup>[9,10]</sup>

Bu çalışmada elde ettiğimiz veriler aspirine duyarlı hastaların nazal polip dokusunda COX-2 enzimi gen ekspresyonunun hem aspirine duyarlı gruba, hem de kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu göstermekteydi. Aspirine duyarlı grup ve kontrol grubu arasında ise anlamlı bir fark izlenmedi.

Aspirin ve diğer NSAİİ ilaç alımı sonrası COX-1 enziminin inhibisyonu ve indüklenebilir izoform olan COX-2 enziminin yetersiz regülasyonu ve düşük ekspresyonu sonuçta COX yolu ürünlerinden olan PGE2'nin yetersiz sentezine neden olur. PGE2 yetersizliğinin de lipoksijenaz yolu üzerindeki inhibisyonu azaltacağı, sisteinil lökotrien artışına neden olacağı, bunun da sonuçta artmış mukus sekresyonu, eozinofil göçü ve bronkospazma neden olarak bu hastalardaki kliniği açıklayabileceği düşünülmektedir.

Sousa ve ark.<sup>[11]</sup> çalışmaya aldıkları hastaları aspirin provokasyon testiyle aspirine duyarlı ve aspirine duyarlı olarak gruplandırmış ancak astımlı hastaların bronş biyopsilerinde kontrol grubuna göre COX-1 düzeylerinde fark bulamadıklarını, COX-2 düzeylerini ise anlamlı olarak daha düşük bulduklarını bildirmişlerdir. Ancak epitelyum ve submukozada COX-2 düzeyleri arasında fark bulamamışlardır. Yazarlar, submukozal enfamatuvar hücre eozinofil yoğunluğunu aspirine duyarlı grupta daha yüksek bulduklarını ayrıca hem eozinofil hem de mast hücrelerinde COX-2 ekspresyon düzeyini aspirine duyarlı grupta, aspirine duyarlı gruba göre daha düşük bulduklarını bildirmişlerdir. Picado ve ark.<sup>[12]</sup> aspirine duyarlı gruptaki hastaların nazal polip dokularında, aspirine duyarlı gruba göre COX-2 gen ekspresyonunu anlamlı

olarak düşük bulmuşlardır. Picado ve ark.<sup>[12]</sup> ve Sousa ve ark.nın<sup>[11]</sup> farklı dokularda çalışmalarına rağmen elde ettikleri benzer sonuçları, artmış sisteinil lökotrienlerden sorumlu tululan PGE2 düzeyi düşüklüğünü açıklar niteliktedir. Cowburn ve ark.<sup>[13]</sup> bronşiyal biyopsilerde immünohistokimyasal yöntemle, provokasyon testiyle gruplandıkları aspirine duyarlı ve aspirine duyarsız hastalarda; lökotrien A4 hidrolaz, 5-LOX, COX-1 ve COX-2 düzeylerinde her iki grup arasında anlamlı bir fark bulamazken, lökotrien C4 sentaz düzeyini aspirine duyarlı hastalarda kontrol grubuna göre 18 kat, aspirine duyarsız gruba göre de beş kat yüksek bulmuş ve patogeneşte artmış lipoksijenaz aktivitesini vurgulamışlardır.

Ayrıca Adamjee ve ark.<sup>[14]</sup> ve Owens ve ark.<sup>[5]</sup> 2006 yılında yaptıkları iki farklı çalışmada aspirine duyarlı hasta gruplarında, aspirine duyarsız hastalara göre COX-2 ekspresyon düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulamazken aspirine duyarlı hastalarda 5-LOX düzeylerini, aspirine duyarsız gruba göre yüksek bulmuşlar ve Cowburn ve ark.nın<sup>[13]</sup> değindiği bozulmuş lipoksijenaz regülasyonu mekanizmalarına dikkat çekmişlerdir. Bu çalışmaların sonuçları,<sup>[5,13,14]</sup> Picado ve ark.<sup>[12]</sup> Sousa ve ark.<sup>[11]</sup> ve çalışmamızın sonuçları ile uyuşmaktadır. Fakat Owens ve ark.<sup>[5]</sup> çalışmalarında nazal polip epiteli ve submukozal bezlerde ekspresyon düzeyini incelemiş, aspirine duyarlı hastaların submukozal bezlerinde 5-LOX yüksek bulmakla birlikte, epitelde fark bulamamış ancak Owens ve ark. çalışmalarında, Sousa ve ark.nın<sup>[11]</sup> vurguladığı submukozal enflamatuvar hücrelere değinmemişlerdir. Sousa ve ark.nın<sup>[11]</sup> çalışmalarında da Owens ve ark.nın<sup>[5]</sup> çalışmalarına benzer şekilde submukozal hücrelerde ve epitelyum hücrelerinde aspirine duyarlı ve aspirine duyarsız gruplarda COX-2 ekspresyonları arasında fark görülmemiş ancak Sousa ve ark.<sup>[11]</sup> aspirine duyarlı grupta submukozal enflamatuvar hücrelerde COX-2 ekspresyonunu düşük bulmuşlardır.

