

**T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**NAZAL POLİP DOKUSUNDA ANTİOKSİDAN ENZİM
VE ESER ELEMENT DÜZEYLERİ**

**TEZ YÖNETİCİSİ
Doç. Dr. Mehmet Akif KILIÇ**

**Dr. Asiye GÜL
UZMANLIK TEZİ**

KAHRAMANMARAŞ/2008

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince mesleki konulardaki bilgi birikimini ve tecrübelerini büyük sabır ve özveriyle aktaran, cerrahi ve teorik bilgilerimin gelişmesinde büyük katkıları olan, insani değerleri ile örnek aldığım tezimin danışmanlığını yapan değerli hocam Sayın Doç. Dr. Mehmet Akif KILIÇ'a,

İhtisasım süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, derin hoşgörü anlayışı ve deneyimi ile eğitimimi yönlendiren, iyi bir hekim olarak yetişmem için gayret gösteren hocam Sayın Doç. Dr. İlhami YILDIRIM'a,

Asistanlığımın son dönemlerine kadar birlikte çalıştığım, bilgi ve birikimlerinden faydalandığım Sayın Doç. Dr. Erdoğan OKUR'a,

Tez çalışmam sırasındaki katkılarından dolayı Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın Doç. Dr. Metin KILINÇ'a ve Arş. Gör. Dr. Yalçın ATLI'ya,

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

Bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan, desteklerini benden hiç bir zaman esirgemeyen aileme,

Tüm mesleki ve özel yaşamımda hep yanımda olan ve hep yanımda olacağına inandığım hayat arkadaşım, sevgili eşim Ahmet Bora GÜL'e,

En içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|--------|
| TEŞEKKÜR | I |
| İÇİNDEKİLER | II-III |
| TABLOLAR LİSTESİ | IV |
| KISALTMALAR LİSTESİ | V-VI |
| ÖZET | VII |
| ABSTRACT | VIII |
| 1 GİRİŞ VE AMAÇ | 1 |
| 2 GENEL BİLGİLER | 2 |
| 2.1. Burun Lateral Duvar Ve Paranasal Sinüslerin Embriyolojisi | 2 |
| 2.2. Burun Lateral Duvar Ve Paranasal Sinüslerin Anatomisi | 2 |
| 2.2.1. Agger nasi | 2 |
| 2.2.2. Ünsinat çıkıntı | 3 |
| 2.2.3. Etmoit bulla | 4 |
| 2.2.4. Hiatus semilunaris | 4 |
| 2.2.5. Etmoit infundibulum | 4 |
| 2.2.6. Lateral sinüs (suprabullar ve retrobullar resesler) | 4 |
| 2.2.7. Ostiomeatal ünite | 4 |
| 2.2.8. Frontal reses ve sinüs | 5 |
| 2.2.9. Maksiller sinüs | 5 |
| 2.2.10. Orta konka | 5 |
| 2.2.11. Arka etmoit sinüs | 5 |
| 2.2.12. Sfenoit sinüs | 6 |
| 2.3. Burun Lateral Duvar Ve Paranasal Sinüslerin Histolojisi | 6 |
| 2.4. Burun Ve Paranasal Sinüslerin Fizyolojisi | 6 |
| 2.4.1. Sempatik ve parasempatik inervasyon | 6 |
| 2.4.2. Nazosistemik refleksler | 7 |
| 2.4.3. Paranasal sinüslerin fonksiyonları | 7 |
| 2.5. Nazal Polip | 8 |
| 2.5.1. Prevalans | 8 |
| 2.5.2. Etyopatogenez | 8 |

| | |
|--|----|
| 2.5.3. Histopatoloji | 11 |
| 2.5.4. Tanı | 12 |
| 2.5.5. Ayırıcı tanı | 13 |
| 2.5.6. Evreleme | 13 |
| 2.5.7. Tedavi | 13 |
| 2.5.7.1. Medikal tedavi | 13 |
| 2.5.7.2. Cerrahi tedavi | 15 |
| 2.6. Eser Elementler | 16 |
| 2.6.1. Çinko | 17 |
| 2.6.2. Selenyum | 19 |
| 2.7. Reaktif Oksijen Partikülleri ve Antioksidan Savunma | 20 |
| 2.7.1. Serbest oksijen partikülü (ROP) tanımı | 21 |
| 2.7.2. ROP sınıflandırılması | 21 |
| 2.7.2.1. Radikaller | 21 |
| 2.7.2.2. Radikal olmayanlar | 21 |
| 2.7.2.3. Tekli oksijen | 21 |
| 2.7.3. ROP kaynakları | 22 |
| 2.7.3.1. Normal biyolojik işlemler | 22 |
| 2.7.3.2. Oksidatif stres yapıcı durumlar | 22 |
| 2.7.3.3. Yaşlanma süreci | 22 |
| 2.7.4. Antioksidan Savunma | 23 |
| 2.7.5. İn vivo - hücre içi ortamda antioksidan savunma | 23 |
| 2.7.6. İn vivo - hücre dışı ortamda antioksidan savunma | 26 |
| 3. MATERYAL VE METOT | 29 |
| 4. BULGULAR | 31 |
| 5. TARTIŞMA | 33 |
| 6. SONUÇ | 39 |
| 7. KAYNAKLAR | 40 |

TABLULAR LİSTESİ

| Tablo No: | Sayfa No: |
|--|------------------|
| Tablo I. Olguların yaşa göre dağılımı | 31 |
| Tablo II. Olguların cinsiyete göre dağılımı | 31 |
| Tablo III. Olguların ortalama doku Zn, Se, GSH-Px, SOD düzeyleri | 32 |

KISALTMALAR LİSTESİ

- MDA: Malondialdehit
SOD: Süperoksit dismutaz
GSH-Px: Glutasyon peroksidaz
Se: Selenyum
Zn: Çinko
IL: İnterlökin
TNF- α : Tümör nekroz faktörü- α
VCAM-1: Vasküler hücre adezyon molekülü-1
GM-CSF: Granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör
ICAM: İnterselüler adezyon molekülü
VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
NO: Nitrik oksit
ESC: Endoskopik sinüs cerrahisi
C: Karbon
H: Hidrojen
O: Oksijen
N: Azot
Na: Sodyum
K: Potasyum
Cl: Klor
Ca: Kalsiyum
P: Fosfor
Mg: Magnezyum
S: Kükürt
Fe: Demir
Cu: Bakır
Co: Kobalt
Mn: Mangan
Cr: Krom
Mo: Molibden
I: İyot

As: Arsenik

B: Bor

Br: Brom

Cd: Kadmiyum

Pb: Kurşun

Li: Lityum

Ni: Nikel

Si: Silisyum

Sn: Kalay

Sr: Stronsiyum

ROP: Reaktif oksijen partikülleri

XO: Ksantin oksidaz

ÖZET

Nazal ve paranazal sinüs boşluklarının enflamatuvar bir durumu olan nazal polipozda serbest oksijen radikali hasarı, süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) enzimleriyle çinko ve selenyum gibi eser elementleri içeren antioksidan savunma sistemini zayıflatmaktadır. Çalışmamızın amacı antioksidan sistemin nazal polipoz hastalığındaki rolünü araştırmaktır.

