

T.C.  
Sağlık Bakanlığı  
Dr Lutfi Kırdar Kartal  
Eğitim Ve Araştırma Hastanesi  
II. Kulak Burun Boğaz Klinięi  
Klinik Őefi: Dr.Arif ŞANLI

**KRONİK RİNOSİNÜZİT HASTALARINDAKİ NAZAL POLİPLERDE  
MYELOPEROKSİDAZ AKTİVİTESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. A.BURÇİN SARISOY

İSTANBUL 2006

Birlikte çalışma onuruna eriştiğim, asistanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, insani değerleri ile örnek aldığım, her zaman yakın ilgi ve desteğini gördüğüm değerli hocam ve klinik şefim Sayın Dr. Arif ŞANLI' ya,

İhtisasım süresince desteklerini benden esirgemeyen, önerilerinden faydalandığım, deneyimlerini paylaşmaktan çekinmeyen şef muavinimiz Sayın Dr. Sedat AYDIN' a,

Desteğini, yardımlarını ve fikirlerini hiçbir zaman unutmayacağım ve bugünlere gelmemizde bizden yardım ve desteğini esirgemeyen Sayın Dr. Mustafa PAKSOY' a,

Asistanlığımın son dönemlerine kadar birlikte çalıştığım, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım ve tezimin oluşmasında emeği olan Dr. Ziya BOZKURT ve tezimdeki patolojik değerlerin saptanmasını sağlayan eşi Dr. Süheyla BOZKURT' a,

Asistanlığım boyunca bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen ve stresli ortama rağmen her zaman bana bir kardeş gibi davranan Dr. Mehmet EKEN' e,

Asistanlığımın bir bölümünde de olsa birlikte çalışma fırsatı bulduğum, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Dr. Fatma Tülin KAYHAN' a,

Uzmanlık eğitimim boyunca her türlü problemimde benden yardımlarını esirgemeyen, deneyimlerini benimle paylaşan Dr. Resul ÖZTÜRK' e,

Asistanlığımın büyük bölümünü birlikte geçirdiğim, tez fikrimin ortaya çıkmasında büyük katkıları olan Dr. İlder TEZER' e,

İhtisas süremın büyük bölümünü birlikte asistan olarak geçirdiğim, bilgilerini benimle paylaşmaktan çekinmeyen Dr. Cenk EVREN ve Dr. Günay ATEŞ' e,

Eğitimim süresince sevgi ve dostluklarını benden esirgemeyen, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma,

Uyum içerisinde çalıştığım servis hemşire ve personeline,

Bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan, desteklerini benden hiç bir zaman esirgemeyen canım anneme, babama ve ağabeyime,

En içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. A. Burçin Sarısoy

## **KISALTMALAR**

NP: Nazal polipozis

MPO: Myeloperoksidaz

ROP: Reaktif oksijen partikülleri

SOR: Serbest oksijen radikalleri

MDA: Malondialdehit

SOD: Süperoksitdismütaz

GPx: Glutasyon peroksidaz

CAT: Katalaz

IL: İnterlökin

CFTR: Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator

TNF: Tümör nekroz faktör

GM-CSF: Granulocyte/macrophage colony-stimulating factor

RANTES: Regulated on Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted

TARC: Thymus and Activation-Regulated Chemokine

PMNL: Polimorf nüveli lökosit

ADA: Adenozin deaminaz

## İÇİNDEKİLER

GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
MATERYAL VE METOD.....	26
BULGULAR.....	28
TARTIŞMA.....	34
SONUÇ.....	42
ÖZET.....	43
KAYNAKLAR.....	44

## **GİRİŞ:**

Nazal polipler nazal mukozadan kaynaklanıp, nazal kaviteye sarkan ve belirgin özelliği ödem olan düzgün yüzeyli, jelatinöz ve farklı boyutlarda, sıklıkla multipl olan, sık görülen benign intranasal kitlelerdir. Ayrıca sinüs veya nazal mukozanın inflamasyonu ile burun tıkanıklığının en önemli nedenlerindedir.

Polip eski Yunanca'dan köken alan bir kelimedir ve çok ayaklı (poli=çok, pou=ayak) anlamına gelir.

Nazal poliplerden M.Ö. 2500 yılından kalmış Antik Mısır hiyelografik yazılarında bahsedilmektedir. Belki de hasta ve doktor adının bilindiği (Hasta:Kral Sahura, Doktor:Ni-Ankh Sekhmet) en eski hastalıktır (1). İlk yazılı bilgiler M.Ö. 1000 yıllarında Hint kaynaklarında saptanmıştır. Hipokrat (M.Ö. 460-370) ilk defa polibin tanımını yapmıştır ve burundan nasofarenkse doğru bir tel sokularak polipektomi yapmayı tanımlamıştır. Hipokrat zamanında ayrıntılı medikal tedavi ve polipektomi teknikleri anlatılmıştır (2). Cerrahi sonrasında, nazal bölgede meydana gelen kanamalar için sünger yerleştirilmiş ve tedavisinde koku ve yapraklar gibi çeşitli yöntemler kullanılmıştır. Ancak en büyük katkıyı İbn-i Sina yapmış, bugün kullandığımız snarelere çok benzer aletler ile polipleri çıkarmış, polipleri kızgın demirler ile dağlamıştır (koterizasyon).

19.yy. ortalarında poliplerin histolojilerini tanımlayan, ilk larenjektomi yapan cerrahlardan olan Billroth, polipleri neoplastik bir hastalık olarak tanımlamıştır. 1882'de Zuckerlandl, poliplerin etmoid yapılardan, burun lateral duvarından kaynaklandığını söylemiş ve yapılarına ilişkin bilgi vermiştir (3). 1954 yılında Berdal, nasal polipozisin neoplastik değil inflamatuvar bir proces olduğunu öne sürmüştü ve sinüs mukozasındaki inflamatuvar değişikliklerle poliplerdekinin aynı olduğunu göstermiştir. 1930' lu yıllarda nazal poliplerin alerji sonucu oluştuğu düşünülmüş, ancak yapılan çalışmalar poliplerin atopik kişilerde daha fazla görülmediğini ortaya çıkarmıştır ve 1970' lerden sonra alerji sonucu oluştuğu fikri terk edilmiştir. Bugün nasal polipozis inflamatuvar bir proces olarak kabul edilmektedir.

Nasal polipozisin patogenezini açıklayabilecek tek bir etyolojik faktör bulunmamaktadır, fakat inflamasyon halen tüm nasal poliplerde major faktör olmayı sürdürmektedir. Özellikle kronik persistan inflamasyon, etyolojide major faktör olarak kabul edilmektedir.

Nasal polip dokuları histolojik olarak nötrofil ve eozinofil gibi inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu ile karakterizedir. Bu inflamatuvar hücrelerin aktivasyonu ile nazal mukozada oluşan hasar, nazal epitel ve mukus glandlarındaki değişimin muhtemel sorumlusu olabilir. Bu çalışmada, lökosit infiltrasyonunun bir göstergesi olan ve serbest oksijen radikallerinin

oluşumunda görevli myeloperoksidaz(MPO) enziminin, kronik rinosinüzite bağlı geliştiği düşünölen nasal polip dokularındaki aktiviteleri araştırılmıştır.

## GENEL BİLGİLER:

### BURUN LATERAL DUVAR VE PARANAZAL SİNÜSLERİN EMBRİYOLOJİSİ

Damağın gelişimine eş zamanlı olarak, lateral nazal duvarda paranasal sinüslerin oluşumuna yönelik değişiklikler erken fetal hayatta başlar (4). Klasik anatomik incelemeler, paranasal sinüs gelişiminin başlangıcı olarak “*ethmotürbinalis*” denen lateral nazal duvar çıkıntılarını gösterirler (5). Embriyolojik gelişimin 8. haftasında 5-6 çıkıntıdan oluşan bu yapılar ortaya çıkar, ancak sonuçta regresyon ve füzyon yoluyla 3 veya 4 çıkıntı kalır. Gelişim esnasındaki ilk ethmotürbinal regresyonda bu oluşumun çıkan bölümü agger nasi’yi oluştururken, inen bölümü unsinat proçes’i oluşturur. İkinci ethmotürbinal orta konkayı oluşturur. Üçüncü ethmotürbinal süperior konkayı, dördüncü ve beşinci ethmotürbinaller ise birleşerek “*supreme*” konkayı yapar. Bu oluşumların tamamının embriyolojik olarak etmoid kaynaklı olduğu kabul edilir. Diğer bir çıkıntı olan maksillotürbinal çıkıntıda bu oluşumların inferiorundan kaynaklanır. Bu çıkıntı da sonuçta alt konkayı oluşturur. Ancak bu oluşum embriyolojik olarak etmoid kaynaklı olarak kabul edilmez.

Etmoidoturbinaller arasında uzanan primer oluk ise muhtelif nazal meatus ve resesleri oluşturur. İlk primer oluk birinci ve ikinci etmotürbinaller arasında yer alır. Bu oluğun inen kolu etmoidal infundibulum, hiatus semilunaris ve orta meatusu oluştururken çıkan bölümünde frontal resesin oluşumuna katkıda bulunur. Primordial maksiller sinüs ise etmoid infundibulumun inferior bölümünden gelişir. İkinci primer oluk süperior meatusu, üçüncü primer oluk ise suprem meatusu teşkil eder (6).

Sagittal düzlemde bu oluşumlar basitçe çıkıntı ve oluklar olarak görünürler. Ancak seri koronal kesitlere bakıldığında etmotürbinallerin lamina paprisea ve kafa tabanı ile ilişkileri görülebilir. Lateral duvardan gelişimleri sırasında etmotürbinaller, etmoid kompleksi geçerek, orbitanın lamina papriseasına ve kafa tabanına tutunan kemiksel oluşumları yaparlar. Oluklar ise muhtelif prosesler ve reseslere dönüşerek etmoid kemiğin yaygın ve karmaşık pnömatisasyonunu meydana getirirler. Değişim devam ettikçe maksilla ve etmotürbinaller arasından, lateral nazal duvardan sekonder çıkıntı ve girintiler ortaya çıkmaya başlar. Çıkıntılar sekonder konkaya da orta nazal meatusun aksesuar konkası, girintiler ise sekonder oluk, aksesuar veya orta nazal meatus olarak isimlendirilirler. Primordial etmoid bullanın, sekonder lateral nazal duvar çıkıntısından ve primordial supra ve retrobullar reseslerin ise etmoid bullanın üst-arkasında oluşan sekonder oluktan meydana gelmekte oldukları genelde kabul görür (6,7).

Frontal sinüs ve frontal resesin gelişimi kişiden kişiye farklılık gösterir ve oldukça karmaşıktır. Frontal sinüsün, potansiyel olarak frontal resesten, bir ya da daha çok etmoid hücreden ve hatta bazen de etmoid infundibulumunun anterior süperior bölümünden doğrudan bir uzantı şeklinde gelişebileceği ileri sürülmüştür. Stammberger, frontal resesin primer ve sekonder etmotürbinaller arasındaki oluğun çıkan kolunun bir devamı olduğunu ve frontal sinüsün de bu resesin frontal kemiğin içine doğru pnömatizasyonundan kaynaklandığını savunmaktadır (5). Schaeffer ise fötal gelişiminin erken dönemlerinde sayıları dörde kadar çıkabilen kıvrım ve olukların orta meatusun ventral ve kaudal bölümünden ortaya çıktığını ve işte bu sekonder oluk ve kıvrımlardan da frontal resesin oluştuğunu ileri sürmüştür. Oluklar çıkıntı haline gelerek geliştikçe, frontal sinüsün ve bununla birlikte bazı anterior etmoidal hücrelerin nüvesini oluşturacaktır. Kasper, primer frontal oluğun sonuçta en anteriorda yer alan etmoid hücreleri, çoğunlukla ager nasi hücrelerini; sekonder frontal oluğun sıklıkla frontal sinüsü ve üçüncü ve dördüncü olukların ise diğer anterior etmoidal hücreleri oluşturduğunu ileri sürmektedir. Ancak nazofrontal bağlantının büyük değişiklikler göstermesi nedeni ile bu olukların herhangi biri frontal sinüsü oluşturabilir. Bu nedenle, frontal sinüs frontal resesin bir etmoid hücreden kaynaklanarak ve bir bütün halinde frontal kemiğin içinde uzanması ya da nadiren, etmoid infundibulumun ventral uzanımı ile oluşturulabilir (6).

Çıkıntı ve olukların oluşumuna ilave olarak kartilajinöz bir kapsül de gelişmekte olan nazal kaviteyi çevreler ve sinonazal gelişimde önemli bir rol oynar. Sekizinci haftada, gelecekte alt, orta ve üst konkalar haline dönüşecek olan 3 yumuşak doku çıkıntısı ya da preturbinate ortaya çıkar. Dokuzuncu ve 10.haftalarda ise yumuşak dokudan oluşan preturbinatların içini 2 adet kartilaj çıkıntı işgal etmeye başlar. Bu haftalarda, altında bir kartilajinöz nüve ile birlikte geleceğin unsinat proçesi olan bir yumuşak doku yükseltisi ortaya çıkar. Bu yapı genişler ve 13-14. haftalarda bu oluşumun lateralinde etmoidal infundibulumuna denk gelen bir boşluk gelişir. Onaltıncı haftaya kadar, geleceğin maksiller sinüsü infundibulumun inferiorundan gelişmeye başlar. Kartilajinöz yapılar bu gelişimsel süreç ilerledikçe ya resorbe ya da ossifiye olurlar. Böylelikle kartilaj kapsül sinonazal gelişimde önemli bir rol oynar.

Wang ve ark.'nın yaptığı çalışma sonuçlarına göre dört paranazal sinüs çiftinin tamamı kartilajinöz nazal kapsülden kaynaklanmaktadır (8).

Paranazal sinüslerin embriyolojisinin ince ayrıntıları konusunda araştırmacılar arasında fikir birliği sağlanmasa da büyük sinüslerin etmoid bölgeden kaynaklandıkları açıktır

(7). Belli etmoid hücreler, büyük sinüsleri oluşturacakları yüz kemikleri içine doğru pnömatize olarak sonuçta bu sinüsleri oluştururlar.

Sfenoid sinüsün gelişimi diğer paranasal sinüslere göre özellik arzeder. Fötal gelişimin 3. ayında, nazal mukoza kartilajinöz nazal kapsülün posterior bölümüne invajine olur. Bu invajinasyon, nazal kavitenin kartilajinöz kupolar reses'i olarak adlandırılan cep benzeri bir yapı oluşturur. Bu kartilajı çevreleyen duvar, fötal gelişimin ilerleyen aylarında ossifiye olur ve bu oluşum ossiculum Bertini olarak adlandırılır. 2. ve 3. yaşlarda araya giren kartilaj resorbe olur, ossiculum Bertini sfenoid gövdelerine tutunur ve kavite de sfenoide dönüşür. Pnömatizasyon posteriora, lateral ve inferiora doğru devam eder ve yaklaşık 6-7. yıllarda pterigoid kanal sinirine (vidian sinir) kadar ulaşır. Gelişimin devamı ile anterior klinoid ve pterigoid proçes de pnömatize olabilir. İnsanların çoğunda sinüslerin pnömatizasyonu 9-12 yaşları arasında tamamlanır (6, 9).

## **BURUN LATERAL DUVAR VE PARANASAL SİNÜSLERİN ANATOMİSİ**

Etmoid sinüs, karmaşıklığı ve kişiden kişiye farklılıklar göstermesi nedeniyle sıklıkla "*labirent*" olarak da adlandırılır. Etmoid labirent yapısının, embriyolojik yapıları esas alarak bir takım lamellerle ayrılması anatomik yapının anlaşılmasını kolaylaştırmıştır. Bu lameller obliktir ve birbirlerine paralel olarak yerleşmişlerdir.

İlk lamel uncinat proçestir. İkinci lamel etmoid bullaya denk gelir. Üçüncü lamel ise orta konkanın bazal lamellasıdır. Orta konkanın bazal lamellası anterior ve posterior etmoidleri birbirinden ayırdığı için özel bir öneme sahiptir. Frontal, maksiler sinüsler ve anterior etmoidler arka meatustan kaynaklanır ve dolayısıyla da buraya drene olurlar. Posterior etmoid hücreler süperior ve supreme meatuslardan kaynaklanır ve buralara açılırlarken, sfenoid sinüs sfenoetmoidal resese drene olur. Bu lameller kişiden kişiye fazla farklılık göstermeyen sabit oluşumlar olduklarından, ameliyat sırasında cerrahın oryantasyonu açısından çok önemli yapılardır (6).

**Agger nazi:** İfundibulum süperior bölümünden veya frontal reses bölgesinden kaynağını alan anterior etmoid hücrenin adıdır (5). Orta konkanın lateral nazal duvara eklenme yerinin hemen lateralinde bir çıkıntı olarak göze çarpar. Latince kabartı anlamına gelen "*agger*" ile burun anlamına gelen "*nasi*" kelimelerinden oluşur. Anteriorda maksillanın frontal proçesi, süperiorda frontal sinüs/reses, anterolateralde nazal kemikler ve inferolateralde ise lakrimal kemikle çevrilmiştir. Agger nazi inferomediale doğru pnömatize olarak uncinat proçesi pnömatize eder (6).

**Unsinat proçes:** Bu etmoidal yapı sagittal planda yerleşmiş olup, neredeyse etmoid bullaya paraleldir. Yaklaşık 3-4 mm genişliğinde ve 1,5-2 cm uzunluğundadır. Posterior kenarı serbesttir. Hiatus semilunaris, unsinatın posterior kenarında hemen arkasında yer alır. Anteriorda ve süperiorda orta konka ve agger nazinin anterior bölümünün lateral tutunma yerinin hemen altında maksillanın etmoid krestine (christa ethmoidalis) tutunur. Bu noktanın hemen altında ise lakrimal kemiğin posterioru ile birleşir. Unsinat proçesin anterior inferiorda herhangi bir tutunma yeri yoktur. Posterior ve inferiorda inferior konka kemiğinin etmoidal proçesine tutunur. Posterior ve süperior sınırlarında palatin kemiğinin lamina perpendikularisine tutunmak için küçük kemik çıkıntılar oluşturur (5,10).