Pérez-Novo ve ark.<sup>[15]</sup> çalışmalarında lökotrienlerin yapımından sorumlu olan enzimlerin (5-LOX-LOX ve LTC4 sentaz) ekspresyonunda artış bulmakla beraber, aynı çalışmada aspirine duyarlı ve aspirine duyarsız nazal poliplilerde eozinofil miktarının bir göstergesi olan eozinofilik katyonik protein (ECP) konsantrasyonu ile sLT sentezi arasında da bir uyum saptamış ve bu artmış lipoksijenaz miktarının aspirin duyarlılığından ziyade dokudaki eozinofili ile ilişkili olabileceğini bildirmiştir. Ayrıca Picado ve ark.<sup>[16]</sup> COX-2 gen regülasyonunu düzenleyen sitokinlerin transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör kapp B'nin aspirine duyarlı hastalarda düşük eksprese edildiğini ortaya koymuş ve sonuçta kendi çalışmalarında ve bizim çalışmamızdaki COX-2'nin düşük ekspresyonunu bu bulgu ile desteklemişlerdir.

Bu çalışmada Owens ve ark.nın<sup>[5]</sup> çalışmalarına benzer şekilde hastaların provokasyon testine onay vermeyeceğini düşünerek ve bu testin risklerini de göz önüne alarak hastaları öykülerine göre gruplandırdık. Çalışmada Owens ve ark.<sup>[5]</sup> ve Adamjee ve ark.nın<sup>[14]</sup> çalışmalarına benzer şekilde arşivlenmiş dokuda, immünohistokimyasal yöntemler kullanıldı. Polimeraz zincir reaksiyonu, immünohistokimyasal tekniklere göre daha hassas olmakla birlikte bu teknikle mesajcı ribonükleik asit (m-RNA) kaybı olabileceği unutulmamalıdır.

Owens ve ark.<sup>[5]</sup> ayrıca patogeneşte tek başına lipoksijenazların artmış aktivitesinin sorumlu olamayabileceğini, artmış reseptör düzeylerinin de sorumlu olabileceğini vurgulamış ve reseptör regülasyonundaki bozukluklara değinmişlerdir. Sousa ve ark.<sup>[17]</sup> aspirine duyarlı hastaların nazal mukozasında lökotrien reseptörlerinin ekspresyonunda artış bildirmiştir. Bu sonuçlar lökotrienlere lokal aşırı yanıtılılığı düşündürmekle birlikte, aspirine duyarlı poliplerin patogeneşte sisteinil lökotrienlerin ve reseptörlerinin rolü tartışmalıdır, çünkü hem sisteinil lökotrien (CysLT) reseptör-1 antagonisti hem de 5-LOX inhibitörü nazal semptomların hafiflemesi ve polip boyutunun küçülmesinde aspirine duyarlı ve aspirine duyarsız hastalarda benzer etki göstermiştir.<sup>[18]</sup>

Picado ve ark.nın<sup>[16]</sup> çalışma sonuçları ve bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar, aspirine duyarlı hastalardaki araşidonik asit metabolizması farklılığını bozulmuş COX-2 regülasyonu ile açıklayabilir. Nitekim Picado ve ark.nın<sup>[16]</sup> COX-2 gen regülasyonunu düzenleyen bazı sitokinlerin transkripsiyon faktörü olan ve bu sitokinlerin sentezinde anahtar rol oynayan nükleer faktör kapp B'nin aspirine duyarlı hastalarda, aspirine duyarsız gruba göre düşüklüğünü göstermiştir. Bu sonuç Picado ve ark.nın<sup>[16]</sup> çalışmasını ve bizim çalışmamızı önemli ölçüde destekler niteliktedir.

Nazal polipozisli aspirine duyarlı hastalar, tüm nazal polipli hastalar içinde sık nüks ve agresif seyir nedeniyle daha dikkat edilmesi gereken bir gruptur. Aspirin duyarlılığı mekanizmasının bu hastalarda ortaya konulmasının nazal polipozis patogezi ve tedavisinin aydınlatılmasında önemli veriler sağlayacağını düşünüyoruz. Ancak gelecekte bu konuda daha çok çalışma yapılmasına gereksinim vardır. Literatürde aspirine duyarlı hastalarda PGE2 sentezinin düşüklüğü ve buna bağlı olarak lipoksijenazlar üzerinde inhibitör etkisi ortadan kalktığı için artmış sLT düzeyleri ve bunun klinik sonuçları arasında fikir birliği olmakla birlikte bunun hangi mekanizmayla ortaya çıktığı konusu hala net değildir.

Çalışmalarda ortaya çıkan çeşitli enzimlerin regülasyon düzeylerindeki farklılıklar dikkatli ele alınmalı, lokal enflamatuvar faktörlerin verileri etkileyebileceği unutulmamalı ve sonuçlar regülasyon mekanizmalarındaki

değişikliklerin nedenlerini ortaya koyan daha ileri çalışmalarla desteklenmelidir.