Bu çalışmada, nazal polipoz nedeniyle opere edilen 37 hastanın polip dokusundaki ve kontrol grubunu oluşturan 27 olgunun konka mukozasındaki antioksidan enzim ve eser element düzeyleri karşılaştırıldı. Dokularda antioksidan enzim ve eser element düzeyleri Shimatsu UV.1601 spektrofotometre ve Perkin Elmer atomik spektrometre cihazları kullanılarak grafit ve alev spektrofotometri yöntemleriyle çalışıldı.

Ortalama doku çinko ve selenyum düzeyleri hasta grubunda sırasıyla 2,55 µg/g ve 30,03 pg/g; kontrol grubunda 4,37µg/g ve 44,95 pg/g idi. Ortalama doku SOD ve GSH-Px düzeyleri sırasıyla hasta grubunda 5,18 U/mg protein ve 0,69 U/mg protein; kontrol grubunda 7,00 U/mg protein ve 0,77 U/mg protein idi. Hasta ve kontrol gruplarına ait değerler istatistiksel olarak karşılaştırıldığında çinko, selenyum ve SOD düzeyleri arasında anlamlı farklar bulundu (P=0,001), GSH-Px düzeyleri arasında ise anlamlı bir fark bulunamadı (P=0,465).

Sonuç olarak nazal polip dokularında çinko, selenyum ve SOD düzeylerinin anlamlı düzeyde düşük olması, nazal polip dokusunda oluşan serbest oksijen radikallerinin yaptığı hasarı ve buna bağlı olarak antioksidan sistemde zayıflama olduğunu göstermektedir.

Anahtar sözcükler: Nazal polip, çinko, selenyum, SOD, GSH-Px

ABSTRACT

Free oxygen radical damage in nasal polyposis, an inflammatory condition of nasal and paranasal sinus cavities, causes weakness in antioxidant system containing superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GSH-Px) enzymes and trace elements such as zinc and selenium. The aim of our study is to investigate the role of antioxidant system in nasal polyposis disease.

In this study, the antioxidant enzyme and trace element levels measured in polyp tissues of 37 patients were compared with the levels measured in conchal mucosa of 27 control cases. The antioxidant enzyme and trace element levels in tissues were measured with graphite and flame spectrophotometry methods by using Shimatsu UV.1601 spectrophotometer and Perkin Elmer atomic spectrometer.

The mean tissue zinc and selenium levels were respectively 2.55 $\mu\text{g/g}$ and 30.03 pg/g in patient group; 4.37 $\mu\text{g/g}$ and 44.95 pg/g in control group. The mean tissue SOD and GSH-Px levels were respectively 5.18 U/mg protein and 0.69 U/mg protein in patient group; 7.00 U/mg protein and 0.77 U/mg protein in control group. When the measured levels in patients and control cases were compared, there was statistically significant differences between zinc, selenium and SOD levels ($P=0.001$). There was no significant difference between GSH-Px levels ($P=0.465$).

As a conclusion, the significant decline in the levels of zinc, selenium and SOD in nasal polyps demonstrates free oxygen radicals damage and the weakness in antioksidant system.

Key words: Nasal polyp, zinc, selenium, SOD, GSH-Px

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Polip (*polypus*) kelimesi eski Yunancadan köken alan bir kelime olup çok ayaklı (polo: çok, opus: ayak) anlamına gelir. Nazal polipler, çeşitli nedenlere bağlı olarak nazal kavitede lümenine doğru genişleyen mukoza enflamasyonu ile karakterize iyi huylu mukozal protrüzyonlardır (1).

Nazal poliplerle ilgili kayıtlar, yaklaşık 4000 yıl öncesine, eski Mısır dönemine kadar uzanmaktadır. Nazal polip, hasta ve doktor adının bilindiği (Hasta: Kral Sahura, Doktor: Ni-Ankh Sekhmet) en eski hastalıktır. Histolojik tanımı ilk kez Billroth tarafından yapılan nazal polip, 19. yüzyıla kadar tümöral bir lezyon olarak kabul edilmiştir (2). 1882'de Zuckerkandl tarafından poliplerin enflamatuvar yapıda olduğu ileri sürülmüştür (3,4).

Nazal polipozun patojenezini açıklayabilecek tek bir etyolojik faktör bulunmamaktadır. Fakat enflamasyon halen tüm nazal poliplerde temel faktör olmayı sürdürmektedir. Özellikle kronik persistan enflamasyon, etyolojide temel faktör olarak kabul edilmektedir. Nazal polip dokuları histolojik olarak nötrofil ve eozinofil gibi enflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu ile karakterizedir. Bu enflamatuvar hücrelerin aktivasyonu ile nazal mukozada oluşan hasar, nazal epitel ve mukus glandlarındaki değişimin muhtemel sorumlusu olabilir. Son yıllarda nazal polipoz patojenezinde oksidatif stresin rolü olduğunu gösteren çalışmalar artmıştır. Nazal polipozda doku ve kandaki antioksidan maddeler azalırken, peroksidasyon ürünü olan malondialdehit (MDA) gibi maddeler artmaktadır (5). Yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar nazal polipozda serbest oksijen radikallerine bağlı gelişen doku hasarının antioksidan tedavilerle gerileyebileceğini göstermektedir (5). Bu çalışmada nazal polip dokusunda, hücre içi antioksidan savunmada görevli enzimler olan süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ile yapılarında bulunan selenyum (Se) ve çinko (Zn) eser elementlerinin düzeyleri araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Burun Lateral Duvar Ve Paranasal Sinüslerin Embriyolojisi