Unsinat alt konka kemiğine tutunma yerinin anterior ve posteriorunda başka bir tutunma yerine sahip değildir. Burada lateral nazal duvar sadece kemikten değil, daha çok, araya giren ince bir bağ dokusu tabakası olan orta mea mukozası ve sinüs mukozasından ibarettir. Bu alanlar anterior ve posterior “fontaneller” olarak adlandırılırlar. Posterior fontanel, anteriordan çok daha büyük ve belirgin bir oluşumdur. Burada sıklıkla aksesuar maksiller ostium görülür. Aksesuar ostiumlar sıklıkla posterior fontanel bölgesinde ve hastaların %20-25’ inde görülürler (6).

Unsinat proçesin orta konkanın tutunduğu yerin posterior ve süperioruna uzandığı ve çoğunlukla laterale doğru dönerek orbitanın lamina papriseasına yapıştığı görülür. Unsinatın bu bölümünün inferior ve lateralinde infundibular boşluğun süperior bölümü olan resesus terminalis yer alır. Yine aynı bölümün süperior ve medialinde ise büyük çoğunlukla frontal resesin tabanı bulunur. Alternatif olarak unsinat, santralde doğrudan kafa tabanına ya da medialde cribriform plate insersiyonunun yakınında, konkanın vertikal lamelinin süperioruna tutunur (5,6).

Unsinat proçes, etmoidal infundibulumun antero-medial sınırını oluşturur. Seyrinin büyük bölümünde 3 tabakadan oluşan bir yapıdır. Bunlar anteromedialde nazal veya orta meatal mukozaya, etmoid kemik ve daha posterolateralde de infundibular mukozadır. Unsinat proçesin lateral nazal duvara ve lamina papriseaya göre konumu sıklıkla 140 derecelik bir açı ile ifade edilir. Ancak bu açıda da kişiden kişiye önemli farklar vardır. Yaygın polipoid hastalıkta unsinat proçes mediale doğru itilebilir. Nadir vakalarda unsinat proçes pnömatize de olabilir (6).

**Etmoid bulla:** Etmoid havalı hücrelerinin en büyük ve en az değişkenlik gösterenlerinden biridir. Orta meatusta unsinat proçesin tam arkasında ve orta konkanın bazal lamelinin anteriorunda yer alır. Hücre lamina papriseanın üzerine yerleşir ve orta konkaya doğru bir kabarıklık oluşturur. İnce duvarlı, içi boş, yuvarlak bir kemiksel çıkıntıdır. Süperiorda, etmoid

bullanın anterior duvarı kafa tabanına uzanır ve frontal resesin posterior sınırını oluşturur. Posteriorde, bulla taban lameli ile kaynaşır ve birleşir (6).

**Hiatus semilunaris:** Hiatus, aralık ya da geçiş yeri; semilunaris ise yarımay şeklinde anlamına gelir. Adından anlaşılabilceği gibi bu yapı, unsinat proçesin posterior serbest kenarı ile etmoid bullanın anterior duvarı arasında yer alan yarımay şeklinde bir aralıktır. Bu yarık ile orta meatusla etmoid infundibulum birbirine bağlanır (6).

**Etmoid infundibulum:** Latince “*huni*” ya da “*huni şeklinde geçiş*” anlamına gelir. Etmoid infundibulum, muhtelif etmoid hücrelerden, maksiller sinüsten ve bazı olgularda da frontal sinüsten gelen sekresyonun orta meaya kanalize olduğu ve iletildiği bir huni vazifesi görür. Anterior etmoid bölgesinde yer alan üç boyutlu bir boşluktur. Medialde mukoza ile kaplı unsinat proçes, lateralde lamina paprisea, anterior ve süperiorda maksillanın frontal proçesi ve süperiolateralde de lakrimal kemikle sınırlandırılmıştır (10). Etmoid bullanın anterior duvarı, etmoid infundibulumun posterior sınırını oluşturur. Etmoid infundibulum, hiatus semilunaris aracılığı ile orta meayla bağlantılıdır. Maksiler sinüsün doğal ostiumu sıklıkla etmoid infundibulumun posteroinferior bölümünün 1/3 üne açılır (6).

**Sinüs lateralis (suprabullar ve retrobullar resesler):** Sinüs lateralis, etmoid bullanın postero süperiorunda yer alan ve suprabullar ve retrobullar resesler olarak da adlandırılan kişiden kişiye değişiklik gösteren bir hava boşluğudur (5). Sinüs lateralis orta konkanın bazal lamellasının anteriorunda yer aldığında, yerleşim olarak anterior etmoid bölgede bulunur. Ancak ventilasyon ve drenaj için ostiumu bulunmadığından yerleşim olarak anterior etmoid hücre olarak kabul edilmez ve daha çok orta meaya hiatus semilunaris süperior aracılığıyla açılan bir boşluk veya reses olarak düşünülür. Etmoid bulla, sıklıkla posteriorde sinüs lateralise açılır (6).

**Osteomeatal ünite:** Bu oluşum, belirli bir anatomik yapının adı olmayıp, birkaç adet orta meaya oluşumunu ortak olarak ifade etmekte kullanılmaktadır. Bu oluşumlar; unsinat proçes, etmoid infundibulum, anterior etmoid hücreler ve anterior etmoid hücrelerle frontal ve maksiler sinüslerin ostiumlarıdır. Osteomeatal ünite, anatomik olmaktan çok fonksiyonel bir yapıdır (6).

**Frontal reses ve sinüs:** Frontal reses, anterior etmoid sinüsün anterosüperiorunda yer alan ve frontal sinüsle bağlantısını sağlayan bölümüdür. Frontal resesin sınırları; lateralde lamina paprisea, medialde orta konka, anteriorde agger nasi hücrelerinin (eğer mevcutsa) süperior duvarı ve posteriorde da etmoid bullanın postero anterior duvarıdır. Agger nasi hücresi aşırı pnömatize ise frontal reses nispeten daralır (6).

**Maksiller sinüs:** Maksiler sinüs genellikle tek bir boşluk olup yukarıda orbita tabanı; aşağıda sert damak, alveoller ve maksillaların dental bölümü, yanda zigomatik proçes, arkada kaviteyi infratemporal ve pterigopalatin fossadan ayıran ince bir kemik tabakası ve içeride de unsinat proçes, fontaneller ve alt konka ile sınırlıdır. Maksiler sinüs ostiumu %71,8 olguda infundibulumun en postero-inferior 1/3 lük bölümünde yer alır.

Maksiler sinüs bölgesinde en çok rastlanan anatomik varyasyon infraorbital etmoid hücreler veya “*Haller hücreleri*”dir. Bu hücre, maksiler sinüsün etmoidal tavanı içine ve etmoid bullanın inferolateraline doğru pnömatize olan bir etmoid hücredir ve etmoid infundibulumu ve maksiler sinüs ostiumu ile yakın ilişki içerisindedir. %88 anterior, %12 oranında da posterior etmoidden kaynaklandığı düşünülür (6).

**Orta konka:** İkinci etmotürbinalden kaynaklanan etmoid kemiğin orta konkasının göze çarpan bazı önemli özellikleri vardır. Anteriorda konka, lateralde agger nazi bölgesine ve burada maksillanın krista etmoidalisine tutunur. Buradan süperior ve mediale doğru seyrederek vertikal düzlemde lamina kribrosanın lateraline tutunur. Bu insersiyon, horizontal olarak kafa tabanında ve inferiorda da lamina paprisea ve/veya maksiler sinüsün medial duvarında belli bir süre devam eder (5). Bu segment, anterior da hemen hemen koronal düzlemde iken daha posterior da neredeyse tamamen horizontal düzlemde yer alır. Bu bölüm, etmoid labirenti anterior ve posterior olarak bölümlere ayırır ve orta konkanın bazal (temel) laminası adını alır. Orta konkanın şekli değişkenlik gösterebilir. Paradoksal olarak kıvrık veya pnömatize olabilir (6).

**Posterior etmoid sinüs:** Posterior etmoid sinüs, embriyolojik olarak ikinci ve üçüncü primer oluktan kaynaklandığı için meatus süperior ve meatus supremaya açılan, bir ile beş arasındaki sayıda hücreden oluşur. Anteriorda orta konkanın bazal lamellası, posterior da sfenoid sinüsün anterior duvarı, lateralde lamina paprisea, medialde konka süperior ve konka supremanın vertikal bölümü ve bunlara eşlik eden meatuslar, süperiorda da etmoid tavanı ile sınırlandırılır. Posterior etmoidler kafa tabanına ve optik sinire yakınlıkları nedeniyle cerrahi açıdan özel bir öneme sahiptirler.

Onodi, posterior etmoid anatomisinin değişkenliği üzerine ayrıntılı araştırmalar yapmış, özellikle en arkadaki etmoid hücrenin optik sinirle ilişkisinin altını çizmiştir. En arkadaki bu hücrenin ileri derecede pnömatize olduğunda lamina paprisea boyunca arkaya, sfenoid sinüsün anterior duvarının içine doğru uzanacağını vurgulamıştır. Bu durumda sfenoid sinüsün lateral ve süperioru ile komşu olduğu kabul edilen optik sinir, posterior etmoid hücreye bitişik hale gelecektir. Posterior etmoid hücrelerin diseksiyonunda optik sinir travması ve körlük komplikasyonu bu nedenle gelişebilir. Günümüzde bu anatomik varyasyon

“*Onodi hücresi*” olarak adlandırılmakta ise de “*sferoetmoidal hücre*” terimi anatomik bir ifade olması nedeniyle daha tanımlayıcıdır (10).

**Sfenoid sinüs:** Kafatasının merkezinde yer alan sfenoid sinüs bir takım önemli oluşumlarla komşudur. Sinüsün lateralinde karotis arter, optik sinir, kavernöz sinüs ve üç, dört, beş ve altıncı kafa çiftleri bulunur. Bu nedenle, sfenoid sinüs içindeki diseksiyonlar karotis ve optik sinirin kazara yaralanmalarına yol açabilir. Sağ ve sol sfenoid sinüsler oblik yerleşimli bir intersinüs septum ile birbirinden ayrılırlar (6).

## **BURUN LATERAL DUVAR VE PARANASAL SİNÜSLERİN HİSTOLOJİSİ**

Paranasal sinüsler, nazal kavitenin mukoza ile örtülü divertikülleridir. Sinüslerin duvarını genellikle endosteumla örtülü kompakt bir kemik tabaka oluşturur. Endosteum, üzerindeki mukozaya sıkıca yapışmıştır. Sinüslerin mukozası psödostrafiye kolumnar siliyer epitel ile örtülüdür ve nazal kavitenin mukozası ile devamlılık gösterir. Histolojik olarak, her iki mukoza birbirlerine benzer. Sinüs mukozasını döşeyen epitel, silyalı hücreler, bazal hücreler ve mukus salgılayan goblet hücreleri içerir. Lökositler ve mast hücrelerine de nadiren rastlanır. Nazal ve sinüs mukozası içindeki silyalı hücrelerin yenilenmesi hızlıdır. Tüm sinüslerde, silier hareketler sonucunda düzenlenen akımın yönü sinüs ostiumlarına doğrudur (4).

## **BURUN VE PARANASAL SİNÜSLERİN FİZYOLOJİSİ**

Paranasal sinüsler solunum kavitesinin içindedirler ve solunum mukozası ile örtülüdürler. Burun ile paranasal sinüsler birbirlerinin devamı olduklarından fizyolojik fonksiyonları da birlikte değerlendirilir.

## **Sempatik ve Parasempatik İnervasyon**

Nazal mukozanın ve paranasal sinüslerin parasempatik inervasyonu beyin sapındaki nükleus salivatorius superiordan kaynaklanır. Bu nükleustan çıkan lifler 7. kranial sinire (VII) katılarak n. intermedius oluştururlar. Bunlar genikülat gangliyonda fasiyal sinirden n. petrozus süperfisyalis majör olarak ayrılırlar. Ayrılan bu sinir demetleri postganglionik sempatik liflerle birleşerek vidian kanalının sinirini oluştururlar. Vidian sinir, pterigopalatin fossada bulunan sfenopalatin gangliyonuna gelir. Parasempatik lifler gangliyonda sinaps yaparlar ve postganglionik lifler burna, nazofarenkse ve farenkse dağılırlar.

Sempatik lifler, spinal kordun 1. ve 2. torasik segmentlerindeki lateral boynuz hücrelerinden köken alırlar. Ön sinir kökleri içinde seyrederek, süperior servikal gangliyonda sinaps yaparlar. Postgangliyonik sinir demetleri internal karotis arter etrafında pleksus meydana getirirler ve bunlar sonra n.petrozus profundusu oluştururlar. Bu lifler, vidian kanal siniri içindeki parasempatik demetlere katılırlar. Sfenopalatin gangliyonu sinaps yapmadan geçerler. Sfenopalatin sinirin dalları olarak parasempatik sinirlerde olduğu gibi buruna, nazofarenkse ve orofarenkse dağılırlar.

Parasempatik liflerin stimülasyonu, dolaşan kan hacmini arttırarak vazodilatasyona ve nazal konjesyona neden olur. Bununla birlikte nazal sekresyonların miktarında da artış gözlenir. Sempatik sinir liflerinin stimülasyonu ise vazokonstrüksiyona ve dolayısıyla nazal mukozada dolaşan kan hacminin azalmasına yol açar. Parasempatik aktivite daha sulu salgıya, sempatik aktivite daha kıvamlı salgıya neden olur.

Nazal mukozada bulunan süperfisyal kapillerler yüzeydeki sıcaklık değişikliklerini, derin venöz sinüsler ise mukoza kalınlığını kontrol ederler (4).

### **Nazosistemik Refleksler**

Burun ve vücudun tümü arasında bir grup yollar vasıtasıyla bağlantılar vardır. Nazokardiyak ve nazopulmoner yollar uzun zamandır bilinmektedir. Bu sistemin afferent yolunu trigeminal sinirin maksiler dalının lifleri, efferent arkını ise vagus sinirinin lifleri oluşturur. Bu uyarılardan en çok etkilenen organlar kalp, akciğerler ve vasküler sistemdir. Bu reflekslerin stimülasyonu ile ilgili organlarda apne, hipopne, bradikardi, kardiyak disritmiler ve hipotansiyon ile sonuçlanan periferik vasküler direncin azalması gibi etkiler ortaya çıkar.

### **Paranasal sinüslerin fonksiyonları**

Paranasal sinüslerin fizyolojik fonksiyonları hala tam olarak aydınlatılmamıştır. Ancak sinüslerin fonksiyonları hakkında birçok teori üretilmiştir (4).

Paranasal sinüslerin fonksiyonları;

- Havayolu sağlamak
- Kafatasının ağırlığını azaltmak
- Önemli yapıları (orbita, beyin gibi) dış travmaların etkisinden korumak (enerji emilimi)
- Solunum havasının akciğerlere uygun basınçta ve hacimde ulaşmasını sağlamak
- Solunum havasını filtre etmek, nemlendirmek ve ısıtmak
- Vokal rezonansa katkıda bulunmak
- Yüz iskeletinin gelişiminde rol oynamak
- Olfaktör sahanın alanını genişletmek

## RİNOSİNÜZİTLER

Sinüzit paranazal sinüs muköz membranlarının enflamasyonudur. Burun ve paranazal sinüs mukozaları benzer yapıya sahip olduklarından çoğu kez eş zamanlı etkilenirler. Dolayısıyla rinosinüzit tanımı daha doğrudur. Rinosinüzitler; akut, subakut ve kronik olmak üzere başlıca 3 gruba ayrılmaktadır (11). Akut sinüzitler 1 gün ile 30 gün arası süren infeksiyonlardır. Subakut sinüzitler 30 gün ile 2-3 ay arası devam etmektedir. Subakut rinosinüzitte infeksiyon halen reversibledir ve medikal tedavi ile iyileşmesi mümkündür.

Kronik rinosinüzitte ise infeksiyon 3 aydan fazla süredir devam etmektedir. Kronik dönemde tıbbi tedavi ile iyileşme mümkün olmamakta ve radyolojik olarakta mukozal hipertrofi saptanmaktadır. Ancak sinüsün ventilasyonunun ve drenajının sağlanması ile geri dönüş ve iyileşme mümkün olmaktadır (11).

Rinit olmaksızın sinüzit nadirdir. Burun ve sinüs mukozaları devamlılık gösterirler ve nazal obstrüksiyon ile nazal akıntı semptomları sinüzitte göze çarpan semptomlardır (12).

Sinüslerde bakteriler başta olmak üzere mantar ve virüs gibi mikroorganizmalar enflamatuar cevaba neden olabilir. Akut rinosinüzitte, en sık görülen bakteriyel ajanlar; Moraxella Catarrhalis, Beta Hemolytic Streptococcus ve Stafilococcus Aureus'tur. Kronik rinosinüzitte anaeroplara daha fazla izole edilmekte olup, bunlar Veillonella, Peptococcus ve Cornyobacterium Acnes'tir (4).

1993 yılında yapılan Sinüs Hastalıkları Uluslararası Konferansı'na göre kronik sinüzit tanısı semptom tanımlanması ile konulmaktadır. 8 hafta süre ile persistan semptom ve bulgusu olan yada her biri en az 10 gün süren, yılda 4 kez tekrarlayan rekürren akut sinüzit atağı geçiren ve akut enfeksiyonu göstermeksizin 4 haftalık medikal tedaviye rağmen CT'de persistan değişiklikler ile ilişkili olan sinüzitler erişkinlerde kronik sinüzit kriterleri olarak tanımlanmıştır. (13).