### Sonuç

Çalışmamızda aspirine duyarlı hastalarda, aspirine duyarlı hastalara ve kontrol grubuna göre COX-2 geninin düşük eksprese edildiği saptandı. Bu bulgu aspirine duyarlı hastalarda COX-2 enziminin bozulmuş regülasyonuna işaret etmektedir; Bu sonuç aspirin ve diğer NSAİİ alımı sonrası COX-1 enziminin inhibisyonu, sonrasında aspirine duyarlı hastalarda COX-2 enziminin yeteri kadar regüle olamaması ve PGE2 sentezinin azalması hipotezini desteklemektedir. Ancak patogeneze tek başına COX-2'nin yetersiz regülasyonunu sorumlu tutmak için özellikle enzim regülasyon mekanizmalarını aydınlatan daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Sonuç olarak, bizim tarafımızdan veya diğer araştırmacılar tarafından ele alınan araşidonik asit metabolizması bozuklukları konusu büyük bir ağaç gibidir ve muhtemelen yapılan her çalışmada ve oluşturulan her hipotezde ağacın farklı bir dalı ele alınmaktadır. Bu nedenle çalışmalarda konunun bütünlüğü göz ardı edilmemeli farklı regülasyon bozukluklarının birbirini etkileyebileceği unutulmamalıdır.

### Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

### Finansman

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

## KAYNAKLAR

- Kennedy DW, Bolger WE, Zinreich SJ. Sinüs hastalıkları. Çeviri Editörü: Özkarakaş H, Yıldırım N. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2003.
- Samter M, Beers RF Jr. Intolerance to aspirin. Clinical studies and consideration of its pathogenesis. *Ann Intern Med* 1968;68:975-83.
- Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinol Suppl* 2012;23: 1-298.
- Johansson L, Akerlund A, Holmberg K, Melen I, Stierna P, Bende M. *Acta Otolaryngol* 2000;120:72-6.
- Owens JM, Shroyer KR, Kingdom TT. Expression of cyclooxygenase and lipoxygenase enzymes in nasal polyps of aspirin-sensitive and aspirin-tolerant patients. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;132:579-87.
- Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma; advances in pathogenesis, diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:913-22.
- Mewes T, Riechelmann H, Klimek L. Increased in vitro cysteinyl leukotriene release from blood leukocytes in patients with asthma, nasal polyps, and aspirin intolerance. *Allergy* 1996;51:506-10.
- Kowalski ML, Pawliczak R, Wozniak J, Siuda K, Poniatowska M, Iwaszkiewicz J, et al. Differential metabolism of arachidonic acid in nasal polyp epithelial cells cultured from aspirin-sensitive and aspirin-tolerant patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:391-8.
- Pavord ID, Wong CS, Williams J, Tattersfield AE. Effect of inhaled prostaglandin E2 on allergen-induced asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:87-90.
- Sestini P, Armetti L, Gambaro G, Pieroni MG, Refini RM, Sala A, et al. Inhaled PGE2 prevents aspirin-induced bronchoconstriction and urinary LTE4 excretion in aspirin-sensitive asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:572-5.
- Sousa Ar, Pfister R, Christie PE, Lane SJ, Nasser SM, Schmitz-Schumann M, et al. Enhanced expression of cyclooxygenase isoenzyme 2 (COX-2) in asthmatic airways and its cellular distribution in aspirin-sensitive asthma. *Thorax* 1997;52:940-5.
- Picado C, Fernandez-Morata JC, Juan M, Roca-Ferrer J, Fuentes M, Xaubet A, et al. Cyclooxygenase-2 mRNA is downexpressed in nasal polyps from aspirin-sensitive asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:291-6.
- Cowburn AS, Sladek K, Soja J, Adamek L, Nizankowska E, Szczeklik A, et al. Overexpression of leukotriene C4 synthase in bronchial biopsies from patients with aspirin-intolerant asthma. *J Clin Invest* 1998;101:834-46.
- Adamjee J, Suh YJ, Park HS, Choi JH, Penrose JF, Lam BK, et al. Expression of 5-lipoxygenase and cyclooxygenase pathway enzymes in nasal polyps of patients with aspirin-intolerant asthma. *J Pathol* 2006;209:392-9.
- Pérez-Novo CA, Watelet JB, Claeys C, Van Cauwenberge P, Bachert C. Prostaglandin, leukotriene, and lipoxin balance in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1189-96.
- Picado C, Bioque G, Roca-Ferrer J, Pujols L, Mullol J, Benitez P, et al. Nuclear factor-kappaB activity is down-regulated in nasal polyps from aspirin-sensitive asthmatics. *Allergy* 2003;58:122-6.
- Sousa AR, Parikh A, Scadding G, Corrigan CJ, Lee TH. Leukotriene-receptor expression on nasal mucosal inflammatory cells in aspirin-sensitive rhinosinusitis. *N Engl J Med* 2002;347:1493-9.
- Dahlen B, Nizankowska E, Szczeklik A, Zetterström O, Bochenek G, Kumlin M, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1187-94.