Burun yan duvarında paranasal sinüslerin oluşumuna yönelik değişiklikler fetal hayatın erken evrelerinde başlar. Kırk günlük fetusta nazal kavite genişledikçe, yan duvarda alt ve orta meayı oluşturacak çıkıntılar belirir. Bu çıkıntıların arasındaki maksillotürbinat mezenşim, lümenin içine doğru çoğalarak alt konkayı oluşturur. Diğer konkalar ise daha sonra ortaya çıkacak olan etmoidotürbinat çıkıntılardan gelişirler. Burun yan duvarında ilk olarak infundibulum orta meaya uyan bölgede ortaya çıkar ve bunun arkasında etmoit bulla, önünde ünsinat çıkıntı küçük bir çıkıntı şeklinde belirir. Paranasal sinüsler de, burun yan duvarının divertikülleri şeklinde ortaya çıkarlar ve maksilla, etmoit, frontal ve sfenoid kemiklerin içine doğru uzanırlar. Sfenoid sinüs dışındaki paranasal sinüsler, kartilaj nazal kapsülünün konkaviteleri içine uzanan nazal epitelyum cepleri şeklinde gelişmeye başlarlar. Sfenoid sinüs ise, sfenoid konkanın gelişmesiyle sfenoetmoit resesin arka-üst bölümünde bir girinti şeklinde ortaya çıkar. Sinüslerdeki primer pnömatizasyon prosesi takip eder. Sekonder pnömatizasyonun büyük bir bölümü doğumdan sonra da devam eder. Sadece etmoit sinüsler doğum sırasında iyi gelişmiştir (1).

2.2. Burun Lateral Duvar Ve Paranasal Sinüslerin Anatomisi

Etmoit sinüs, karmaşıklığı ve kişiden kişiye farklılıklar göstermesi nedeniyle sıklıkla *labirent* olarak da adlandırılır. Etmoit labirent yapısının, embriyolojik yapıları esas alarak bir takım lamellerle ayrılması anatomik yapının anlaşılmasını kolaylaştırmıştır. Bu lameller obliktir ve birbirlerine paralel olarak yerleşmişlerdir. İlk lamel ünsinat çıkıntısıdır. İkinci lamel etmoit bullaya denk gelir. Üçüncü lamel ise orta konkanın bazal lamelidir. Orta konkanın bazal lameli ön ve arka etmoitleri birbirinden ayırır. Frontal, maksiler sinüsler ve ön etmoitler arka meatustan kaynaklanır ve dolayısıyla da buraya drene olur. Posterior etmoit hücreler üst ve en üst meatuslardan kaynaklanır ve buralara açılırlarken, sfenoid sinüs sfenoetmoidal resese drene olur (6).

2.2.1. *Agger nasi*: Infundibulumun üst bölümünden veya frontal reses bölgesinden kaynağını alan anterior etmoit hücrenin adıdır (7). Orta konkanın burun dış duvarına eklenme yerinin hemen lateralinde bir çıkıntı olarak göze çarpar. Latince kabartı anlamına gelen *agger* ile burun anlamına gelen *nasi*

kelimelerinden oluşur. Önde maksillanın frontal çıkıntısı, yukarıda frontal sinüs/reses, ön-yanda nazal kemikler ve alt-yanda ise lakrimal kemikle çevrilmiştir. *Agger nasi* aşağı ve içe doğru pnömatize olarak ünsinat çıkıntının da havalanmasını sağlar (6).

2.2.2. Ünsinat çıkıntısı: Bu yapı sagittal planda yerleşmiş olup, neredeyse etmoit bullaya paraleldir. Yaklaşık 3–4 mm genişliğinde ve 15–20 mm uzunluğundadır. Arka kenarı serbesttir. *Hiatus semilunaris*, ünsinat çıkıntının arka kenarının hemen arkasında yer alır. Önde ve yukarıda orta konka ve *agger nasinin* ön bölümünün lateral tutunma yerinin hemen altında maksillanın etmoit krestine tutunur. Bu noktanın hemen altında ise lakrimal kemiğin arka kenarıyla birleşir. Ünsinat çıkıntının ön-altında herhangi bir tutunma yeri yoktur. Arka ve aşağıda, alt konka kemiğinin etmoit çıkıntısına tutunur. Arka ve üst sınırlarında palatin kemiğinin *lamina perpendicularis*ine tutunmak için küçük kemik çıkıntılar oluşturur (7,8). Ünsinat çıkıntının alt konka kemiğine tutunma yerinin ön ve arkasında başka bir tutunma yeri yoktur. Burada burun yan duvarı sadece kemikten değil, daha çok, araya giren ince bir bağ dokusu tabakası olan orta mea mukozası ve sinüs mukozasından ibarettir. Bu alanlar ön ve arka fontaneler olarak adlandırılırlar. Arka fontanel, öndekinden çok daha büyüktür. Burada sıklıkla aksesuar maksiller ostium görülür. Aksesuar ostiumlar hastaların %20-25'inde sıklıkla arka fontanel bölgesinde görülür (6).

Ünsinat çıkıntının orta konkanın tutunduğu yerin arka ve yukarısına uzandığı ve çoğunlukla dışa doğru dönerek orbitanın *lamina papyraceasına* ve ön etmoitlere yapıştığı görülür. Ünsinat çıkıntının bu bölümünün alt ve dış kısmında infundibüler boşluğun üst bölümü olan *resesus terminalis* yer alır. Yine aynı bölümün üst ve iç kısmında ise büyük çoğunlukla frontal resesin tabanı bulunur. Ünsinat çıkıntısı, etmoidal infundibülün ön-iç sınırını oluşturur. Seyrinin büyük bölümünde üç tabakadan oluşan bir yapıdır. Bunlar ön-içte nazal veya orta meatal mukozaya, etmoit kemik ve daha arka-yanda da infundibüler mukozadır. Ünsinat çıkıntının burun dış duvarına ve *lamina papyraceaya* göre konumu sıklıkla 140°'lik bir açı ile ifade edilir. Ancak bu açıda kişiden kişiye önemli farklılıklar vardır (6).