Rinosinüzit yaşam kalitesi üzerine diabetes mellitus ve konjestif kalp yetmezliği ile karşılaştırılabilir düzeyde olumsuz etkilerde bulunur. Bunun da ötesinde kronik sinüzit sadece önemli fiziksel semptomlara yol açmakla kalmaz aynı zamanda büyük ölçüde fonksiyonel ve emosyonel bozukluklarla da sonuçlanır (14). Nazal polipozis, kronik sinüzit vakalarının önemli bir kısmına eşlik eder ve hem yaşam kalitesi üzerine olan negatif etkilerini hemde ekonomik maliyeti arttırır.(15)

Kronik sinüzit popülasyonunda atopik olmayan grupta %5, atopik nüfusta %1 oranında nazal polip tespit edilmiştir (16).

## **NAZAL POLİPLER**

Nazal polipler multifaktöriyel nedenli, nazal kavite içerisine doğru gelişen benign mukozal protrüzyonlardır. Burun ve paranasal sinüslerin kronik mukozal inflamasyonu ile karakterizedir.

Erkeklerde kadınlardan iki kat fazla görülür. Toplumda görülme sıklığı %1-4 civarındadır (17). Nasal polipozis yetişkin çağ hastalığıdır. 30-60 yaş arasında insidans aynıdır. 60 yaşı takiben prevalans düşer. 2 yaşın altında hiç gözlenemez, çocuk yaş grubunda 10 yaşından sonra daha fazla görülür.

Nazal polip etyolojisinde alt ve üst solunum yollarının kronik hastalıkları, sistemik hastalıklar (astım, aspirin duyarlılığı, kistik fibrozis, primer silier diskinezi) veya lokal hastalıklar (nazal alerji, kronik rinosinüzit) gibi birden fazla faktör ve/veya hastalık rol oynar.

Nazal polipler, Samter Triadı'nın (Astım, aspirin intoleransı ve nazal polipozis) bir parçası olabileceği gibi kistik fibrozis, silier diskinezi, Young Sendromu, Churg Straus Sendromu gibi hastalıklarda eşlik edebilir.

## **NAZAL POLİP GELİŞİM TEORİLERİ VE HİSTOPATOLOJİSİ:**

Nazal polip gelişimini açıklamaya yönelik pek çok teori ileri sürülmüştür.

### **Bernoulli Fenomeni:**

Bir darlık sonrası basıncın azalması ve mukozanın az basınçlı tarafa emilmesidir. Nazal polipoziste ilk belirti genel olarak lokal mukoza ödemi ve kalınlaşmadır. Etiyolojik faktör devam ederse geniş tabanlı, az veya çok sınırlı, küresel mukoza ödemi alanı oluşur. Bu alan gözyaşı şeklindedir, çünkü yerçekimi etkisiyle içerdiği sıvı aşağı süzülür ve alt serbest kısım genişler. Bunlar genellikle etmoidlerin dar kanallarında oluşur ve en az dirençli tarafa ilerler, basınçtan kurtulan alt kısım genişler. Hapşırık ve nefes alma sırasında oluşan negatif basınç da buna etki eder. Tek bir polip geliştikten sonra etmoid ve meatuslar tıkanır ve yeni poliplerin oluşması için uygun bir ortam oluşur, diğer yarıklar ve sinüslerin de etkileneceği bir kısır döngü ortaya çıkar.

### **Polisakkarit molekül değişiklikleri:**

Polip oluşumu kollajen dokulardaki değişikliklerle açıklanmaya çalışılmış, ama analizlerde kollajen miktarının normal olduğu görülmüştür.

**Enfeksiyon:**

Nazal poliplerde ortaya çıkan enflamasyonun nedeni belirsiz olabilir. Genellikle bir enfeksiyon vardır ve etkenler çoğunlukla Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis veya Staphylococcus aureus'tur. Poliplerin bir kısmında eozinofillerden ziyade nötrofil infiltrasyonu olduğu görülür. Poliplerin büyük bir çoğunluğunda aerop bakteri izole edilebilir ve bakteri yoğunluğu ile nötrofil infiltrasyon yoğunluğu arasında korelasyon vardır; ancak steril kalan olgularda çoktur.

**Allerji:**

Mikroskopik olarak nazal polip mukozasında eozinofiller ve nötrofiller görülüp, eozinofil çoğunluklu poliplere eozinofilik polipler, nötrofillerin çoğunluklu olduğu poliplere nötrofilik polipler denir. Eozinofilik poliplerin %30'u atopik bireyler olup, nötrofilik poliplerin %10-15'i atopiktir. Nazal polipli hastaların, burun mukozasının eozinofiller tarafından infiltre edilmesi allerjinin nazal polip oluşumunda rol oynadığını düşündürmüştür. Değişik araştırmalarda, nazal polipoziste alerji insidansının %10, %54, %64 gibi değişik oranlarda görülebildiği bildirilmiştir.

**Mukozal temas:**

Polip oluşumunu uyaran etken enfeksiyon, kimyasal ajan, ısı, toksin ve beraberinde basınç da olabilir. Bununla birlikte polipler sıklıkla temas noktalarından kaynaklanırlar. Etmoidlerin dar kanallarında karşılıklı mukozaların birbirleriyle teması, basit bir soğuk algınlığı sırasında oluşan ödemle bile ortaya çıkabilir ve polip oluşumunun önünü açabilir.

**Bernstein's Teorisi:**

Bu teori viral-bakteriyel mikroorganizmaların konağa etkisi veya sekonder turbulans hava akımı sonucu, sinüs mukozasında veya lateral nazal duvarda ilk oluşan inflamatuvar değişikliğe dayanır. Birçok vakada polipler orta meatusdaki kontakt alanlarından, özellikle mukozal inflamasyon olduğu zaman turbulans hava akımına neden olan anterior etmoid alandaki dar yarıktan orijin alır. İnflamasyon sonrası submukozada ülserasyon veya prolapsus olabilir. Bunu yeniden epitelizasyon ve yeni gland formasyonu takip eder. Bu süreç içinde nazal mukozadaki respiratuvar epitelial hücrelerin luminal yüzeyindeki sodyum kanalının biyoelektrik bütünlüğünün bozulmasıyla; fibroblastlarda, vasküler endotelial hücrelerde ve epitelial hücrelerde oluşan yüksek inflamasyona sekonder mukozadan polip

köken alır. Bu olaya cevap olarak artan sodyum absorpsiyonuyla oluşan suyun retansiyonu polip formasyonuna neden olur.

### **Vazomotor imbalans teorisi:**

Bu teori vazokonstrüktör inervasyon eksikliği ve zayıf vaskülarizasyon gibi poliplerin stromasındaki hücre zayıflığına dayanır. Mast hücrelerinin ürettiği (histamin vs.) mediatörlerin neden olduğu detoksifikasyon nedeniyle vasküler regülasyon bozulur ve vasküler permeabilite artar. Bu süreçte üretilenlerin etkisi ile özellikle polip pedinkülünde ve stromasında belirgin ödem gelişip venöz obstrüksiyonla bu durum daha da artar.

Ayrıca otonom sinir sistemindeki denervasyon glandlarda sekretuar aktivitenin düşmesine sebep olur. Bu da nazal mukoza ve nazal poliplerde vasküler permeabiliteyi artırır. Böylece denerve glandlar kistik bir hal alır ve artmış vasküler permeabilite nazal poliplerde irreversibl doku ödemine neden olur.

### **Epitelyal Rüptür Teorisi:**

Bu teori allerjik hastalık veya infeksiyon gibi durumlarda nazal mukozada doku turgorunun artmasının neden olduğu epitelyal rüptürü destekler. Bu rüptür poliplerin oluşmasında gerekli lamina propria mukozasındaki prolapsusu gösterir. Polip oluşmasındaki defektler venöz drenaj obstrüksiyonu ve yerçekiminin etkisiyle genişlemedir. Bu teori Bernstein'in teorisine benzerdir. Ancak Bernstein'in bilgilerinin desteklediği sodyum değişimi bu teoride polip gelişiminin açıklanmasında daha az inandırıcı bulunur.

Ne Bernstein'in teorisi ne de Epitelyal Rüptür teorisi inflamatuvar başlangıcı tam olarak tanımlayamamışlardır.

### **Mantar Enfeksiyonu Hipotezi (Fungus) :**

Mayo kliniğinin ileri sürdüğü bu hipoteze göre poliplerin oluşmasından mantarlar sorumlu tutulmaktadır. Mukoza inflamasyonu sonucu dokuda eozinofil artmakta ve eozinofiller, saprofit olarak bulunan, henüz zararsız olan fungusu çevreleyerek, kendileri parçalanmaktadır (degranülasyon yoluyla). Parçalanan eozinofillerden bazı toksik proteinler açığa çıkmakta ve toksik proteinler fungusu parçalayarak mukozada hasara neden olmaktadır. Mukozada oluşan hasar ise, zamanla polipleşmeye neden olmaktadır.

Bu hipoteze göre, allerjik fungal sinüzit ve polipozis aynı mekanizma ile birlikte gelmektedir.

Etyoloji ne olursa olsun, nazal poliplerin ilk görüntüsü mukozada sadece sınırlı bir bölgede veya yaygın olarak ödemin oluşması ve mukozanın kalınlaşmasıdır. Eğer etyolojik faktör devam ederse ödem polipleşmektedir. Yerçekiminin etkisiyle, içine su doldurulmuş bir balon gibi ödem, ince sapı ile burun içini dolduran bir kitle haline gelmektedir.

### **Asetil salisilik asit intoleransı:**

Nazal polipozis, astım ve aspirin duyarlılığının beraberce bulunduğu ASA Triadı=Samter Sendromu, aşırı ödemli veya hiperplastik sinonazal mukoza ve eozinofil infiltrasyonu ile karakterizedir. Aspirin duyarlılığı nazal poliplilerin %8'inde mevcutken, aspirin duyarlılığı olan hastaların %35-96'sında nazal polipozis bulunur ve bunlar genellikle tedavisinde sorunlar yaşanan ağır polipozisli olgulardır.

### **Genetik etkiler:**

Kistik fibrozis ve primer siliyer diskinezi ile birlikte görülen nazal poliplerin oluşumundan genetik faktörler sorumlu tutulmaktadır. Kistik fibrozisli olguların %2-29'unda nazal polip vardır ve bunlar çoğunlukla 4-12 yaş arası çocuklardır; polipler normal hastaların poliplerinden farklılık göstermez. Yapılan bir araştırmada nazal polipozisli çocukların %22'sinde kistik fibrozis saptanmıştır.

### **HİSTOPATOLOJİ:**

Polip birçok dokudan oluşmaktadır. Stroması retiküler bir yapıya sahiptir ve sıvı, damarsal yapılar, glandlar ve inflamatuvar hücreleri barındıran şekilsiz bir maddeyi çevreler. Yüzey epiteli, hatları belirgin olmayan bir bazal membran üzerinde yerleşmiştir. Polibin içerdiği epitel ve inflamatuvar hücreler, polibin gelişimi ile birlikte değişim gösterebilir.

Polip dokusundaki baskın epitel tipi goblet hücreler ve siliyalı hücreleri barındıran psödostratifiye kolumnar silindirik epitelidir. Fakat diğer epitel tiplerinde polip yüzeyinde bulunabilir. Epitel ve goblet hücre yoğunluğunun değişkenliği, nazal polipler arasında farklılıklar göstermektedir. Hava akımının yarattığı etki ile ön yerleşimli poliplerde arka yerleşimli olanlara göre daha az goblet hücresi gözlenmektedir. Hücresel değişkenliği yaratan diğer faktörler ise, epitel yüzeyleri arasındaki temas, alerji veya enfeksiyon varlığı, büyüme hızı ve süresi, polip yüzeyinde oluşan hasar ve iyileşme olarak sıralanabilir.

Nazal poliplerdeki mukus glandların nazal poliplerin patogenezi ve büyümesinde önemli rol oynadığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu glandların yapıları tübüler olup, şekil ve boyut açısından burun içerisinde bulunanlardan oldukça farklıdır. En dikkat çekici olanları,

1-8 mm uzunluğunda olan ve polibin orta veya distal kısmından gelişen uzun tübüler glandlardır. Bunlar polibin sapına doğru, birbirlerine ve polibin uzun çapına paralel olarak büyümektedir. Bu glandların tümü değişik dejenerasyon dönemlerinde gözlemlenmiştir. Gland dejenerasyonu tübüllerin ve duktusun mukus ile tıkanmasının oluşturduğu genişleme ile başlar. Yapılan çalışmalarla immünofloresan teknikler ile polip içindeki glandların salgılama yeteneklerini kaybettikleri görülebilmektedir.

Nazal polip dokusu içerisinde birçok inflamatuvar hücre ve mediatörler tanımlanmıştır. Eosinofiller, nötrofiller, lenfositler ve bunların alt grupları, plazma hücreleri, mast hücreleri ve makrofajlar polip dokusu içerisinde gösterilmiştir. Bu hücreler genellikle subepitelial, perivasküler ve periglandüler yerleşimlidir. Polip dokusunda bulunan inflamatuvar hücre ve mediatörlerin tipi nazal polip patogeneğinde büyük önem taşımaktadır (18).

Karakteristik histolojik özelliklere dayanılarak polipler genişçe 4 gruba ayrılabilirler: 1. Eozinofilik ödematöz tip (çok sayıda eozinofil içeren ödematöz stroma), 2. Kronik inflamatuvar veya fibrotik tip (özellikle lenfosit ve nötrofillerden, az sayıda eozinofilden oluşan çok sayıda inflamatuvar hücre), 3. Serömüsinöz gland tipi, 4. Atipik stromal tip . 4 histolojik tipten eozinofilik ödematöz tip ve kronik inflamatuvar tip klinik uygulamada en sık karşılaşılanlardır (19).

## **REAKTİF OKSİJEN PARTİKÜLLERİ VE ANTIOKSIDAN SAVUNMA:**

Serbest radikal, atomik yada moleküler yapılarda çiftlenmemiş bir veya daha fazla tek elektron taşıyan moleküllere verilen isimdir. Başka moleküller ile çok kolayca elektron alışverişine giren bu moleküllere oksidan moleküller veya reaktif oksijen partikülleri de denilmektedir. Canlı hücrelerde bulunan protein, lipid, karbohidrat ve DNA gibi okside olabilecek maddelerin oksidasyonunu önleyen veya geciktirebilen maddelere de antioksidanlar ve bu olaya antioksidan savunma denir. Belirli bir düzeye kadar olabilen oksidan molekül artışı yine vücutta daima belirli bir düzeyde bulunan doğal antioksidanlar tarafından etkisiz hale getirilmektedir (20).

### **Reaktif Oksijen Partikülleri Tanımı:**

Atomlarda elektronlar orbital adı verilen uzaysal bölgede çiftler halinde bulunurlar. Atomlar arasında etkileşim ile bağlar meydana gelmekte ve moleküler yapı oluşmaktadır. Serbest radikal, atomik yada moleküler yapılarda çiftlenmemiş tek elektron bölümlerine verilen isimdir. Başka moleküller ile çok kolayca elektron alışverişine giren bu moleküllere "oksidan moleküller" veya "reaktif oksijen partikülleri (ROP)" da denmektedir (21).

## **ROP Sınıflandırılması:**

Organizmada pek çok türde ROP oluşabilir. Ancak en sık olarak lipid yapılarla oluşur.

### **Reaktif Oksijen Partikülleri:**

#### **1 - Radikaller:**

Süperoksit radikal (  $O_2^-$  )

Hidroksil radikal (  $OH^-$  )

Alkoksil radikal (  $LO^-$  )

Peroksil radikal (  $LOO^-$  )

#### **2 - Radikal olmayanlar:**

Hidrojen peroksit (  $H_2O_2$  )

Lipid hidroperoksit (  $LOOH$  )

Hipoklorik asit (  $HOCl$  )

#### **3 - Singlet oksijen**

Doymamış yağ asitlerinin alil grubundan bir hidrojen çıkarsa lipid radikali meydana gelir. Oluşan lipid radikali oksijen ile reaksiyona girer ve lipid peroksi radikalini oluşturur. Lipid peroksi radikali diğer lipidlerle zincir reaksiyonu başlatır ve lipid hidroperoksitler oluşur. Ortamda bulunan demir ve bakır iyonları lipid peroksidasyonunu hızlandırır (22). Lipid radikaller yüksek derecede sitotoksik ürünlere de dönüşebilir. Bunlar arasında en çok bilinen ürün aldehid grubundan malondialdehid (MDA).

Hidrojen peroksit membranlardan kolaylıkla geçip hücreler üzerinde bazı fizyolojik rollere sahip olabilir, fakat çiftlenmemiş elektrona sahip olmadığından radikal olarak adlandırılmaz. Bu nedenle reaktif oksijen partikülleri, süperoksit gibi radikaller, ayrıca hidrojen peroksit gibi radikal olmayanlar için ortak olarak kullanılan bir terimdir (23). Oksijen molekülü, orbitalinde çiftlenmemiş elektron taşıyorsa süperoksit radikali olarak adlandırılır. Diğer ROP grubunda ise normal oksijenden çok daha hızlı bir biyolojik molekül olan "*singlet oksijen*" bulunmaktadır. Singlet oksijen molekülü yapısında iki adet çiftlenmemiş elektron taşır. Singlet oksijen hücre membranındaki poliansatüre yağ asitleriyle doğrudan reaksiyona girerek lipid peroksitlerin oluşumuna yol açar (21).