- 2.2.3. Etmoit bulla: Etmoit havalı hücrelerinin en büyük olanıdır. Orta meatusta ünsinat çıkıntının tam arkasında ve orta konkanın bazal lamelinin önünde yer alır. Hücre *lamina papyracea*nın üzerine yerleşir ve orta konkaya doğru bir kabarıklık oluşturur. İnce duvarlı, içi boş, yuvarlak bir kemik çıkıntıdır. Etmoit bullanın ön duvarı yukarıda kafa tabanına uzanır ve frontal resesin arka sınırını oluşturur. Arkada ise bazal lamelle kaynaşarak birleşir (6).
- 2.2.4. *Hiatus semilunaris*: *Hiatus*, aralık ya da geçiş yeri; *semilunaris* ise yarımay anlamına gelir. Adından da anlaşılacağı gibi bu yapı, ünsinat çıkıntının serbest arka kenarıyla etmoit bullanın ön duvarı arasında yer alan yarımay şeklinde bir aralıktır. Bu yarık aracılığıyla orta meatusla etmoit infundibulum birbirine bağlanır (6).
- 2.2.5. Etmoit infundibulum: *Infundibulum*, Latince’de huni ya da huni şeklinde geçiş anlamına gelir. Etmoit infundibulum, muhtelif etmoit hücrelerden, maksiller sinüsten ve bazı olgularda da frontal sinüsten gelen sekresyonun orta meaya kanalize olduğu ve iletildiği bir huni vazifesi görür. Ön etmoit bölgesinde yer alan üç boyutlu bir boşluktur. İçte mukoza ile kaplı ünsinat çıkıntı, dışta *lamina papyracea*, ön ve yukarıda maksillanın frontal çıkıntısı ve üst-yanda da lakrimal kemikle sınırlandırılmıştır (8). Etmoit bullanın ön duvarı, etmoit infundibulumun arka sınırını oluşturur. Etmoit infundibulum, *hiatus semilunaris* aracılığıyla orta meayla bağlantılıdır. Maksiler sinüsün doğal ostiumu sıklıkla etmoit infundibulumun arka-alt bölümüne açılır (6).
- 2.2.6. Lateral sinüs (suprabullar ve retrobullar resesler): *Sinus lateralis*, etmoit bullanın arka üst kısmında yer alan ve suprabullar ve retrobullar resesler olarak da adlandırılan kişiden kişiye değişiklik gösteren bir boşluktur (3). Lateral sinüs orta konkanın bazal lamelinin önünde yer aldığı anda, yerleşim olarak ön etmoit bölgede bulunur. Ancak havalanma ve drenaj için ostiumu bulunmadığından yerleşim olarak ön etmoit hücre olarak kabul edilmez ve daha çok orta meaya açılan bir boşluk veya reses olarak düşünülür. Etmoit bulla, sıklıkla arkada lateral sinüse açılır (6).
- 2.2.7. Ostiomeatal ünite: Bu oluşum, belirli bir anatomik yapının adı olmayıp, birkaç adet orta meaya oluşumunu ortak olarak ifade etmek amacıyla kullanılmaktadır. Bu oluşumlar; ünsinat çıkıntı, etmoit infundibulum, ön etmoit hücreler ve ön etmoit

hücrelerle frontal ve maksiler sinüslerin ostiumlarıdır. Ostiomeatal ünite, anatomik olmaktan çok fonksiyonel bir yapıdır (6).

2.2.8. Frontal reses ve sinüs: Frontal reses, ön etmoit sinüsün önünde ve yukarısında yer alan ve frontal sinüsle bağlantısını sağlayan bölümdür. Frontal resesin sınırları; dışta *lamina papyracea*, içte orta konka, önde eğer mevcutsa *agger nasi* hücrelerinin üst duvarı ve arkada da etmoit bullanın ön duvarıdır. *Agger nasi* hücresi aşırı pnömatize ise frontal reses nispeten daralır (6).

2.2.9. Maksiller sinüs: Genellikle tek bir boşluk olup yukarıda orbita tabanı; aşağıda sert damak ve maksillaların alveoler çıkıntısı, dış yanda zigomatik çıkıntı, arkada infratemporal ve pterigopalatin fossa ve iç yanda da ünsinat çıkıntı, fontanelle ve alt konkayla sınırlıdır. Maksiler sinüs ostiumu olguların %71,8'inde infundibulumun en arka-alt 1/3 lük bölümünde yer alır. Maksiller sinüs bölgesinde en çok rastlanan anatomik varyasyon infraorbital etmoit hücre veya Haller hücresidir. Bu hücre, maksiler sinüsün etmoidal tavanı içine ve etmoit bullanın alt ve dış tarafına doğru pnömatize olan bir etmoit hücredir ve etmoit infundibulumu ve maksiler sinüs ostiumu ile yakın ilişki içerisindedir. %88 oranında ön, %12 oranında da arka etmoitten kaynaklandığı düşünülür (6).

2.2.10. Orta konka: Etmoit kemiğin orta konkasının göze çarpan bazı özellikleri vardır. Orta konka önde *agger nasi* bölgesinde maksillanın *crista etmoidalisine* yapışır. Buradan yukarı ve içe doğru seyrederek vertikal düzlemde *lamina cribrosa*nın latereline yapışır. Bu yapışma, horizontal olarak kafa tabanında ve aşağıda da *lamina papyracea* ve/veya maksiler sinüsün iç duvarında belirli bir süre devam eder (7). Bu parça, önde hemen hemen koronal düzlemdeyken daha arkada neredeyse tamamen horizontal düzlemde yer alır. Bu bölüm, etmoit labirenti ön ve arka olarak bölümlere ayırır ve orta konkanın bazal laminası adını alır. Orta konkanın şekli değişkenlik gösterebilir. Paradoksal olarak kıvrık veya pnömatize olabilir (6).

2.2.11. Arka etmoit sinüs: Embriyolojik olarak ikinci ve üçüncü primer oluktan kaynaklandığı için üst ve en üst mealara açılan, bir ile beş arasındaki hücreden oluşur. Önde orta konkanın bazal lameli, arkada sfenoit sinüsün ön duvarı, dış yanda *lamina papyracea*, iç yanda üst konka ve en üst konkanın vertikal bölümü ve bunlara eşlik eden meatuslar, yukarıda da etmoit tavanıyla sınırlandırılır. Arka

etmoitler kafa tabanına ve optik sinire yakınlıkları nedeniyle cerrahi açıdan özel bir öneme sahiptir (8).

2.2.12. Sfenoit sinüs: Kafatasının merkezinde yer alan sfenoit sinüs bir takım önemli oluşumlarla komşudur. Sinüsün dış yanında karotis arter, optik sinir, kavernöz sinüs ve üçüncü, dördüncü, beşinci ve altıncı kafa çiftleri bulunur. Bu nedenle, sfenoit sinüs içindeki diseksiyonlar karotis ve optik sinirin kazara yaralanmalarına yol açabilir. Sağ ve sol sfenoit sinüsler oblik yerleşimli bir intersinüs septumla birbirinden ayrılır (6).

2.3. Burun Lateral Duvar Ve Paranasal Sinüslerin Histolojisi

Paranasal sinüsler, burun boşluğunun mukozayla örtülü divertikülleridir. Sinüslerin duvarını genellikle endostla örtülü kompakt bir kemik tabaka oluşturur. Endost, üzerindeki mukozaya sıkıca yapışıktır. Sinüslerin mukozası yalancı çok katlı silyalı kolumnar epitel ile örtülüdür ve burun boşluğu mukozasıyla devamlılık gösterir. Histolojik olarak, her iki mukoza birbirine 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, silyer hareketler sonucunda düzenlenen akımın yönü sinüs ostiumlarına doğrudur (9).

2.4. Burun Ve Paranasal Sinüslerin Fizyolojisi

Paranasal sinüsler solunum kavitesi içinde yer alıp solunum mukozasıyla örtülüdür. Burun ile paranasal sinüsler birbirinin devamı olduğundan fizyolojik fonksiyonları da birlikte değerlendirilir.

2.4.1. Sempatik ve parasempatik inervasyon: Nazal mukozanın ve paranasal sinüslerin parasempatik inervasyonu beyin sapındaki *nucleus salivatorius superior*dan kaynaklanır. Bu nükleustan çıkan lifler *n. intermedius* oluşturur ve fasiyal sinir ile birlikte ilerler. Bir kısım lifler genikülat gangliyonda fasiyal sinirden *n. petrosus superficialis major* olarak ayrılır. Ayrılan bu sinir demetleri postgangliyonik sempatik liflerle birleşerek Vidian kanalının sinirini oluşturur. Vidian sinir, pterigopalatin fossada bulunan sfenopalatin gangliyonuna gelir. Parasempatik lifler gangliyonda sinaps yapar ve postgangliyonik lifler buruna, nazofarenkse ve farenkse dağılır.

Sempatik lifler, spinal kordun 1. ve 2. torasik segmentlerindeki lateral boynuz hücrelerinden köken alır. Ön sinir kökleri içinde seyrederek, süperior servikal gangliyonda sinaps yapar. Postgangliyonik sinir demetleri internal karotis arter etrafında pleksus meydana getirirler ve bu pleksustan çıkan liflerin bir kısmı *n. petrosus profundus* oluştururlar. Bu lifler, Vidian sinir kanalı içindeki parasempatik demetlere katılır. Sfenopalatin gangliyonu sinaps yapmadan geçer. Parasempatik sinir liflerinde olduğu gibi sfenopalatin sinirin dalları olarak buruna, nazofarenkse ve orofarenkse dağılır.

Parasempatik liflerin stimülasyonu, dolaşan kan hacmini artırarak 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 eder (9).

2.4.2. 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 (9).

2.4.3. Paranasal sinüslerin fonksiyonları: Paranasal sinüslerin fizyolojik fonksiyonları hala tam olarak aydınlatılmamıştır. Ancak sinüslerin fonksiyonları hakkında birçok teori üretilmiştir (9). 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 (9).

2.5. Nazal Polip

Nazal polip, burun boşluğuna doğru gelişen, düzgün yüzeyli, jelatinöz yapıda, iyi huylu mukoza protrüzyonudur. Burun kitlelerinin en sık nedenini oluşturur (10). Etyopatogeneziyle ilgili çok sayıda teori ileri sürülmesine rağmen etyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak alerjik, enfeksiyöz, mekanik, immünolojik ve biyokimyasal faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir (12) .

2.5.1. Prevalans: Nazal polibin toplumda görülme sıklığı yaklaşık %1–4'tür ve erkeklerde kadınlardan 2–4 kat daha fazla görülmektedir (11,12). Nazal polipler iki yaşından sonra her yaşta görülebilirlerse de, 10 yaşından önce görülmeleri nadirdir (%0,1). Böyle bir durumda hastaların kistik fibrozis (%20) açısından incelenmesi gerekir (13). Yirmi ile 60 yaş arasında her dekatta aynı sıklıkta görülür. Altmış yaşından sonra görülme sıklığı azalmaktadır (14).

2.5.2. Etyopatogenezi: Nazal poliplerin etyolojisi multifaktöryeldir. Sıklıkla bildirilen nazal polip sebepleri; enfeksiyon, alerji, immünolojik faktörler, metabolik ve herediter hastalıklar, otonomik disfonksiyon olarak sıralanmaktadır. Özellikle astımla birlikte olan nazal polipoz olgularında hipervisköz mukus oluşumuna sebep olan Young sendromu, Churg-Straus sendromu ve silyer anomaliyle seyreden Kartagener sendromu gibi sendromlar görülebilmektedir (13). Mukoza ödemi polip oluşumuna yol açan temel patolojik durumdur. Polip patojenezini açıklamaya çalışan tüm teoriler, ödemin nedenini anlamaya yöneliktir. Enfeksiyon, alerji, astım, aspirin duyarlılığı, kistik fibrozis, enflamasyon yapıcı ve tetikleyici çeşitli etkenler, submukozal ödeme neden olarak polip oluşumunda rol oynamaktadır. Nazal polip oluşumunda anahtar bölge olarak kabul edilen ostiomeatal komplekste çeşitli nedenlerle meydana gelen darlık, orta meada sekresyonların stazına neden olmaktadır (4,13,14). Gevşek endotelial birleşim

yerlerinden sıvının damar dışına çıkışı, ödem oluşturur. Ödem ve enflamasyon arttıkça, orta meada staz ve tıkanıklık artmaktadır. Bu bölgelerdeki mukozal yüzeylerin birbirine teması ile küçük epitel nekrozları ve epitel kayıpları oluşmaktadır. Epitel nekrozu olan sahalarda granülasyon dokuları gelişmekte; daha sonra bu dokular, çevre epiteli ile tekrar epitelize olmaktadır. Ancak bu epitelizasyon, ödemli dokunun etrafını çevreleyerek oluştuğu için, yer çekiminin etkisiyle lümeneye doğru bombeleşmektedir. Nazal polip gelişimi ile ilgili çok sayıda teori ileri sürülmüştür (2,3,14,15). Bu teorilerden, yaygın olarak kabul görenler, aşağıda sıralanmıştır:

Genetik

Kistik fibrozis, Kartajener sendromu ve Young sendromu (hipervisköz mukus sendromu) gibi hastalıklarla birlikte görülen nazal poliplerde genetik predispozisyondan söz edilmektedir (4,13,16). Nazal polipozlu hastalarda HLA (*human leukocyte antigen*) -A1/B8 doku antijeni normal popülasyondan daha yüksek bulunmuştur (10,16).