### **ROP Kaynakları:**

Mitokondrilerdeki oksijenli solunumda olduğu gibi birçok anabolik ve katabolik işlemler sırasındaki reaksiyonlarda moleküler düzeyde elektron kaçışları olur ve bu sırada ROP'lar oluşur (24).

## **Reaktif Oksijen Partiküllerinin Kaynakları:**

### **I - Normal biyolojik işlemler**

- 1 - Oksijenli solunum
- 2 - Katabolik ve anabolik işlemler

### **II - Oksidatif stres yapıcı durumlar**

- 1 - İskemi - hemoraji - travma – radyoaktivite- intoksikasyon
- 2 - Ksenobiotik maddelerin etkisi
  - a-) İnhale edilenler
  - b-) Alışkanlık yapan maddeler
  - c-) ilaçlar
- 3 - Oksidan enzimler
  - a-) Ksantin oksidaz
  - b-) İndolamin dioksigenaz
  - c-) Triptofan dioksigenaz
  - d-) Galaktoz oksidaz
  - e-) Siklooksigenaz
  - f-) Lipooksigenaz
  - g-) Monoamino oksidaz
- 4 - Stres ile artan katekolaminlerin oksidasyonu
- 5 - Fagositik inflamasyon hücrelerinden salgılanma (nötrofil, monosit, makrofaj, eozinofil, endotelyal hücreler)
- 6 - Uzun süreli metabolik hastalıklar
- 7 - Diğer nedenler: Sıcak şoku, güneş ışını, sigara

### **III - Yaşlanma süreci**

İnfeksiyöz olaylarda başta *Staphylococcus aureus* gibi patojenler ayrıca lökotrienler, prostaglandinler gibi mediyatör maddeler nötrofil, eozinofil ve makrofajları aktive ederler, membrana bağlı NADPH oksidaz enzimi yoluyla ROP salgılanmasına yol açarlar ( 25,26 ).

Nötrofiller tarafından kullanılan antibakteriyal savunma mekanizması myeloperoksidaz enzimidir. Süperoksit radikalinin dismutasyonu sonucu oluşan hidrojen peroksit, myeloperoksidaz enzimi aracılığıyla reaksiyona girerek güçlü bir antibakteriyal ajan olan hipoklorik asidi oluşturur (Şekil 1). İnfeksiyöz ajanlarla savaş için gerekli olan ROP'lar kan hücreleri tarafından aşırı salgılanacak olurlarsa bu kez yarar yerine zararlı olmaya başlarlar.

### **Antioksidan Savunma:**

Canlı hücrelerde bulunan protein, lipid, karbohidrat ve DNA gibi okside olabilecek maddelerin oksidasyonunu önleyen veya geciktirebilen maddelere antioksidanlar ve bu olaya antioksidan savunma denir.

Memeli hücrelerinde oksidan ürünlere karşı korunma bazı prensipler içinde gerçekleşmektedir.

Oksidanların organizmadaki düzeylerini arttırıcı etkenlerin ve risk faktörlerinin iyi belirlenmesi ve bunlardan uzak durulması ilk yapılması gereken girişim olmalıdır. İkinci girişim ise ROP'larla tetiklenen biyokimyasal reaksiyonları bir yada birkaç basamağında kırmaktır. Üçüncü mücadele yolu, oluşan mediyatörlerle aktive olan inflamatuvar hücrelerin lezyon yerine hücumunu ve orada aşırı birikimini önlemektir. Oksidan moleküllerle mücadelede üzerinde durulacak esas girişim ise belirli düzeyi aşmış oksidanlara direkt olarak etki edip onları inaktif hale getiren antioksidanlardır. Antioksidan savunma elemanları hücre içi ve hücre dışı ortamda farklıdırlar.

İnsanda belli başlı hücre içi antioksidanlar, süperoksit dismutaz ( SOD ), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz ( GPx ) enzimleridir. SOD'un yapısında bakır, çinko ve manganez; GPx'de ise selenyum iyonu bulunduğundan bu enzimler metaloenzim olarak da adlandırılırlar. Hücre içi ortamın aksine hücre dışı ortamda antioksidan savunmadan E ve C vitamini, transferrin, haptogloblin, seruloplasmin, albumin, bilirubin, beta- karoten ve alfa-l antitripsin sorumludur (21).

### **İn vivo - hücre içi ortamda antioksidan savunma :**

SOD, süperoksidin hidrojen peroksid'e dismutasyonunu katalize eden bir metaloenzimdir. İnsan hücrelerinde özellikle sitozolde bulunan bakır ve çinko iyonu içeren SOD ile manganez iyonu içeren mitokondrial SOD olmak üzere SOD' un iki izoenzimi bulunur

Süperoksit radikallerinin dismutasyonu ile ya da direkt olarak oluşan hidrojen peroksid ise GPx ve CAT enzimleri tarafından suya dönüştürülerek detoksifiye edilir.

Normal koşullarda hücrede oluşan hidrojen peroksidin detoksifikasyonunda esas olarak bir selenoenzim olan GPx fonksiyona sahiptir. CAT'ın hidrojen peroksid oluşumunun arttığı durumlarda önemli etkinliğinin olduğu kabul edilmektedir.

SOD, GPx ve CAT enzimlerinden ayrı olarak E ve C vitamini de hücre içi antioksidan özelliğe sahiptir. Her ikisi de hücre membranlarındaki lipid peroksidasyon zincir reaksiyonlarını kıran antioksidanlardır.

### **İn vivo - hücre dışı ortamda antioksidan savunma:**

Hücre içi ortamın aksine hücre dışı sıvılarda enzimatik antioksidan sistemin aktivitesi sınırlıdır. Bu nedenle hücre dışı ortamda antioksidan savunmadan minör olarak enzimler, major olarak E ve C vitamini, transferrin, haptogloblin, seruloplasmin, albumin, bilirubin, beta - karoten, ürik asit, glukoz, sistein, trakeobronşial mukus ve alfa -1 antitripsin sorumludur (21).

Düşük dansiteli lipoproteinlerin (LDL- kolesterol) peroksidasyonu aterosklerozun progresyonuna neden olduğu için peroksidasyonu engelleyen E vitamini hücre dışı ortamda önemli bir role sahiptir. E ve C vitamininin düşük plasma konsantrasyonları ile birlikte olan artmış myokardial infarktüs sıklığı bunu kanıtlamaktadır (27,28). Bununla birlikte C vitamini hidrojen peroksit varlığında demir veya bakır iyonlarıyla birlikte reaksiyona girerek oksidan özellik de gösterebilir. Normalde süperoksit radikali ve hidrojen peroksit hücre dışı ortamda endotel hücreleri, lenfositler, trombositler, fibroblastlar ve diğer hücreler tarafından oluşturulurlar. Süperoksit radikali ve hidrojen peroksit özellikle serbest demir ve bakır iyonu varlığında hidroksil grubu gibi daha tehlikeli radikallere dönüşebilir. O halde organizmanın hücre dışı ortamda antioksidan savunma aracı demir ve bakır iyonlarının bağlı duruma getirilmesi olmalıdır. Buna transferrin örnek olarak verilebilir. Demir transport proteini olan transferrin sağlıklı insanlarda % 20 - 30 oranında demir ile yüklüdür. Böylece plasmadaki serbest iyonik demirin etkinliği sıfıra dek düşer. Transferrine bağlı demir lipid peroksidasyon işlemini yapamaz. Demir depo hastalıklarında ise düşük moleküler ağırlıklı demir iyonu kompleksleri lipid peroksidasyonu ve hidroksil radikali işlemlerini uyararak multi-organ hasarına yol açarlar.

Hemoglobin ve miyoglobin gibi hem içeren proteinler de hidrojen peroksit varlığında lipid peroksidasyonunu iki mekanizma ile uyarabilirler (29):

1- Proteinler ve hidrojen peroksit reaksiyonu ile OXO - hem radikali oluşur (özellikle tirozin peroksi radikali). Bu ise lipid peroksidasyonunu uyarır.

2- Aşırı hidrojen peroksit, miyoglobin ve hemoglobine etki ederek serbest demir iyonlarının açığa çıkmasına neden olur. Serbest demir iyonları ise lipid peroksidasyonunu uyarır.

Crush sendromu gibi kas hasarlarından sonra vücut sıvılarında miyoglobin ve hemoglobin artar. Hemoglobinin haptoglobine bağlanması veya hem molekülünün hemopeksine bağlanması lipid peroksidasyonunu azaltır.

Plasmada bakır taşıyan seruloplasmin, demir metabolizmasında da rol oynamaktadır. Ayrıca antioksidan özelliği de vardır. Seruloplasmin ferooksidaz aktivitesine sahiptir. 2 değerlikli ferro demiri, 3 değerlikli ferri demire okside eder. Seruloplasminin ferro-oksidad aktivitesi demir iyonuna bağlı lipid peroksidasyonunu inhibe eder.

Albumin vücutta birçok fonksiyonuna ek olarak bakır iyonunu bağlama yeteneğine de sahiptir ve böylece bakır iyonuna bağlı lipid peroksidasyonunu ve hidroksil radikali oluşumunu inhibe eder.

Albumin kandaki yağ asitlerini de taşır, ayrıca bilirubin de albumine bağlanır. İnvivo ortamda bilirubin, lipid peroksidasyonunda antioksidan olarak rol oynar. Muhtemelen in vivo ortamda bilirubin, albumine bağlı yağ asitlerinin peroksidasyonunu önleyebilmektedir.

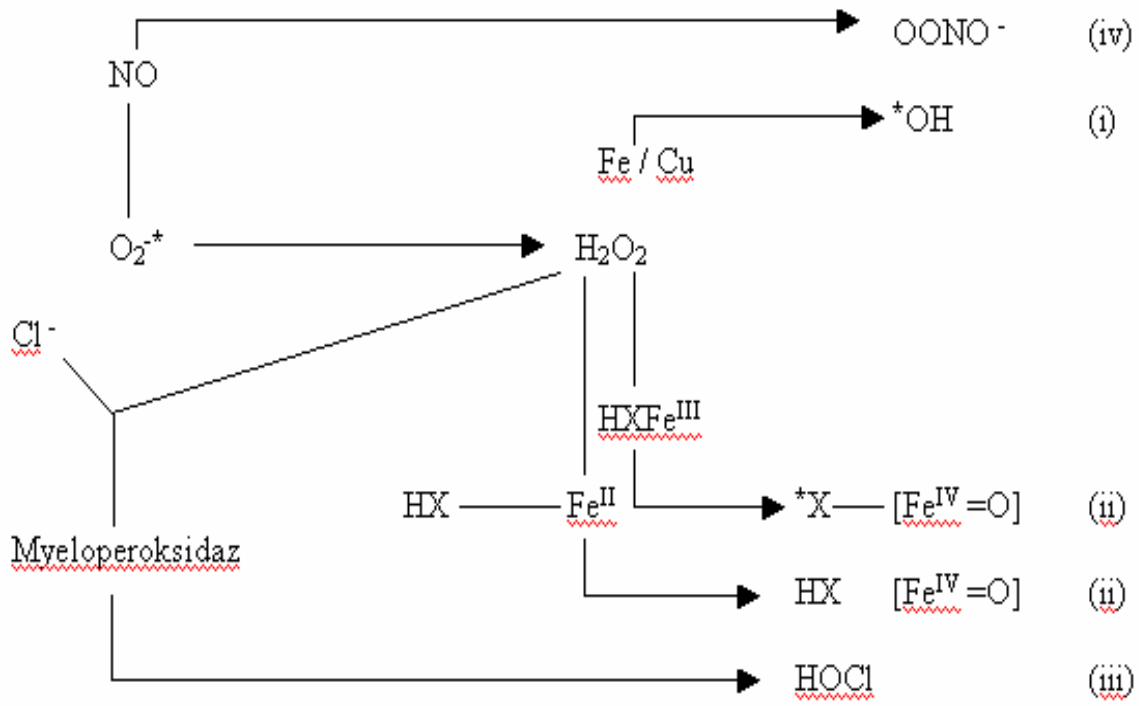
Hücre dışı ortamda belli başlı antioksidan etkinlik metal iyonlarının serbest radikal reaksiyonlarına girmelerini önlemekle sağlanır. Bu ise antioksidan enzimlerle değil E ve C vitamini, transferrin, seruloplasmin, albumin vb. ile gerçekleştirilmektedir. Fakat bütün hücre dışı sıvılarda antioksidanların konsantrasyonları aynı değildir. İnsan serebrospinal sıvısında transferrin, albumin ve seruloplasmin plasmaya göre düşük konsantrasyonlarda iken C vitamini plasmaya göre 10 kat daha fazla konsantrasyonda bulunur. Akcięer alveollerinde de C vitamini düzeyi plasmaya göre daha fazladır. Seminal sıvının ise antioksidan kapasitesi düşüktür.

Belirli bir düzeye kadar olabilen oksidan molekül artışı yine vücutta daima belirli bir düzeyde bulunan doğal antioksidan moleküller tarafından etkisiz hale getirilmektedir. Böylece sağlıklı bir organizmada oksidan düzeyi ve antioksidanların bunları etkisizleştirme gücü bir denge içindedir. Oksidanlar belirli düzeyin üzerinde oluşur veya antioksidanlar yetersiz olursa yani denge bozulursa söz konusu oksidan moleküller organizmanın yapı elemanları olan protein, lipid, karbohidrat, nükleik asitler ve yararlı enzimleri bozarak zararlı etkilere yol açarlar (30).

### **Artmış Reaktif Oksijen Partiküllerinin Zararları:**

- Hücre organelleri ve membranındaki lipid ve protein yapısını bozarlar,
- Hücre içi yararlı enzimleri etkisizleştirirler,
- DNA'yı tahrip ederler,
- Mitokondrilerdeki aerobik solunumu bozarlar,
- Elastaz, proteaz, fosfolipaz, lipoksigenaz, siklooksigenaz, ksantinoksidaz, indolamin dioksigenaz, triptofan dioksigenaz, galaktoz oksidad gibi litik enzimleri aktive ederler,
- Hücrenin potasyum kaybını arttırırlar,

- Trombosit agregasyonunu arttırmalar,
- Dokulara fagosit toplanmasını kolaylaştırırlar,
- Hücre dışındaki kollagen doku komponentlerini, savunma enzimlerini ve transmitterleri yıkarlar.



**Şekil 1: Süperoksit radikalleri ve hidrojen peroksitin reaksiyonları**

- $\text{H}_2\text{O}_2$  demir ve bakır gibi metal iyonlarının varlığında hidroksil radikallerini oluşturur.
- $\text{H}_2\text{O}_2$  myoglobin ve hemoglobin ( $\text{HXFe}^{\text{III}}$ ) gibi spesifik Hem proteinleri ile reaksiyona girerek ferril Hem protein radikallerini oluşturur.
- Respiratuar yanıt sürecinde nötrofillerden salınan MPO hipoklorid anyonunun sentezlenmesine neden olur.
- Süperoksit NO ile reaksiyona girerek peroksinitrit anyonlarını üretir.

## MYELOPEROKSİDAZ:

### İnsan myeloperoksidazının biosentez, işleme ve sınıflaması:

65 yıl önce Agner, tüberküloz ampiyemli hastaların pürülan sıvısından peroksidaz aktivitesi olan, Fe içeren bir protein izole etmiş ve bu yeni proteini güçlü yeşil rengi nedeniyle verdoperoksidaz olarak adlandırmıştır . Daha sonraki çalışmalar doku ayrışmasını myeloid

hücrelerle sınırlandırmışlar ve buda proteinin myeloperoksidaz olarak yeniden adlandırılmasına neden olmuştur. Agner' in buluşunun 30 yıl sonrasında Klebanoff, MPO'nun oksijen bağımlı öldürücü fagosit aktivitesi olduğuna dair katkıda bulunmuş ve diğer bilimadamlarına bu proteinin doğal immünitadaki spesifik rolünü araştırması için önyak olmuştur. Daha sonra yapılan araştırmalar sonucunda MPO'nun antimikrobiyal aktivitesinin nötrofillerin fagolizozomlarında hipoklorik asit ve diğer toksik ajanları üreterek mikropları inhibe edici ve öldürücü etkiye sahip olduğu görülmüştür. MPO hedef moleküllerdeki posttranslasyonel modifikasyondaki etkilerini H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'yi kullanarak gerçekleştirir. Fagozoma MPO salınımı ile eş zamanlı olarak fagositlerin NADPH bağımlı oksidazı MPO'nun HOCl oluşturması için gerekli olan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'i oluşturmak için aktive olur. Hayvan peroksidaz ailesinin diğer üyelerinin her biride (tiroid peroksidaz, laktoperoksidaz ve eozinofil peroksidaz) farklı H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> kaynakları kullanarak aynı paradigmayı takip ederler (31).

MPO aracılı hasar intrafagozomal mikroplarla sınırlı değildir. HCOI ve deriveleri konak dokusunda aynı oranda hasarlarlar. MPO çeşitli inflamatuvar hastalıkların (örn; aterosklerozis, demyelinizan SSS hastalıkları ve bazı tümörler gibi) patogenezinde rol oynamaktadır (32). Örneğin; aterosklerotik lezyonlarda peroksidatif olarak aktive MPO tespit edilmiştir (33) ve MPO-katalizli lipoprotein oksidasyonunun kardiyovasküler hastalık gelişimine katkıda bulunmakta olduğu kanısına varılmıştır (34). Bazı epidemiyolojik çalışmalar savunmaktadır ki; aterosklerozun başlangıç ve progresyonuna katkıda bulunan MPO bağımlı biokimyasal olaylarla uyumlu olarak MPO eksikliği olanlarda normal popülasyona oranla daha az kardiyovasküler hastalık görülmektedir (35). MPO'nun inflamatuvar hastalıklardaki rolünün ışığında; peroksidaz ailesi üyelerinin yapı ve fonksiyonları üzerine araştırmalar, çeşitli hastalıkların patofizyolojisinin anlaşılması, potansiyel tedavi ve korunma yöntemlerinin bulunması konusunda umut vaat etmektedir (31).