Mukozal Temas

Enfeksiyon, kimyasal ajan, ısı ve toksik etkiler dışında basınç da polip oluşumunu uyaran faktörler arasındadır. Polipler nazal kavitedeki basınç noktalarından gelişmektedir (7). Özellikle etmoit sinüslerin dar bölgelerindeki mukozada herhangi bir nedenle gelişen ödem, karşı mukozayla temasa neden olarak polip gelişimine zemin oluşturmaktadır (4). Beraberindeki mukozal hasar, sinüs drenajında bozulma ve silyer fonksiyonun engellenmesi; kolaylıkla bakteriyel invazyona ve sinüzite yol açar. Sinüzit venöz stazı ve mukozal ödemi arttırarak poliplerin daha fazla büyümesine neden olur (14, 17,18).

Alerji

Nazal polipli hastaların büyük bir kısmında alerjik rinit belirtileri mevcuttur. Genellikle, alerji öyküsü ve nazal polip bulgusu olan hastaların mukozalarında, eozinofil içeren enflamatuvar infiltrat bulunmaktadır (4,19). Nazal poliplerin, astım ve alerjik rinitlerin yaygın özellikleri eozinofiller ve mast hücrelerinin mukozal infiltrasyonu ile lokal IgE artışıdır (20).

Bernoulli fenomeni

Havanın dar bir bölgeden geçerken basıncının azalması olup çevresinde bulunan mukozanın lümenine doğru çekilmesine neden olur. Poliplerin özellikle ostiomeatal kompleks çevresinden ve etmoitten kaynaklanması, ekspiryumda ve inspiryumda azalan burun boşluğu basıncının, en fazla bu anatomik bölgeleri etkilediğini gösterir (2,4,10).

Enfeksiyon

Nazal polipli hastalarda, burun ve paranazal sinüslerin kronik enfeksiyonuna sık rastlanmaktadır. En sık görülen patojenler beta hemolitik streptokoklar, *staphylococcus aureus*, *streptococcus pneumonia* ve *haemophilus influenzae*dir (21). Polip oluşumunda virüslerin de katkısının olabileceği düşünülmekle beraber; adenovirüs, Epstein-Barr virüsü, *herpes simplex* ve *human papillomavirus* ile yapılan tüm çalışmalarda viral etyoloji kanıtlanamamıştır (3). Son 10 yıldır alerjik fungal sinüzitlerle nazal polipoz arasında bir ilişki olduğuna inanılmaktadır (22). Nazal polipozlular üzerinde yapılan çalışmalarda fungal etyoloji üzerinde de durulmaktadır. Özellikle *aspergillus fumigatus*, *aspergillus flavus* ve *candida albicans*ın varlığı polipli hastalarda tespit edilmiştir (23,24).

Kimyasal Medyatörler

Nazal poliplerde görülen ödem; enflamatuvar hücrelerden salınan bazı kimyasal medyatörlerin, sitokinlerin, büyüme faktörlerinin ve endotelial reseptörlerin katılımıyla gelişen bir enflamasyondur (25). Nazal polipozda enflamasyonda rol alan kemoatraktanlar, biyoaktif fraksiyonlar ELISA yöntemiyle tespit edilebilmektedir (5). İnterlökin (IL)-1B, IL-3, IL-5, IL-8, tümör nekroz faktörü- α (TNF- α), vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1), granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF), α 4 β 1 integrin, interselüler adezyon molekülü (ICAM)-1, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi medyatörler, doğrudan veya dolaylı olarak, eozinofillerin ve bazofillerin dolaşımdan polip *lamina propria*sına geçişine yol açmaktadır (26,27,28). İnterstisyuma geçen eozinofiller hemen aktive olmakta ve degranülasyon başlamaktadır. Degranülasyonla birlikte, çeşitli enflamatuvar medyatörler, nöropeptitler ortama salınmaktadır (29). Son

yıllarda nazal polipoz patojenezinde oksidatif stresin rolü olduğunu gösteren çalışmalar artmıştır. Nazal polipozda doku ve kandaki antioksidan maddeler azalırken, peroksidasyon ürünü olan MDA gibi maddeler artmaktadır (30). Aynı şekilde nitrik oksit (NO) sentezinin ve çözümlü guanilat siklaz (sGC) de lokal epitel hücrelerinde, vasküler endotel hücrelerde, salgı bezlerinde ve enflamatuvar hücrelerde sentezinin arttığını gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur (31,32,33). Yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar nazal polipozda serbest oksijen radikallerine bağlı gelişen doku hasarının antioksidan tedavilerle gerileyebileceğini göstermektedir (30). Eozinofillerin salgıladığı medyatörler, aynı bölgede daha fazla eozinofil toplanmasına ve eozinofillerin yaşam sürelerinin artmasına neden olmaktadır. Nazal polipozda eozinofillerin apoptozisini düzenleyen proteinkinaz C inhibitörlerinin eksik olduğu tespit edilmiştir. Proteinkinaz C, eozinofillerin apoptozisini engelleyerek eozinofil infiltrasyonuna neden olmaktadır. Bu şekilde eozinofillerin, enflamasyonun oluşması yanında, matriksi oluşturan kollajen sentezini de arttırarak polip gelişmesine katkıda bulunmaktadır. Nazal polipozda araşidonik asit metabolizmasının aktivitesinin arttığını gösteren çalışmalarda özellikle epitel hücrelerinde siklooksijenaz-2 (COX-2) mRNA düzeyinin arttığı tespit edilmiştir (34).

Vazomotor dengesizlik, polisakkarit molekül değişiklikleri, nazal mastositoz ve asetil salisilik asit intoleransı ise nazal polip gelişimi ile ilgili ileri sürülen diğer teorilerdir.

- 2.5.3. Histopatoloji: Kronik ve rekürren sinüzitlerde ostiomeatal kompleks anahtar rolü oynamaktadır. Endoskopi ve görüntüleme teknolojik gelişmeler sonucunda burun ve paranasal sinüs hastalıklarının oluşmasında etkili faktörlerin büyük bir kısmı belirlenmiştir. Bunlardan en önemlileri paranasal sinüslerdeki mukosilyer akımın daima doğal ostiuma doğru olduğu ve ön etmoidal hücrelerdeki patolojilere sekonder olarak maksiller ve frontal sinüs patolojilerinin geliştiğinin tespit edilmesidir (35). Nazal polipler, sıklıkla burnun lateral duvarında, genellikle orta meada veya üst ve orta konka boyunca yerleşmişlerdir. Çoğunlukla etmoid sinüslerden köken alır. Polip dokusu genellikle yalancı çok katlı, silyalı epitelle çevrelenmiş olup, stromada ödem, subepitelyal bölgede

eozinofilik enflamasyon, sekretuar hiperplazi ve epitelyal hücre proliferasyonu ile normal nazal mukozadan ayrılır. Psödostratifiye epitel dışında transizyonel ve skuamöz epitel gibi farklı epitel tiplerine de rastlanabilmektedir (3). Hücresel infiltrat; nötrofiller, lenfositler, plazma hücreleri, makrofajlar, eozinofiller ve mast hücrelerinden oluşmaktadır. Eozinofiller en çok görülen enflamatuvar hücrelerdir (3). Epitel içinde goblet hücre sayısı artmıştır ancak goblet hücrelerinin polip içinde ve polipler arasındaki sayısı çok değişkendir (14,15).

2.5.4. Tanı: Nazal polipli olgularda tanı; hikaye, nazal endoskopi dahil tam bir KBB muayenesi, laboratuvar, radyolojik değerlendirme, allerji testleri (cilt testleri, spesifik IgE, nazal sitoloji v.s.) ve histopatolojik değerlendirmeyle konur. Burun tıkanıklığı, nazal polipli hastaların en belirgin şikayetidir. Ayrıca burun akıntısı, anozmi, nazal rezonans azlığı, özellikle burun dorsumu, alın ve yanaklarda hissedilen baş ağrısı, horlama gibi şikayetlerle sık karşılaşılmaktadır (36). Nazal polip, anterior rinoskopik muayenede, düzgün yüzeyli, soluk renkte şeffaf ve yuvarlak bir kitle olarak görülmektedir. Soluk renk, çevre mukozaya göre daha az damarlı olmalarından kaynaklanmaktadır. Palpasyonda yumuşak, ağrısız ve mobil bir kitle olarak hissedilir, kolay kanamaz. Genellikle birden çok sayıda ve bilateral olarak görülmektedir. Nazal endoskopi tanıda kullanılan en değerli yöntemdir. Başlangıç dönemindeki orta meatusa sınırlı polipler, anterior rinoskopide gözden kaçabilmektedir. Endoskopik nazal muayene ile bu tür patolojiler kolayca tanınabilir. Özellikle muayene öncesi dekonjestan kullanımı, daha sağlıklı bir burun muayenesi yapılmasını sağlamaktadır. Paranasal sinüs bilgisayarlı tomografisi (PNS BT) 4–6 haftalık medikal tedavi sonrası tedaviye yeterli cevap vermeyen sinonazal hastalığın yaygınlığını görmek, hastaya özgü anatomik özellikleri değerlendirmek için koronal ve aksiyal planlarda çekilir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ise, radyasyon riskinin olmaması ve yumuşak dokuların oldukça iyi değerlendirilebilmesine imkan vermesi, mukus ve polip ayırıcı tanısının yapılabilmesi nedeniyle iyi bir tekniktir. Normal nazal mukozayla aynı derecede yüksek sinyal dansitesi verdiği için, sinüslerdeki sekresyon retansiyonunu ve mukoza kalınlaşmasını, nazal polipten ayırmak zordur. (10).

2.5.5. Ayırıcı tanı: Ayırıcı tanıda; *inverted* papillom, lenfoma, karsinom, sarkom, ensefalosel ve anjiyofibrom düşünülmelidir (4,10,19,21).

2.5.6. Evreleme: Hastalığın yayılımının belirlenmesi ve tedavi protokolünün hazırlanması bakımından, evreleme önemlidir. Genel kabul gören nazal poliplerin endoskopik görünümüne göre evrelendirilmesidir (10). Buna göre:

- Evre 0: Polip yok
- Evre I: Orta konkanın altında, endoskop kullanınca görülebilen polip
- Evre II: Orta konkanın altına protrude olan, endoskop kullanmadan da görülebilen polip
- Evre III: Masif polipoz

2.5.7. Tedavi: Nazal polipozda tedavi, medikal ve cerrahidir. Nazal pasajın poliplerle tamamen tıkalı olduğu durumlarda, en az üç hafta antibiyotik tedavisi uygulanmalıdır. Ek olarak 1–2 hafta oral kortikosteroid, dekonjestan ve kromolin sodyum verilir. Alerji varlığında antihistaminikler de eklenir. Medikal tedaviye başladıktan 4–6 hafta sonra çekilen koronal BT ile polibin medikal tedaviye verdiği cevap, patolojinin yaygınlık derecesi ve hastanın anatomik yapısı değerlendirilir. Cerrahi tedavi, medikal tedavinin yetersiz kaldığı durumlarda, poliplerin tamamen çıkarılması, nazal havalanmanın iyileştirilmesi ve enfekte sinüslerde drenajın sağlanması amaçlarıyla yapılmaktadır. Cerrahi olarak en sık fonksiyonel endoskopik yaklaşımlar uygulanmaktadır. Postoperatif dönemde topikal steroidlerin kullanılmasına devam edilmesi ile poliplerin nüksetmesi geciktirilebilir veya önlenir.