### **MPO depolanması:**

MPO, doğal immün sistemin dominant etkili hücresi ve akut inflamasyonun başlıca hücresi olan nötrofillerde antimikrobiyal aktivitede etkilidir. Nötrofiller konağın bütünlüğünü tehdit eden mikroplar veya diğer ajanlara karşı hemen cevap vermeye donanımlıdır. Nötrofiller organizmaları öldürmek ve degrade etmek için mikropları fagosomlar içerisine alırlar. Fagosomlar antimikrobiyal ajanların ikmal edildiği organellerdir. Optimal koşullarda nötrofiller mikropların hasarı için fagosomlara bioaktif molekülleri temin etmek gibi farklı hücrel olayları koordine ederler. Fagositozla birlikte H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve diğer reaktif oksijen türlerinin kaynağı olan NADPH oksidaz sistemi aktivasyonu (36,37,38) ve granül içeriğinin

salınımı gerçekleşir. Stimülasyonun ardından nötrofiller reaktif oksijen ürünleri ve depolanmış granül proteinlerinin fagolizozom veya ekstrasellüler alana salınımı için hızla organize olurlar (39,40).

Granülositlerin klasifikasyonunda öne sürüldüğü gibi, nötrofiller çok sayıda intrasellüler membrana bağlı granül içerirler. Kemik iliğinde üretimleri sırasında myeloid prekürsörleri en az 3 farklı popülasyonda depo granülleri sentezlerler. Bu granüller peroksidaz aktivitesi ile boyanma gösterip primer veya azurofil granüller olarak adlandırılırlar. 2 tipte peroksidaz negatif granül mevcuttur. Lizozom benzeri azurofil granüller, promyelositler tarafından üretilirler ve serin proteaz, lizozomal hidrolazlar gibi çeşitli antimikrobiyal proteinlere ev sahipliği yaparlar (39,40). Bizim için önemli olan bu granüllerde MPO'nun varlığıdır (40). Hematopoetik hücreler, MPO ve beraberinde lizozim hidrolazlar gibi sitolitik proteinleri depolayan lizozomla bağlantılı organeller içerirler. Bu organeller depolama, sekresyon ve lizozomal aktivitenin kombine olarak gerçekleştirilmesi yeteneğinden dolayı sekretuar lizozomlar olarak adlandırılırlar (41).

Azurofilik granüllere ilave olarak, nötrofiller matürasyonun myelosit aşamasında oluşan sekonder ve tersiyer granüller içerirler (39,40). Primer granüllerin aksine bu granüller MPO'dan farklıdır ve membranları fonksiyonel olarak önemli olan membran proteinleri (kompleman komponentleri ve formil peptid reseptörleri gibi) için rezervuar görevi görürler (40). Sekonder granüller, MPO içeren primer granüllere göre çok daha çabuk mobilize olurlar (39,40). Nitekim sekonder granül salınımı doku transmigrasyonu sırasında sırasındaki nötrofil aktivasyonunun bir parçası olarak meydana gelebilir (40). MPO öncelikli olarak degranülasyon esnasında fagolizozoma salınır ve sınırlı miktarda da ekstrasellüler olarak salınır.

### **MPO ekspresyonu:**

MPO, ekspresyonu myeloid hücreler tarafından sınırlanan 17. kromozomun uzun koluna 14 kb uzaklıkta olan tek bir gen tarafından kodlanır (42). Kemik iliğindeki granülosit diferansiyasyonu esnasında sadece promyelositler ve promyelomonositler aktif olarak MPO sentezlerler (39,40). Dokuda MPO gen ekspresyonunu ve diferansiyasyonunu çeşitli transkripsiyon faktörleri regüle etmekte ve diferansiyasyonun myelosit aşamasında giren myeloid progenitöründe MPO sentezini sonlandırmaktadır. Aynı koordinasyon in vitro olarak HL-60 veya PLB-985 hücreleri gibi insan myeloid prekürsör hücre serileri in vitro olarak kültüre edildiğinde kimyasal olarak granülositik seriye diferansiye olmaya teşvik edilirler. Forbol esterleri veya transretinoik asit gibi diferansiyasyon ajanları saatler içerisinde MPO

gen transkripsiyonunda duraklamaya ve MPO biosentezinin ani terminasyonuna neden olurlar. Kemik iliğindeki myeloid prekürsörleri dışında hiçbir non-malign hücrenin MPO protein sentezine dair yayınlanmış veri yoktur.

Promyelositlere ilave olarak monosit prekürsörlerde kemik iliğindeki matürasyon esnasında MPO sentezlerler. Normal ekspresyon myeloid gelişiminin bu aşamasında sınırlandırılmıştır. Dolaşımdaki monositler aktif MPO sentezi yapmazlar. Dokuda monositlerin makrofajlara diferansiyasyonuna MPO sentezinin down regülasyonu eşlik etmektedir. MPO'nun immünolojik olarak aterosklerotik plaklarda gösterilmesi gibi kanıtlar MPO'nun aterosklerotik hastalığın patogenezinde bulunduğuna işaret etmektedir (43,44).

## **MATERYAL VE METOD:**

Çalışma; Ocak 2003— Ocak 2005 tarihleri arasında, Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi II. KBB kliniğinde opere edilen 30'u "*Hasta Grubu*" ve 24'ü "*Kontrol Grubu*" olmak üzere toplam 54 olgu üzerinde yapıldı. Hasta grup nazal polip nedeniyle, kontrol grubu ise alt konka hipertrofisi ve septum deviasyonu nedeniyle opere edilen hastalardı.

Hastalara nazal polipozis ve kronik rinosinüzit tanısı öykü, fizik muayene, nazal endoskopi ve paranazal sinüs BT ile konuldu. Hastalardan hiçbirinin daha önce geçirilmiş sinüs cerrahisi öyküsü mevcut değildi.

Hastaların vital bulguları, muayene bulguları preoperatif olarak kaydedildi. Hastalara çalışma hakkında genel bilgi verilip, gerekli izin alındı. Hastaların nazal poliplerinin yayılım özelliklerine bağlı olarak uygun cerrahi prosedürler uygulandı.

Operasyon esnasında nazal polip dokusundan parçalar alınıp, formolle fikse edilerek, patoloji bölümüne değerlendirilmesi amacıyla gönderildi. Kontrol grubu olarak septoplasti ve türbinoplasti operasyonu olan hastalardan sağlam nazal mukoza örnekleri alındı.

## **İmmünohistokimyasal boyanma**

Örnekler formol içinde sabitlenerek, parafin bloklara gömülerek 5 mikrometrelik kesitler elde edildi. Bir kesit hemotoksilen-eosin ile standart histomorfolojik analiz için sistemik olarak boyandı. Aynı teknik hem nazal mukoza hem de poliplere uygulandı. İmmünohistokimyasal boyama öncesi kesitler 60°C lik etüvde 1 saat deparafinize edildi. Xlene' de 2x5 dakika, daha sonra absolü alkolde 2x5 dakika bekletildi. Distile su ile iyice yıkandı. Antigen retrieval için %10 luk Citrate Buffer solüsyonu hazırlandı. Mikrodalga fırına dayanıklı plastik şale içine lamalar yerleştirildi. Üzerine %10'luk antijen retrieval solüsyonunu koyuldu. Mikrodalga 750W güçte 5 dakika, 350W güçte 15 dakika çalıştırıldı. 15 dakika sonunda şale mikrodalga içinden çıkarılarak dışarda oda sıcaklığına gelmesi için 20 dakika beklenildi. Distile su ile iyice yıkandı. %3 lük H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile 20 dakika Peroxidease blokajı yapıldı. Her bir kesit primer antikor ile 90 dakika reaksiyona sokuldu. Kullanılan primer antikor Human myeloperoxidase monoklonal antikordu (Myeloperoxidase (MPO) Ab-2) (Neomarkers, USA).

## **İmmünohistokimyasal değerlendirme**

İnflamatuvar hücre sitoplazması ve epitel hücre sitoplazmasında MPO ile kahverengi renkteki boyanma, boyanmanın şiddetine göre hafif (+), orta derecede (++), yoğun (+++) boyanma şeklinde değerlendirildi.

## **İstatistiksel İncelemeler**

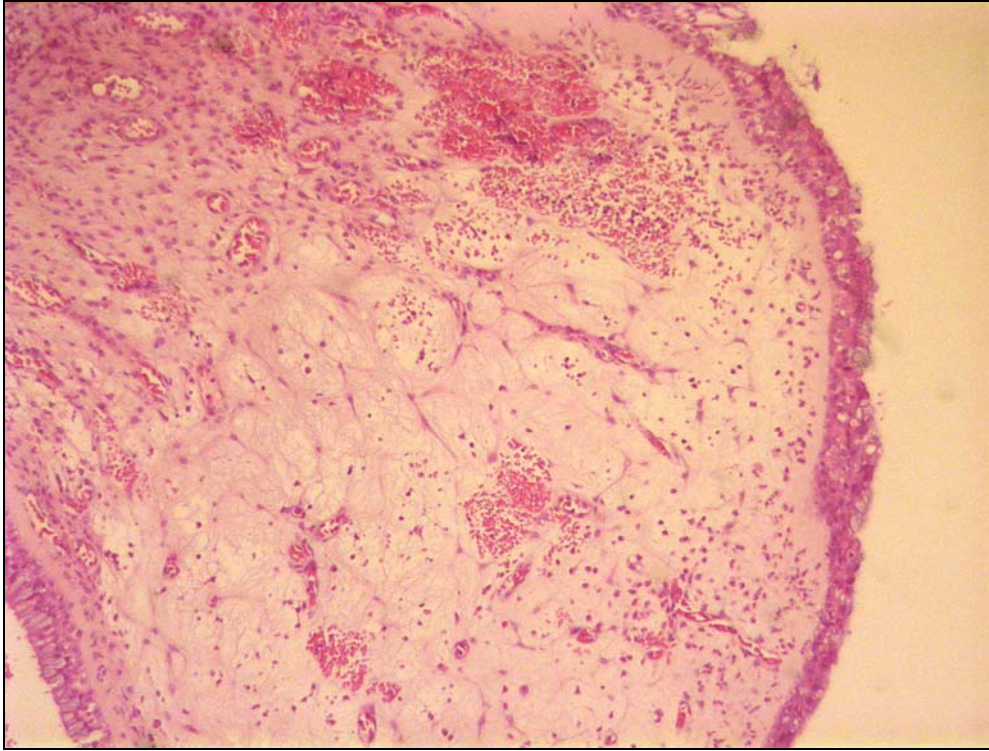
Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (frekans) yanısıra niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

## **BULGULAR:**

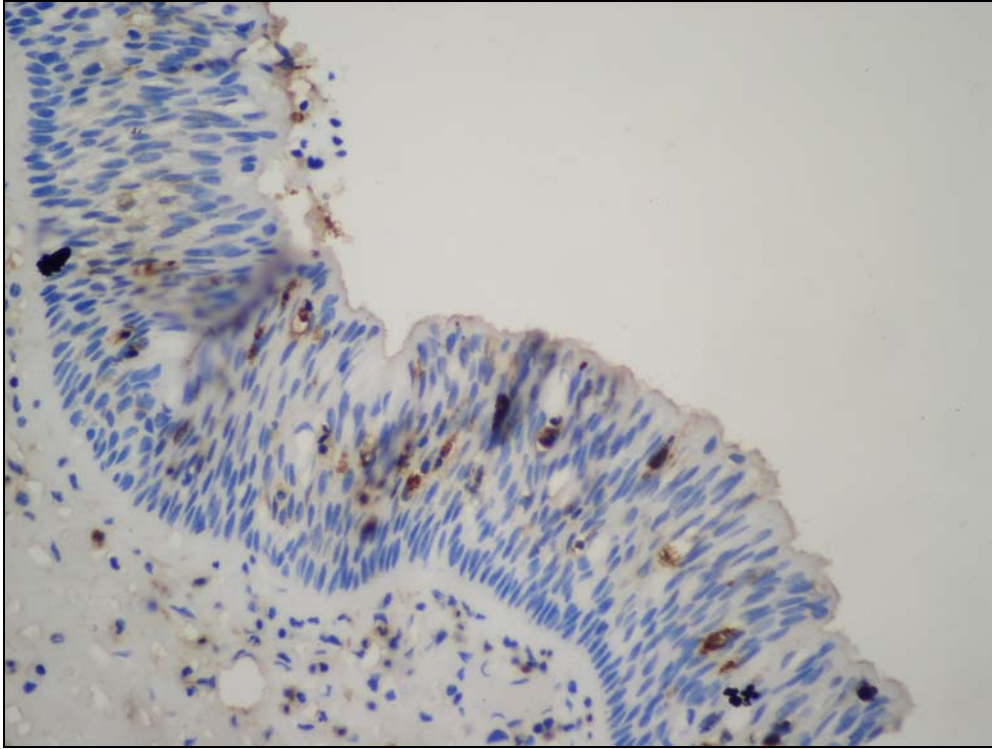
Çalışma; Ocak 2003— Ocak 2005 tarihleri arasında, Dr. Lütü Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi II. KBB kliniğinde, nazal polipozis nedeni ile opere edilen 30 ve septoplasti ya da konka hipertrofisi nedeniyle opere edilen 24 olmak üzere toplam 54 olgu üzerinde yapıldı. Hastaların 29'u erkek, 25'i bayan idi. Yaşları 12-63(yaş ortalaması 34) arasında değişmekteydi. Çalışma grubunda 17 erkek, 13 bayan hasta vardı ve yaşları 12-58(yaş ortalaması 36) arasında değişmekteydi. Kontrol grubunda 12 erkek, 12 bayan hasta vardı ve yaşları 18-63(yaş ortalaması 32) arasında değişmekteydi.

## **Histopatolojik bulgular**

Nazal polip ve nazal mukoza örneklerine standart olarak hematoksilin ve eozin boyanma yapıldı (Resim 1). Nazal polip örneklerinde inflamasyon bulguları izlenirken normal nazal mukoza örneklerinde inflamasyona ait bir bulgu saptanmadı. Nazal polip ve nazal mukoza örnekleri daha sonra MPO antikoru ile boyanarak değerlendirildi (Resim 2).



***Resim 1: Nazal polibin hematoksilin ve eozin ile boyanması.***



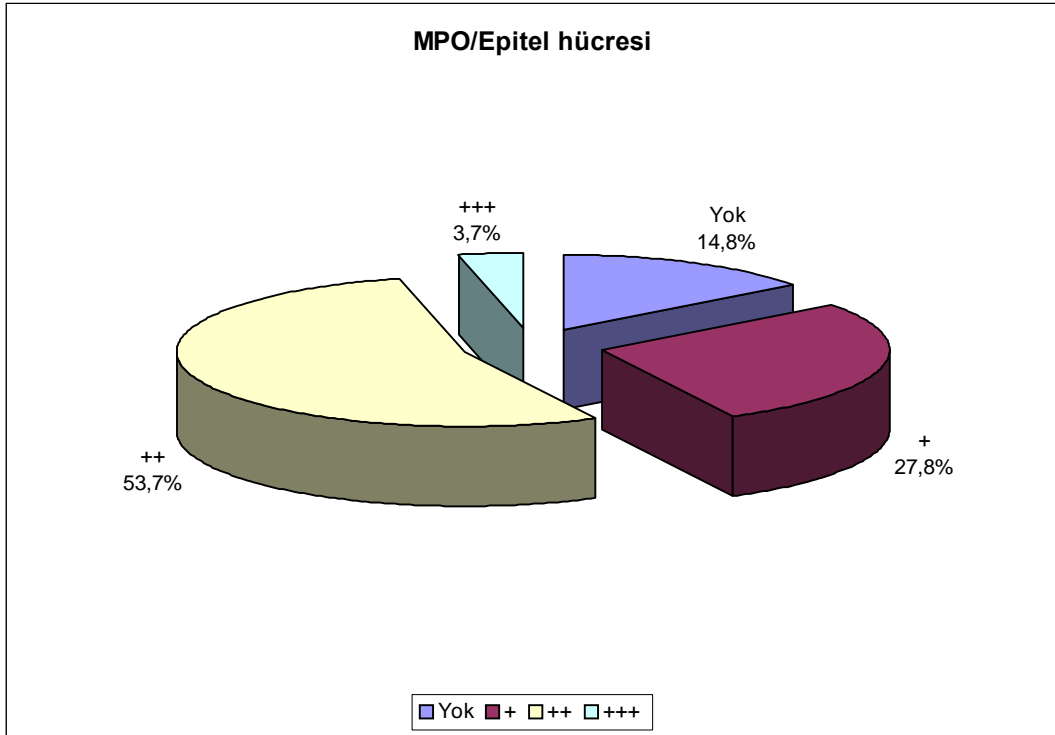
**Resim 2: Nazal polibin myeloperoksidaz ile boyanması.**

Olguların % 14,8'inde MPO ile epitel hücrelerinde boyanma görülmezken, %27,8'inde MPO ile epitel hücresi boyanma düzeyi +, % 53.7'sinde ++ ve % 3.7'sinde +++'dir (Tablo 1, Şekil 2).

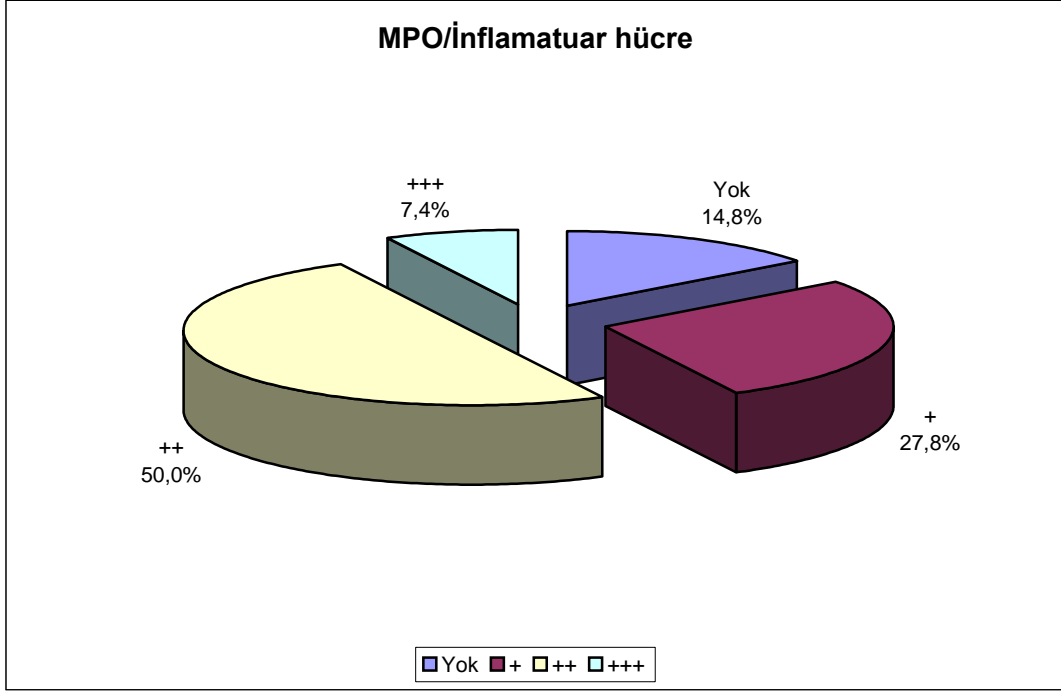
**Tablo 1: Tüm dokulardaki MPO ile boyanan epitel hücresi ve inflamatuvar hücre dağılımı**

		<b>n</b>	<b>%</b>
<b>MPO/Epitel hücresi</b>	<b>Yok</b>	8	14.8
	<b>+</b>	15	27.8
	<b>++</b>	29	53.7
	<b>+++</b>	2	3.7
<b>MPO/İnflamatuvar hücre</b>	<b>Yok</b>	8	14,8
	<b>+</b>	15	27,8
	<b>++</b>	27	50,0
	<b>+++</b>	4	7.4

Olguların % 14,8'inde MPO ile inflamatuvar hücre boyanması görülmezken, % 27,8'inde MPO ile inflamatuvar hücre boyanma düzeyi +, % 50'sinde ++ ve % 7,4'ünde +++'dir (Tablo 1, Şekil 3).



**Şekil 2: Tüm dokulardaki MPO ile boyanan epitel hücresi dağılımı**



**Şekil 3: Tüm dokulardaki MPO ile boyanan inflamatuvar hücre dağılımı**

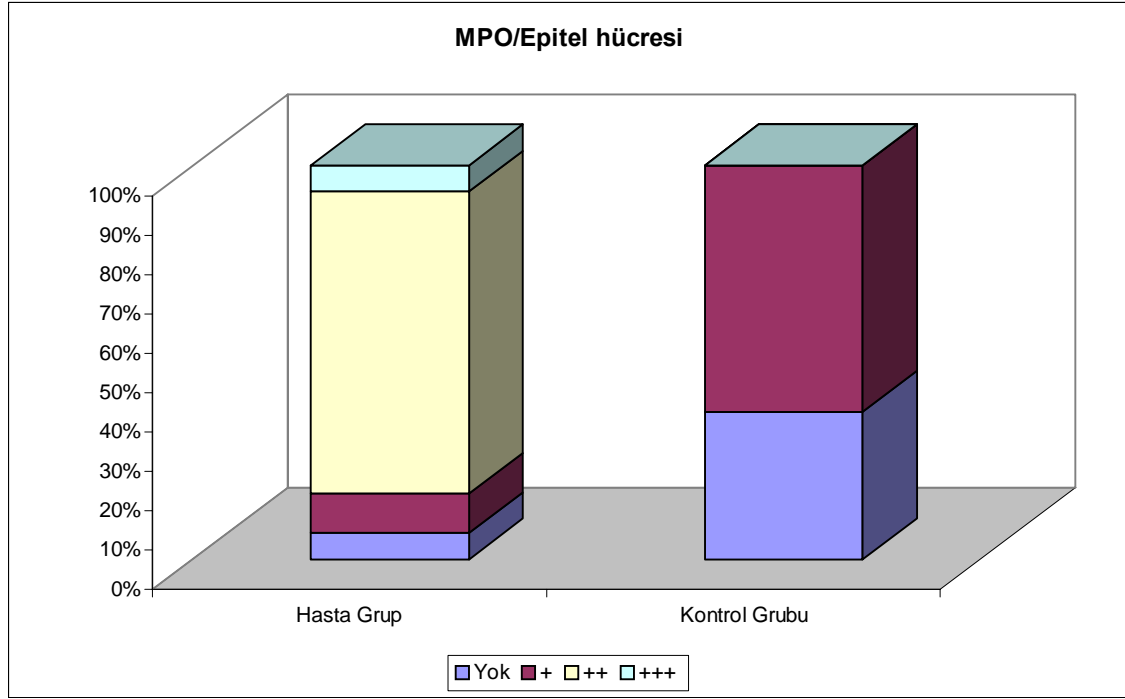
MPO ile boyalı epitel hücresi dağılımına göre gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p < 0.01$ ). Hasta grubundaki olguların % 76,6'sında MPO ile boyanan epitel hücresi düzeyi ++ iken, % 10,0'unda + ve % 6,6'sında +++ pozitifdir. Kontrol grubundaki olguların % 37,5'inde MPO ile epitel hücre boyanması görülmezken, % 62,5'inde MPO ile boyanan epitel hücresi düzeyi +'dir (Tablo 2, Şekil 4).

**Tablo 2: MPO ile epitel hücresi boyanma düzeylerine göre grupların karşılaştırılması**

		Hasta Grup		Kontrol Grubu		Test ist., <i>p</i>
		n	%	n	%	
<b>MPO/Epitel hücresi</b>	<b>Yok</b>	2	6.6	9	37.5	$\chi^2:37,248;$ $p:0.001^{**}$
	<b>+</b>	3	10.0	15	62.5	
	<b>++</b>	23	76.6	-	-	
	<b>+++</b>	2	6.6	-	-	

$\chi^2$ : Ki-kare testi

\*\*  $p < 0.01$  ileri düzeyde anlamlı



**Şekil 4: Gruplara göre MPO ile boyanan epitel dağılımı**

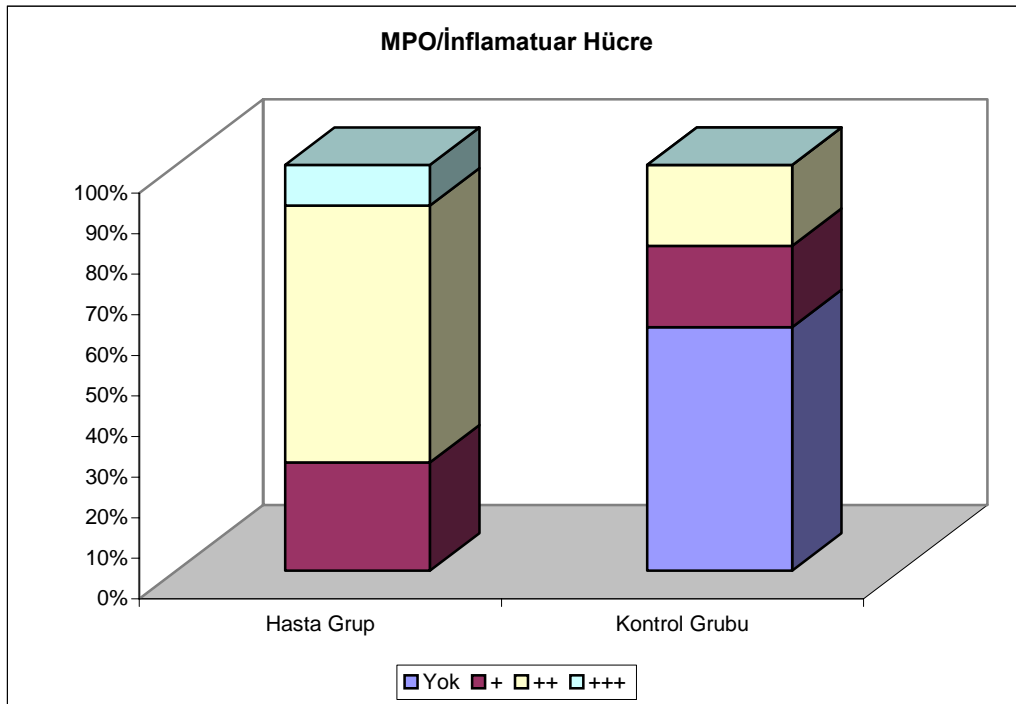
MPO ile boyanan inflamatuvar hücre dağılımına göre gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p < 0.01$ ). Hasta grubundaki olguların % 63,3'ünde MPO ile boyanan inflamatuvar hücre düzeyi ++ iken, % 26,7'sinde + ve % 10,0'unda +++ pozitifdir. Hasta grubunda MPO ile boyanma görülmeyen inflamatuvar hücresi bulunan olgu bulunmamaktadır. Kontrol grubundaki olguların % 25'inde MPO ile boyanan inflamatuvar hücre düzeyi + ve % 25'inde MPO ile boyanan inflamatuvar hücre düzeyi ++'dir. Kontrol grubunda MPO ile boyanan inflamatuvar hücre görülme oranı % 50'dir (Tablo 3, Şekil 5).

**Tablo 3: MPO ile boyanan inflamatuvar hücre düzeylerine göre grupların karşılaştırılması**

		Hasta Grup		Kontrol Grubu		Test ist, <i>p</i>
		n	%	n	%	
<b>MPO/İnflamatuvar Hücre</b>	<b>Yok</b>	-	-	12	50.0	$\chi^2:25,121;$ $p:0.001^{**}$
	<b>+</b>	8	26,7	4	25.0	
	<b>++</b>	19	63,3	4	25.0	
	<b>+++</b>	3	10,0	-	-	

$\chi^2$ : Ki-kare testi

\*\*  $p < 0.01$  ileri düzeyinde anlamlı



**Şekil 5: Gruplara göre MPO ile boyanan inflamatuvar hücre dağılımı**

## TARTIŞMA:

Nasal polipozis, burun ve paranasal sinüslerin mukoz membranlarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Bu durum, inflame mukozadaki ödematöz kitlelerin buruna prolapsusu, nasal obstrüksiyon, sekresyon, koku kaybı, baş ağrısı ve azalmış yaşam kalitesine neden olması ile karakterizedir. Nazal polipozis, kronik sinüzit vakalarının önemli bir kısmına eşlik eder ve hem yaşam kalitesi üzerine olan negatif etkilerini hemde ekonomik maliyeti arttırır (45).

Nasal polipozis, histolojik olarak nötrofil ve eozinofil gibi inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu ile karakterizedir. Altta yatan nedenler konusunda kronik infeksiyon, aspirin intoleransı, çevreyi kirleten maddelerin tuzaklanmasıyla oluşan aerodinamik alterasyonlar, epitelyal bozukluklar, epitelyal hücre defektleri veya gen delesyonları(CFTR gen), inhalen veya gıda alerjileri gibi çeşitli hipotezler ileri sürülmüştür. Genetik predispozisyona ilave olarak lokal mukozal ve çevresel faktörler de önemlidir. Nitekim, artmış inflamatuvar mediatörlerin varlığı nasal poliplerde göze çarpan ve genel bir faktördür. Bu da kronik persistan inflamasyonun etyolojide göz önünde bulundurulması gereken major bir faktör olduğunu göstermektedir (19).

Osteomeatal bölgelerden polip gelişmesiyle ilgili olarak alerjik rinit bulunan kişilerde alerjik mukoza reaksiyonu nedeniyle etmoid hücrelerin ostiumlarının daha kolay tıkanıdığı ve temas bölgelerinin meydana geldiği, patolojinin uzun sürmesi nedeniyle de temas bölgelerinden polip geliştiği düşünülmektedir. Alerjik reaksiyonlar dışında nonalerjik inflamasyon, enfeksiyon, epitelin mukus glandlarındaki değişiklikler ve bağ dokusundaki polisakkarit komponentinde değişikliklerin olduğu mukozal reaksiyonların polip patogenezinde rol oynadığı iddia edilmektedir.

Dar alanlarda polip gelişiminin diğer bir açıklaması ise, frontal, maksiler ve ön etmoid hücrelerin osteomeatal bölgeye drene olması ve bu sinüslerden kaynaklanan inflamatuvar sekresyonlar sonucu oluşan patolojik stimulusların bu bölgedeki mukozada toksik etkiyle ödem oluşumu, epitel nekrozu ve polip gelişimine neden olacağı şeklindedir (46).

Stammlerger in 1997 yılında tanımladığı klasifikasyonda kronik rinosinüzitle birlikte olan noneozinofilik polipler ayrı bir bölümü oluşturmaktadır (47).

Nazal polipli hastalarda, burun ve paranasal sinüslerin kronik enfeksiyonuna sık rastlanır. En sık görülen patojenler; Beta-hemolitik streptokok, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* ve *Haemophilus influenzae*' dir. Bu durumda polipler eozinofiller ile değil nötrofiller ile infiltredir. Yapılan çalışmalarda, tavşanlarda deneysel olarak yaratılan maksiller sinüzit sırasında granülasyon benzeri ve ödem benzeri poliplerin bir arada görüldüğü bildirilmiştir. Bu çalışmalarda, sinüslerin ostiumları tıkanmış ve daha sonra *S. Pneumoniae* tip 3, *Bacteroides fragilis* veya *S. Aureus* inokule edilerek sinüsler enfekte edilmiştir. Granülasyon benzeri poliplerin, inflamasyona bağlı gelişen travma alanlarının derininden, ödem benzeri poliplerin ise bu alanların yüzeyinden geliştiği tespit edilmiştir. Enfeksiyöz ajandan bağımsız olarak tüm sinüzit gruplarında polip bulunmuş ve poliplerin oluşumunun belirli bir bakteriyel suşa bağlı olmadığı tespit edilmiştir (48).

Mikroorganizmaların düşük dereceli kolonizasyonu, sinüs mukozası içinde patolojik olayların başlamasına neden olabilir. Kronik sinüs hastalığının inflamasyona bağlı bir kısır döngü sebebiyle ilerlediğine dair bir hipotez ileri sürülmüştür (49). Kronik sinüs hastalığı olan kişilerin sinüs sekresyonlarında çok sayıda PMN lökosit bulunduğu (50) ve maksiller mukozada aktivite mevcudiyeti gösterilmiştir (51). Nötrofil lökositlerden ve diğer bazı hücrelerden salınan DNA, kronik sinüs hastalığı bulunan kişilerde nazal sekresyonun koyulaşmasına (52) ve inflamatuvar olayların hızlanmasına sebep olabilir. Kronik sinüs hastalığı intranasal polipozis ile komplike olduğunda sık rastlanan organizmaların etyolojide rol oynadığı düşünülebilir. Çünkü poliplerin içerisinde bu mikroorganizmaların varlığı gösterilmiştir (53).

Kronik sinüziti mevcut hastalarda yapılan çalışmalarda aerobik ve anaerobik bakterileri içeren bir karışım saptanmıştır. En sık rastlanan anaerobik bakteriler *Peptostreptococcus*, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Actinomyces* ve *Propionibacterium*'dur. En sık rastlanan aerobik bakteriler ise *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus viridans* ve *Haemophilus parainfluenzae*'dir (54,55)

Kronik rinitli hastaların poliplerinde büyük oranda nötrofiller bulunmakta ve bu hücrelerin bazıları bazal membrana sıkıca yapışmaktadır. Nötrofiller, bazal membrandaki boşluklar aracılığıyla polibin yüzey epitelinin içinde yer değiştirmektedir (56).

Yapılan bir çalışmada, kronik rinosinüzit hastalarında yapılan histopatolojik incelemelerde nötrofil sayısının eozinofil sayısını anlamlı derece aştığı izlenmiş (nötrofil/eozinofil oranı: 2/1). Polipsiz kronik rinosinüzitli hastaların mukozal örnekleriyle karşılaştırıldığında nazal polip dokusundaki nötrofillerin daha yoğun miktarda bulunduğu izlenmiş (57).

Morinaka ve ark.'nın yaptığı çalışmada, poliplerde inferior türbinatlara oranla anlamlı derecede fazla nötrofil bulunmuş. Böylece sadece aktive eozinofillerin değil aynı zamanda nötrofillerinde nazal polip patogenezinde rol aldığı ileri sürülmüş (58).

Normal nasal mukoza ile karşılaştırıldığında nötrofiller için kemotaktik faktör olarak bilinen IL-8 de nasal poliplerde artış göstermektedir. Bundan başka endotel hücrelerde interselüler adezyon molekül-1 ekspresyonunu upregüle edebilen IL-1-beta ve TNF-alfa gibi proinflamatuvar sitokinler, T hücreleri ve nötrofillerin polip içerisine migrasyonunu indükleyebilirler (19).

IL-8, nötrofil aktive ve atrakte eden bir kemokindir. Kronik rinosinüzit hastalarında maksiller lavaj sıvısının, artmış sayıda nötrofil ve dramatik olarak yükselmiş IL-8 seviyelerine sahip olduğu gösterilmiştir (59).

Epitelial hücreler, T hücreleri ve mast hücreleri gibi değişik hücreler IL-1, TNF alfa, IL-8, GM-CSF, IL-5, RANTES, eotaxin ve TARC gibi sitokin ve kemokinlerin gerçekten potent kaynaklarıdır ve böylece polip dokusuna eozinofil/nötrofil ve Th2 hücre migrasyonunu yönlendirebilirler (60,61).

Lökositler, mikrobisid fonksiyonlarını, mikroorganizmanın hücre içine alınıp sindirildiği fagositoz olayı ile gerçekleştirirler. Fagositoz, serbest radikal oluşumunun sorumlu olduğu, oksidatif mekanizmalar ve çoğu lökosit granüllerinden salınan bakterisid etkili sitokinlerin rol aldığı, oksidatif olmayan mekanizmaların birlikte çalıştığı bir biyokimyasal süreçtir. Lökosit aktivasyonu, çeşitli hücre dışı uyarılar aracılığı ile meydana gelir. Sonuçta fagozom membranında lokalize olan NADPH Oksidaz aracılığı ile solunum patlaması (respiratory burst) adı verilen, oksijen tüketiminin hızla arttığı ve süperoksit radikalinin olduğu bir süreç gerçekleşir (36).

PMNL' nin aktive olması ile ortaya çıkan solunum patlamasında rol alan NADPH Oksidaz, Süperoksit Dismutaz (SOD), Nitrik Oksit Sentaz (NOS) ve Myeloperoksidaz (MPO) gibi enzimler Süperoksit Anyonu, Hidrojen Peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), Nitrik Oksit (NO) ve Hidroklorik Asit (HOCl) gibi reaktif ürünlerin ortaya çıkmasına yol açar.

Nötrofil lökositlerin primer granüllerinden degranülasyon ile fagozom içine bırakılan MPO enzimi, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve Klor (Cl) kullanarak Hipoklorik asit (HOCl) oluşturur (62). HOCl, lökositlerde üretilen ve mikrobisid etkiye sahip en önemli oksidandır (63).

Serbest oksijen radikalleri(SOR), normal immün defans ve metabolik aktivitede gerekli ürünlerdir. Ancak aşırı üretildiklerinde ve kontrol edilmediklerinde doku hasarına yol açmakta, akut ve kronik inflamasyonda rol oynamaktadırlar (64,65). Serbest oksijen radikalleri hücrel protein, karbonhidrat, nükleotid ve lipidlerin kimyasal modifikasyonu ile doku hasarına sebep olabilmekte ve katarakt formasyonu, inme, aterosklerozis, artrit, myokard enfarktüsü, nazal polipozis, presbiakuzi ve baş boyun tümörleri gibi pek çok hastalığın patogenezinde rol oynayabilmektedir (65-68).

Kistik fibrozis, primer silier diskinezi ve Young's Sendromu gibi kronik infektif sinüzit ile ilişkili nazal polipler nötrofilik inflamasyon tipi polipler olarak tanımlanmıştır. Primer silier diskinezi, kistik fibrozis ve Young's Sendromlu hastalarda anlamlı derecede fazla nötrofil ve plazma hücrelerinin varlığı devam eden inflamasyon ile uyumludur (69,70).

Kistik fibrozis hastalarında normal popülasyona kıyasla çok daha küçük yaşlarda nazal polipozis görülmektedir. Bu hastalardaki nazal poliplerde nötrofil hakimiyeti mevcuttur. Kistik fibroziste solunum yollarına yerleşen mikroorganizmalar vücutta immün yanıtı uyarak solunum yollarında kronik enflamasyona neden olurlar. Klor kanalı olarak fonksiyon gören CFTR proteini disfonksiyonu kalın visköz sekresyon üretimi ve bozulmuş mukosilier klirens yoluyla müköz kompozisyonda değişikliklere neden olur (70).

Kistik fibrozisi olan ve olmayan nazal polipli hastalarda yapılan bir çalışmada ise, her iki grupta da normal mukozaya oranla anlamlı düzeyde yüksek MPO oranları saptanmış. Kistik fibrozisi olan gruptaki hastaların nazal poliplerinde daha yüksek oranda MPO seviyeleri bulunmuştur (71).

Kronik sinüzit hastalarındaki nötrofilik infiltrasyona dikkat çekmek için yapılan bir çalışmada 16 kronik rinosinüzitli ve 6 kontrol grubu hastasının sinüs lavaj sıvılarında MPO ve IL-8 immunoassay ile ölçülmüş ve nötrofiller konvensiyonel boyama ile birer birer sayılmış. MPO ve IL-8, sinüzitli hastalarda kontrol grubundan oldukça anlamlı olarak yüksek bulunmuş. Sinüs lavaj sıvısında, MPO düzeyleri ile nötrofil sayıları arasında ve MPO ile IL-8 düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunmuş. Kronik rinosinüzit şikayeti olan hastaların lavaj sıvılarında MPO düzeyleri ile korele IL-8'in yüksek düzeylerinin varlığının, bu sitokinlerin, bu kronik hastalıklarda nötrofilleri aktive edebileceğini gösterdiği vurgulanmış (72).

Yapılan çalışmalarda nazal polipektomi yapılan hastaların polip dokusu örneklerinin incelenmesiyle epitel hücrelerinin kısmi kaybından epitelin komplet kaybına kadar değişen derecelerde hasarlanmalar izlenmiş. Polip dokusundaki epitel hasarı, kontrol grubunu oluşturan septal rekonstrüksiyon uygulanan hastaların nazal mukozalarından alınan örneklerden anlamlı derecede yüksek bulunmuş. Sonuç olarak nazal poliplerde epitelyal hasarın sıklıkla ortaya çıktığı belirtilmiş (73).

Yukarıdaki çalışmalarda belirtildiği gibi kronik rinosinüzit hastalarında, muhtemelen persistan inflamasyona bağlı gelişen nazal polip olguları nadir değildir. Bu hastalardaki poliplerde nötrofil hakimiyeti mevcuttur. Bu bulgular bize kronik rinosinüzit hastalarındaki patolojik süreçte inflamatuvar hücrelerin büyük rolü olduğunu düşündürmektedir. Enfeksiyon sonucunda aktive olarak bölgeye göç eden nötrofiller bakterisid etkilerini gerçekleştirebilmek için oluşturdukları serbest oksijen radikallerini kullanırlar. İnfeksiyöz ajanlarla savaş için gerekli olan serbest oksijen radikalleri kan hücreleri tarafından aşırı salgılanacak olurlarsa bu kez yarar yerine zararlı olmaya başlarlar. Biz nazal polip gelişiminde inflamatuvar hücrelerin bu zararlı etkisinin rolü olabileceğini düşündük. Bu nedenle nötrofillerin oluşturduğu en önemli ve etkili oksidan madde olan HOCl üretiminde görevli olan myeloperoksidaz enziminin aktivasyonunu immünohistokimyasal yöntemlerle kronik rinosinüzitli hastaların nazal polip doku örneklerinde araştırdık. Nazal polip epitel hücreleri ve inflamatuvar hücrelerin MPO ile boyanma düzeyleri saptandı. MPO ile boyalı epitel hücresi dağılımına göre gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunduğu izlendi ( $p<0.01$ ) (Tablo 2). Hasta grubundaki olguların % 76,6'sında MPO ile boyanan epitel hücresi düzeyi ++ iken, % 10,0'unda + ve % 6,6'sında +++ pozitif bulundu. Kontrol grubundaki olguların % 37,5'inde MPO ile epitel hücre boyanması

görülmezken, % 62.5'inde MPO ile boyanan epitel hücresi düzeyi + olarak izlendi. MPO ile boyanan inflamatuvar hücre dağılımına göre de gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p < 0.01$ ) (Tablo 3). Hasta grubundaki olguların % 63,3'ünde MPO ile boyanan inflamatuvar hücre düzeyi ++ iken, % 26,7'sinde + ve % 10,0'unda +++ pozitifdir. Hasta grubunda MPO ile boyanma görülmeyen inflamatuvar hücresi bulunan olgu bulunmamaktadır. Kontrol grubundaki olguların % 25'inde MPO ile boyanan inflamatuvar hücre düzeyi + ve % 25'inde MPO ile boyanan inflamatuvar hücre düzeyi ++'dir. Kontrol grubunda MPO ile boyanan inflamatuvar hücre görülme oranı % 50 olarak bulundu.

Her ne kadar MPO ile polip oluşumu ile direk ilgili çalışmalar mevcut olmasa da hem polip oluşumunda hem de diğer kronik inflamasyonlarda diğer serbest oksijen radikalleri ve nötröfil etkilerini gösteren çalışmalar mevcuttur.

Doğru ve ark., nazal polip gelişiminde SOR'un rolünü araştırmışlardır. Nazal polip dokusundan ve normal burun mukozasında MDA seviyesini ölçmüşler ve doku MDA seviyesinin nazal polipli hastalarda daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Bu sonuçlarla nazal polip patogenezinde SOR'un rolünün olabileceğini bildirmişlerdir (66).

Dağlı ve ark., SOR'un ve antioksidanların nazal polip gelişimindeki etkilerini araştırmak için bir çalışma yapmışlar. Retinol, beta-karoten, alfa-tokoferol ve askorbik asit gibi antioksidan seviyeleri, nazal polipli hastaların ve kontrol grubundaki hastaların serum düzeyleri ölçülerek elde edilmiş. SOD aktivitesi, GPx aktivitesi ve indirgenmiş glutatyonun plazma seviyeleri elde edilmiş. Bir peroksidasyon ürünü olarak MDA kombinasyonunda hasta ve kontrol grubunun plazmasında ölçülmüş. MDA, indirgenmiş glutatyon ve alfa-tokoferol seviyelerinin ölçümü aynı zamanda polip dokusu ve kontrol grubundada türbinat mukozasında yapılmış. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hasta grubunda kan antioksidan ve MDA seviyeleri anlamlı derecede farklıymış. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hasta grubunda kan ve doku antioksidan seviyelerinin düşmüş ve oksidan olarak MDA seviyelerinin anlamlı olarak yükselmiş olduğu bulunmuş ve oksidatif stres ile antioksidanlar arasında negatif bir korelasyon mevcutmuş. Neticede bu çalışma, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında polipozisli hastalarda oksidatif stres ile doku ve kan antioksidanlarının anlamlı derecede farklı olduğunu göstermiş. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında polipozisli hastalarda kan ve doku antioksidan seviyelerinin düşmüş ve oksidan olarak MDA seviyelerinin anlamlı derecede yükselmiş olduğu görülmüş. Bu çalışma nazal polipozis patogenezinde oksidatif stresin

etkisinin olabileceğini ve antioksidanların nasal polipozisteki serbest radikal aracılı doku hasarında koruyucu rolleri olduğunu göstermiştir (74).

Nazal poliplerde nötrofillerin serbest radikal üretimi üzerinde duran bir başka çalışmada ise nötrofillerin serbest radikal üretiminin gösterilebilmesi için adenozin deaminaz(ADA) enzim aktivitesine bakılmış. Serbest radikallerin oluşturduğu doku hasarı sırasında oluşan lipid peroksidasyonunun indikatörü olarak malondialdehit düzeyleri ölçülmüş. Bu ölçümler kontrol grubu olarak seçilen hastaların normal nazal mukozalarında yapılmış. Nazal poliplerdeki ADA ve MDA seviyeleri kontrol grubunun nazal mukozasındaki değerlerden anlamlı derecede yüksekmış. Ek olarak doku MDA seviyeleri ile ADA aktivitesi arasında pozitif bir korelasyon saptanmış (75).

Kaygusuz ve ark., adenoid hipertrofisi nedeniyle opere edilen 91 hastada operasyon öncesi ve sonrasında plazma malondialdehit ve süperoksitdismütaz seviyelerini ölçmüş. Adenoid spesmenlerinden de doku malondialdehit ve süperoksitdismütaz seviyeleri ölçülmüş. Malondialdehit, lipid peroksidasyonunun son ürünüdür ve serbest oksijen radikallerinin seviyesinin tespitinde kullanılan önemli bir göstergedir (67). Reaktif oksijen türlerinin biyolojik etkileri süperoksitdismütaz ve katalaz gibi enzimatik ve enzimatik olmayan savunma mekanizmaları ile kontrol edilir (76). Sonuçta, plazma MDA seviyeleri adenoidektomi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalırken, plazma süperoksitdismütaz seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmış. Adenoid dokusunda ise operasyon öncesi ve sonrasında MDA ve SOD değerleri arasında korelasyon yokmuş. Bu çalışma sonucunda, ameliyat öncesi MDA düzeyinin artmış, buna karşın antioksidan enzimlerden olan SOD'un miktarının azalmış olması adenoid dokusunda serbest oksijen radikallerinin etkili olduğunu düşündürmektedir denmiştir (77).

Shukla ve ark., kronik tonsillitli hastalarda SOR'un rolünü araştırmış ve kronik tonsillitte serbest radikallerin doku hasarına yol açtığını bildirmişlerdir. Bu hastalarda serumda MDA seviyesi artarken SOD seviyesinin azaldığını tespit etmişlerdir. Shukla ve ark., yaptıkları başka bir çalışmada kronik tonsillitli hastalarda tonsillektomi öncesi hastaların serumlarında MDA seviyesinin arttığını, SOD seviyesinin azaldığını; tonsillektomiden sonra ise hastaların serumlarında MDA seviyesinin azaldığını fakat SOD seviyesinin arttığını bildirerek kronik tonsillit patogenezinde SOR'un rolü olduğunu ileri sürmüşlerdir (78,79).

Takoudes ve ark., guinea piglerde akut otitis media oluşturup orta kulak sıvısında lipid peroksidaz seviyesini ölçmüşler ve infekte kulaklarda kontrol grubuna göre lipid peroksidaz seviyesinin anlamlı şekilde yükseldiğini bildirmişler (80). Parks ve ark., infekte ettikleri guinea pig kulaklarında, kontrol grubuna göre lipit hidroperoksit seviyesinin anlamlı derecede yükseldiğini saptamışlar. Bu sonuçlarla serbest oksijen radikallerinin otitis media patogenezinde rolü olabileceğini bildirmişler (67).

Delibaş ve ark., (8) presbiakuzili hastalarda SOD, serum ferritin, demir, bakır, çinko, ürik asit ve albumin düzeylerini kontrol grubuyla karşılaştırmış, SOD ve demir değerlerinde iki grup arasında anlamlı fark olduğunu saptamış ve presbiakuzi gelişiminde serbest oksijen radikallerine bağlı hasarın etkisi olabileceğini belirtmişlerdir (65).

Baş-boyun tümörlü 19 olguda yapılan bir çalışmada tümör dokusunda, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek değerlerde MDA düzeyleri saptanmış ve bunun malign tümör gelişiminde SOR'un potansiyel bir rolü olabileceğinin göstergesi olduğu vurgulanmıştır (68).

Bütün bu bilgiler ışığında özellikle rinosinüzit ile birlikte bulunan nazal poliplerin gelişiminden enfeksiyonla birlikte nazal mukozaya göç eden nötrofillerinde rolü olabilir. Bu hücreler hem direk toksik etkileriyle hem de diğer inflamatuvar hücrelerin bölgeye göçünü sağlayan kemoatraktan madde sekresyonuyla bu etkiyi yaratabilir. Bizim çalışmamızda da kronik rinosinüzit birlikteliğinde bulunan nazal poliplerde MPO enziminin kontrol grubu olan sağlam nazal mukozaya göre anlamlı derecede yüksek oranda bulunduğu gösterilmektedir.

## **SONUÇ:**

NP gelişiminden pek çok faktör sorumlu tutulmaktadır. Kronik persistan inflamasyon major faktörlerden birisidir. NP' li hastalarda burun ve paranazal sinüslerin kronik enfeksiyonuna sık rastlanmaktadır. Kronik rinosinüzit hastalarında mevcut olan NP dokularında nötrofillerin hakimiyeti göze çarpmaktadır. Bu bulgular bize nötrofillerin özellikle kronik rinosinüzit hastalarındaki NP gelişiminde önemli rollerinin olabileceğini düşündürmektedir.

Nötrofiller, NP gelişimine direkt toksik etkiyle yada diğer inflamatuvar hücrelerin bölgeye göçünü sağlayan kemoatraktanlarla etki yapabilirler. MPO enziminin katalizlediği reaksiyon sonucu oluşan hipoklorik asit lökositlerde üretilen ve mikrobisid etkiye sahip en önemli oksidandır. Bizde bunu gösterebilmek için nötrofiller tarafından antimikrobiyal aktivite amacıyla fagolizozomlarında hipoklorik asit üretiminde kullandıkları MPO enzimini, NP epitelinde ve inflamatuvar hücrelerinde immünohistokimyasal yöntemle araştırdık.

Çalışmamızın sonucunda, NP epitelinde ve inflamatuvar hücrelerinde MPO ile boyanma oranları, kontrol grubu olarak çalışmamıza dahil ettiğimiz normal mukozaya göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu.

İnfeksiyöz ajanlarla savaş için gerekli olan ROP' lar kan hücreleri tarafından aşırı salgılanacak olurlarsa bu kez yarar yerine zararlı olmaya başlarlar. Kronik rinosinüzit hastalarındaki uzamış inflamatuvar süreç bu zararlı etkilerin ortaya çıkmasına yol açarak epitel hasarına ve NP gelişimine yol açabilir. Çalışmamız ile ortaya çıkan sonuçlar, persistan inflamasyon ile birlikte nazal mukozada artan miktardaki MPO ve dolayısıyla ROP' un patogeneze rollerinin olabileceğini göstermektedir. İleride yapılacak çalışmalarla sistemik yada lokal yoldan uygulanacak antioksidan maddeler kullanılarak NP tedavisinde yeni bir sayfa açılabilir.

## ÖZET:

Nasal polipozis, burun ve paranasal sinüslerin mukoz membranlarının kronik inflamatuvar bir hastalıdır. Histolojik olarak nötrofil ve eozinofil gibi inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu ile karakterizedir. Nazal polipozis kronik rinosinüzit vakalarının önemli bir kısmına eşlik eder. Kronik rinosinüzit vakalarında mevcut nazal poliplerde nötrofillerin hakimiyeti mevcuttur.

Nötrofiller mikrobisid fonksiyonlarını, mikroorganizmanın hücre içine alınıp sindirildiği fagositoz olayı ile gerçekleştirirler. Nötrofil lökositlerin primer granüllerinden degranülasyon ile fagozom içine bırakılan MPO enzimi, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve Klor (Cl) kullanarak Hipoklorik asit (HOCl) oluşturur. HOCl, lökositlerde üretilen ve mikrobisid etkiye sahip en önemli oksidandır. Vücut savunmasında görevli bu oksidanlar, aşırı üretildiklerinde ve kontrol edilmediklerinde doku hasarına yol açmakta, akut ve kronik inflamasyonda rol oynamaktadırlar.

Kronik rinosinüzit hastalarındaki persistan inflamasyonun oksidanların aşırı birikimine yol açıp, epitel hasarı yaratarak nazal polip gelişimine katkı yapabileceğini düşündük. Bunu gösterebilmek amacıyla nötrofil infiltrasyonunun bir göstergesi olan ve hipoklorik asit oluşumunda görevli MPO enzimini immünohistokimyasal yöntemlerle nazal polip ve normal nazal mukozada araştırdık.

Çalışma; Ocak 2003— Ocak 2005 tarihleri arasında, Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi II. KBB servisinde opere edilen 30'u "*Hasta Grup*" ve 24'ü "*Kontrol Grup*"unda olmak üzere toplam 54 olgu üzerinde yapıldı. Hasta grup NP nedeniyle, kontrol grubu ise alt konka hipertrofisi ve septum deviasyonu nedeniyle opere edilen hastalardı.

Çalışma sonucunda, NP epitelinde ve NP dokusundaki inflamatuvar hücrelerde MPO ile boyanma oranları, kontrol grubundaki normal mukozaya göre anlamlı derecede yüksek bulundu.

Bu bulgularla, rinosinüzit ile birlikte bulunan NP'in gelişiminde nötrofillerin ve onların ürettiği oksidanların yarattığı epitel hasarının etkisinin olabileceği düşünülebilir. Yaptığımız çalışmanın sonucuna göre antioksidan madde kullanımı ile NP gelişiminin önlenileceği ya da durdurulabileceği söylenebilir. Bu nedenle NP tedavisinde antioksidan ajanların kullanılmasına dair çalışmalar yapılmasının faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

## **KAYNAKLAR:**

- 1- Brain TJ. Historical background of nasal polyps. In: Settipane G, Lund V, Berstein J, Tos M, eds. Nasal polyps, Epidemiology, Pathology, Treatment. Rhode Island: Oceanside Publications, 1997:7-15.
- 2- Lascaratos JG, Segas JV, Assimakopoulos DA. Treatment of nasal polyposis in Byzantine times. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000; 109:871-6.
- 3- Tos M, Larsen PL. Nasal polyps: Origin, etiology, pathogenesis and structure. In: Kennedy W, Bolger WE, Zinreich SJ, eds. Diseases of the Sinuses, Diagnoses and Management. Hamilton: B.C. Decker. 2001:57-68.
- 4- Koç C. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş- boyun Cerrahisi. Ankara Güneş Yayınevi. 2004; 591-8.
- 5- Stammberger H. Functional endoscopic sinus surgery: the Messerklinger technique. Philadelphia, PA: BC Decker; 1991.
- 6- Bolger WE. Paranasal Sinüslerin anatomisi. İn: Kennedy DW, Bolger WE, Zinreich SJ, editors. Sinüs hastalıkları. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2003;sf. 1-10.
- 7- Libersa C, Laude M, Libersa JC. The pneumatization of the nasal fossae during growth. *Anat Clin* 1981;2:265-73.
- 8- Wang RG, Jiang SC, Gu R. The cartilaginous nasal capsule and embryonic development of human paranasal sinuses. *J Otolaryngol* 1994;23:239-43.
- 9- Szolar D, Preidler K, Ranner G, et al. Magnetic resonance assessment of age-related development of the sphenoid sinus. *Br J Radiol* 1994;67:431-5.
- 10- Stammberger HR, Bolger WE, Clement PAR, et al. Anatomic terminology and nomenclature in sinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995;104 (Suppl 167):7-19.
- 11- Karcı B, Övünç G. Endoskopik sinüs cerrahisi. İzmir. 1999; 37-46.
- 12- Hamilos DL. Chronic sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106: 213-27.
- 13- Spector SL, Bernstein IL, Li JT, Berger WE, Kaliner MA, Schuller DE et al. Parameters for the diagnosis and management of sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102:107-44.
- 14- Gliklich RE, Metson R. The health impact of chronic sinusitis in patients seeking otolaryngologic care. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995 Jul;113(1): 104-9.
- 15- Durr DG, Desrosiers MY, Dassa C. Impact of rhinosinusitis in health care delivery: the Quebec experience. *J Otolaryngol.* 2001 Apr;30(2):93-7.
- 16- Dingsor G, Kramer J, Olsholt R, Soderstrom T. Flunisolide nasal spray 0.025% in the prophylactic treatment of nasal polyposis after polypectomy. A randomized, double blind, parallel, placebo controlled study. *Rhinology.* 1985 Mar;23(1):49-58.

- 17- Bachert C, Gevaert P, Holtappels G, Cuvelier C, van Cauwenberge P. Nasal polyposis: from cytokines to growth. *Am J Rhinol.* 2000 Sep-Oct;14(5):279-90.
- 18- Bolger WE. Nazal polipler: Orijin, etyoloji, patogenez ve yapı. İn: Kennedy DW, Bolger WE, Zinreich SJ, editors. Sinüs hastalıkları. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2003; sf. 57-68.
- 19- Pawankar R. Nasal polyposis: an update: editorial review. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2003 Feb;3(1):1-6.
- 20- Çavdar C, Sifil A, Çamsarı T. Reactive oxygen particles and antioxidant defence. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi/Office Journal of the Turkish Nephrology, Association* 1997; 3-4: 92-95.
- 21- Halliwell B. Drug antioxidant effects. *Drugs* 1991; 42(4): 569 - 605.
- 22- Kour H, Perkins MJ. The free radical chemistry of food additives, In Ed: Arvoma O.I, Halliwell B. *Free radicals and food additives*, 1991; New York.
- 23- McCord J. Human disease, free radicals and the oxidant / antioxidant balance. *Clin Biochem* 1993; 26: 351 - 357.
- 24- Carroll E. Cross. Oxygen radicals and human disease. *Ann Intern Med* 1987; 107: 526 - 545.
- 25- Henderson W. The role of leukotrienes in inflammation. *Ann Intern Med* 1994; 121: 684 - 697.
- 26- Natanson C. Selected treatment strategies for septic shock based on proposed mechanisms of pathogenesis. *Ann Intern Med* 1994; 120(9): 771 - 778.
- 27- Witztum J. The oxidation hypothesis of atherosclerosis. *Lancet* 1994; 344 ( Sep. 17 ) : 793 - 795.
- 28- Regnström J, Nilsson J, Tornvall P et al. Susceptibility to low - density lipoprotein oxidation and coronary atherosclerosis in man. *Lancet* 1992; 339 (May 16): 1183-6.
- 29- Davies MJ. Detection of myoglobin - derived radicals on reaction of metmyoglobin with hydrogen peroxide and other peroxidic compounds. *Free Radic Res* 1990; 10: 36-370.
- 30- Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human disease. *Am J Med.* 1991 Sep 30;91(3C):14S-22S.
- 31- Hansson M, Olsson I, Nauseef WM. Biosynthesis, processing, and sorting of human myeloperoxidase. *Arch Biochem Biophys.* 2006 Jan 15;445(2):214-24. Epub 2005 Aug 31.
- 32- Nauseef WM. Contributions of myeloperoxidase to proinflammatory events: more than an antimicrobial system. *Int J Hematol.* 2001 Aug;74(2):125-33.
- 33- Podrez EA, Abu-Soud HM, Hazen SL. Myeloperoxidase-generated oxidants and atherosclerosis. *Free Radic Biol Med.* 2000 Jun 15;28(12):1717-25.

- 34- Hazell LJ, Arnold L, Flowers D, Waeg G, Malle E, Stocker R. Presence of hypochlorite-modified proteins in human atherosclerotic lesions. *J Clin Invest*. 1996 Mar 15;97(6):1535-44.
- 35- Kutter D, Devaquet P, Vanderstocken G, Paulus JM, Marchal V, Gothot A. Consequences of total and subtotal myeloperoxidase deficiency: risk or benefit ? *Acta Haematol*. 2000;104(1):10-5.
- 36- Babior BM. NADPH oxidase. *Curr Opin Immunol*. 2004 Feb;16(1):42-7.
- 37- Babior BM, Lambeth JD, Nauseef W. The neutrophil NADPH oxidase. *Arch Biochem Biophys*. 2002 Jan 15;397(2):342-4.
- 38- Nauseef WM. Assembly of the phagocyte NADPH oxidase. *Histochem Cell Biol*. 2004 Oct;122(4):277-91. Epub 2004 Aug 4.
- 39- Gullberg U, Bengtsson N, Bulow E, Garwicz D, Lindmark A, Olsson I. Processing and targeting of granule proteins in human neutrophils. *J Immunol Methods*. 1999 Dec 17;232(1-2):201-10.
- 40- Borregaard N, Cowland JB. Granules of the human neutrophilic polymorphonuclear leukocyte. *Blood*. 1997 May 15;89(10):3503-21.
- 41- Blott EJ, Griffiths GM. Secretory lysosomes. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2002 Feb;3(2):122-31.
- 42- Johnson KR, Nauseef WM, Care A, Wheelock MJ, Shane S, Hudson S, Koeffler HP, Selsted M, Miller C, Rovera G. *Nucleic Acids Res*. 1987 Mar 11;15(5):2013-28.
- 43- Daugherty A, Dunn JL, Rateri DL, Heinecke JW. Myeloperoxidase, a catalyst for lipoprotein oxidation, is expressed in human atherosclerotic lesions. *J Clin Invest*. 1994 Jul;94(1):437-44.
- 44- Hazen SL, Heinecke JW. 3-Chlorotyrosine, a specific marker of myeloperoxidase-catalyzed oxidation, is markedly elevated in low density lipoprotein isolated from human atherosclerotic intima. *J Clin Invest*. 1997 May 1;99(9):2075-81.
- 45- Durr DG, Desrosiers MY, Dassa C. Impact of rhinosinusitis in health care delivery: the Quebec experience. *J Otolaryngol*. 2001 Apr;30(2):93-7.
- 46- Larsen PL, Tos M. Origin of nasal polyps. *Laryngoscope* 1991;101:305-312.
- 47- The pathogenesis of nasal polyps, (In)Settipane GA, Lund VJ, Bernstein JM, Tos M (Eds). *Nasal Polyps: Epidemiology, pathogenesis and Treatment*, OceanSide Publications, Inc., Rhode Island, pp:57-64, 1997.
- 48- Norlander T, Fukami M, Westrin KM, et al. Formation of mucosal polyps in the nasal and maxillary sinus cavities by infection. *Otolaryngol Head and Neck Surg* 1993;109:522-9.

- 49- Sakakura Y, Majima Y, Harada T, et al. Nasal mucociliary transport of chronic sinusitis in children. *Arch Otolaryngol HNS* 1992;118:1234-7.
- 50- Carenfelt C. Pathogenesis of sinus empyema. *Acta Otolaryngol* 1979;88:16-20.
- 51- Taya M. Chemotactic and enzyme releasing factors for polymorphonuclear cells in maxillary mucosa with chronic inflammation. *Mie Med J* 1991;41(1):49-56.
- 52- Majima Y, Hirata K, Takeuchi K, et al. Effects of orally administered drugs on dynamic viscoelasticity of human nasal mucus. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:79-83.
- 53- Durette SL, Hall MM, Washington JA, et al. Microbiologic analyses of nasal polyp tissue. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78:102-8.
- 54- Brook I. Bacteriology features of chronic sinusitis in children. *JAMA* 1981; 246:967-991.
- 55- Merino L, Ronconi M, Hrenuk G, de Pepe M: Bacteriologic findings in patients with chronic sinusitis. *Ear Nose Throat J* 2003; 82:798-800,803-804,806.
- 56- Takasaka T, Kaku Y, Hozawa K. Mast cell degranulation in nasal polyps. *Acta Otolaryngol Suppl (Stockh)* 1986;430:39-48.
- 57- Rudack C, Sachse F, Alberty J. Chronic rhinosinusitis-need for further classification? *Inflamm Res* 2004;53:111-117.
- 58- Morinaka S, Nakamura H. Inflammatory cells in nasal mucosa and nasal polyps. *Auris Nasus Larynx* 2000;27:59-64.
- 59- Rhyoo C, Sanders SP, Leopold DA, Proud D. Sinus mucosal IL-8 gene expression in chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:395-400.
- 60- Xing Z, Jordana M, Braciak T, et al. Lipopolysaccharide induces expression of granulocyte/macrophage colony-stimulating factor, interleukin-8, and interleukin-6 in human nasal, but not lung, fibroblasts: evidence for heterogeneity within the respiratory tract. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1993; 9:255-263.
- 61- Nonaka M, Pawankar R, Saji F, Yagi T. Distinct expression of RANTES and GM-CSF by lipopolysaccharide in human nasal fibroblasts but not in other airway fibroblasts. *Int Arch Allergy Immunol* 1999; 119:314-321.
- 62- Thomas EL, Bozeman PM, Jefferson MM, King CC. Oxidation of bromide by the human leukocyte enzymes myeloperoxidase and eosinophil peroxidase. Formation of bromamines. *J Biol Chem*. 1995 Feb 17;270(7):2906-13.
- 63- Barrette WC Jr, Hannum DM, Wheeler WD, Hurst JK. General mechanism for the bacterial toxicity of hypochlorous acid: abolition of ATP production. *Biochemistry*. 1989 Nov 14;28(23):9172-8.

- 64- Shukla GK, Mahajan A, Pandey S, et al. A study of free radicals and scavenging enzyme in tonsillitis. *Boll Chim Farm* 1996;135:653-5.
- 65- Delibaş N, Doğru H, Döner F, Gedikli O, Tahan V. Presbiakuzi ve serbest radikaller. *Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi* 1996; 4:8-11.
- 66- Doğru H, Delibaş N, Döner F, Tüz M, Uygur K. Free radical damage in nasal polyp tissue. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;124:570-2.
- 67- Parks RR, Huang CC, Haddad J Jr. Evidence of oxygen radical injury in experimental otitis media. *Laryngoscope* 1994; 104:1389-92.
- 68- Döner F, Tahan V, Delibaş N, Doğru H, Kılışkaya M. Baş-boyun tümörlerinde malondialdehit düzeyleri. *Türk Hematoloji Onkoloji Dergisi* 1997; 7: 85-8.
- 69- Rowe-Jones JM, Mackay IS. Endoscopic sinus surgery in the treatment of cystic fibrosis with nasal polyposis. *Laryngoscope* 1996;106:1540-4.
- 70- Rowe-Jones JM, Shembekar M, Trendell-Smith N, Mackay IS. Polypoidal rhinosinusitis in cystic fibrosis: a clinical and histopathological study. *Clin Otolaryngol* 1997; 22:167-71.
- 71- Claeys S, Van Hoecke H, Holtappels G, et al. Nasal polyps in patients with and without cystic fibrosis: a differentiation by innate markers and inflammatory mediators. *Clin Exp Allergy*. 2005 Apr;35(4):467-72.
- 72- Demoly P, Crampette L, Mondain M, Enander I, Jones I, Bousquet J. Myeloperoxidase and interleukin-8 (IL-8) levels in chronic sinusitis. *Clinical and Experimental Allergy* 1997; 27: 672-675.
- 73- Wladislavosky-Waserman P, Kern EB, Holley KE, Eisenbrey AB, Gleich GJ. Epithelial damage in nasal polyps. *Clin Allergy*. 1984 May;14(3):241-7.
- 74- Dağlı M, Eryılmaz A, Besler T, et al. Role of free radicals and antioxidants in nasal polyps. *Laryngoscope* 2004; 114:1200-1203.
- 75- Okur E, Inanc F, Yildirim I, Kilinc M, Kilic MA. Malondialdehyde level and adenosine deaminase activity in nasal polyps. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006 Jan;134(1):37-40.
- 76- İnal ME, Kanbak G, Sunal E. Antioxidant enzyme activities and malondialdehyde levels related to aging. *Clin Chim Acta* 2001; 305: 75-80.
- 77- Kaygusuz İ, İlhan N, Karlıdağ E, Keleş E, Yalçın Ş, Çetiner H. Adenoid hipertrofinde serbest oksijen radikallerinin rolü. *Türk Otolarengoloji Arşivi* 2003; 41(3): 146-150.
- 78- Shukla GK, Sharma S, Shukla A, et al. Comparative status of oxidative damage and antioxidant enzymes in chronic tonsillitis patients. *Boll Chim Farm* 1998; 137: 206-9.
- 79- Shukla GK, Garg A, Bhatia N, et al. Significance of free radicals in chronic tonsillitis. *Boll Chim Farm* 2000; 139: 103-5.

80- Takoudes TG, Haddad J Jr. Lipid peroxides in middle ear fluid after acute otitis media in guinea pigs. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1999;108:564-8.