2.5.7.1. Medikal tedavi

Medikal tedavi tek başına uygulanabildiği gibi cerrahi tedaviyle birlikte de uygulanabilmektedir. Medikal tedavide kullanılan ilaçlar:

- Antibiyotikler: Dört hafta (ampisilin-sulbaktam, amoksisilin-klavulonat, lorakarbef, sefuroksim gibi)
- Kortikosteroidler (medikal polipektomi): Nazal polipler için bilinen en etkili ilaç kortikosteroidlerdir (4). Antiinflamatuvar etki, sitokin sentez inhibisyonu, eozinofil sayısını ve aktive olmuş eozinofillerin sayısının azaltılması, antiödem etkisi, transudasyonun azaltılması gibi etkileri vardır. Poliplerin küçültülmesi, koku alma duyusu üzerine ve paranazal

sinüslere olumlu etkiler, ameliyatı kolaylaştırıcı etki ve nazal mukozadaki reaksiyonu azaltıcı etkileri vardır.

Topikal steroid tedavisi

Topikal kortikosteroidler, hafif ve orta seyirli vakalarda uzun süreli olarak kullanılabilir. Daha ağır seyreden vakalarda ya da cerrahi sonrası, sistemik steroidlere ek olarak verilebilirler. Topikal uygulama (burun damlası ve spreyle), intrakonkal ve polip içine enjeksiyon şeklinde olabilir (4). Altı hafta süreyle uygulanır. Flutikazon propiyonat, budenosit, mometazon, beklametazon dipropiyonat, flunizolit yaygın olarak kullanılan topikal steroidlerden bazılarıdır. Topikal nazal steroidlerin burunda kuruma, burun kanaması ve septum perforasyonu gibi lokal yan etkileri mevcuttur.

Sistemik steroid tedavisi

Sistemik olarak en sık metil prednizolon veya deksametazon kullanılmaktadır. Oral, intramusküler veya intravenöz yolla uygulanabilmektedir. Sistemik kortikosteroidler masif polipozda eğer kontrendikasyon yoksa uygulanacak ilk tedavidir. Genel tedavi planı olarak, 4–6 hafta topikal kortikosteroid tedavisine cevap alınamazsa 7–10 günlük kısa süreli sistemik steroid tedavisine geçilmektedir. Buna da yanıt alınamazsa cerrahi tedavi planlanmaktadır. Sistemik tedaviye cevap alınırsa topikal tedaviye devam edilmektedir (10,36). Oral kortikosteroid verilecek hastada diyabet, glokom, tüberküloz, peptik ülser ve şiddetli hipertansiyon olmamalıdır.

Oral: 10–14 gün, 60 mg/gün prednizolon başlanır ve giderek azaltılır.

Parenteral: Depo steroid intramusküler veya polip içine enjeksiyon

- Kromoglikat
- Salin nazal sprey: Sekresyonları seyreltir, nazal kan akımının azaltılmasıyla dekonjestan etki sağlar.
- Mukolitikler
- Topikal/sistemik dekonjestanlar
- Topikal antikolinergikler
- Antilökotrienler veya reseptör blokörleri
- Antihistaminikler: Sadece alerji varlığında verilmelidir (4).

2.5.7.2. Cerrahi tedavi: Tedavide sadece polipektomi uygulandığında, rekürens oranı %40–80 arasındadır (20). Bu nedenle sinüslerin drenajını ve ventilasyonunu sağlamak için birlikte etmoidektomi ve endoskopik sinüs cerrahisi de uygulanmaktadır. Cerrahi tedavi ile obstrüksiyona neden olan anatomik varyasyonlar (septum deviyasyonları, konka büllosa v.s.) düzeltilerek, polip oluşumunda rol oynadığı öne sürülen mukozal yüzeylerin teması ortadan kaldırılmaktadır. Nazal polipoz olgularında cerrahi tedavi; (1) uzun süreli kortikosteroid tedavisine rağmen düzelmeyen olgulara, (2) persistan enfeksiyonu, sinüslerde obstrüksiyon ve mukoseli olan olgulara, (3) oral kortikosteroid tedavisi alamayanlara, (4) total nazal obstrüksiyonu olan olgulara uygulanmaktadır (10,19,21,35).

Uygulanan cerrahi yöntemler:

- İntranazal polipektomi
- İntranazal etmoidektomi
- Endoskopik polipektomi ve etmoidektomi
- Caldwell-Luc operasyonu
- Transantral etmoidektomi
- Eksternal fronto-etmo-sfenoidektomi
- Kombine yaklaşımlar (internal + eksternal)

Endoskopik sinüs cerrahisi (ESC), kronik sinonazal patolojilerin tedavisinde sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. ESC’de amaç ostiomeatal kompleksteki primer patolojinin ve etmoit hücrelerin temizlenmesi, maksiller, frontal, sfenoid sinüslerin normal ventilasyonunun ve drenajının sağlanmasıdır (12,35). ESC’de, Messerklinger (7,35) ve Wigand (19,35,37) teknikleri olmak üzere iki teknik uygulanmaktadır. Messerklinger tekniği; tamamen endoskoplara yapılmaktadır ve önden arkaya doğru ilerleyen bir diseksiyon uygulanmaktadır. Maksiller sinüs ostiumu ve antrostomi genişletilerek, *lamina papyracea* bulunmakta, ön ve arka etmoit sinüslere girilerek buradaki polipler temizlenmektedir. Sfenoid sinüs ostiumu bulunup, genişletildikten sonra, sinüs içerisi temizlenmektedir. Sonra, *agger nasi* ve frontal hücreler açılarak, frontal reses kontrol edilmektedir. Orta konkanın polipoit kısımları varsa, onlar da eksize edilmektedir (19). Wigand tekniği; arkadan öne doğru

ilerlenerek yapılan sfeno-etmoidektomidir. Özellikle masif polipozda sık tercih edilmektedir. Bu teknikte, parsiyel orta konka rezeksiyonu yapılmaktadır. Posterior etmoid sinüsler diseke edildikten sonra, sfenoid sinüsün ön duvarı alınmaktadır. Kafa tabanı gözlemlendikten sonra diseksiyona postero-anterior yönde devam edilmektedir. En son maksiller sinüs antrostomisi yapılmaktadır.

Özellikle genel durumu ESC'ye izin vermeyen hastalarda, lokal anestezi altında mikrobebriderle nazal polipektomi de, pratik ve hastalar tarafından kolay tolere edilen bir yöntem olmuştur (12,38).

Postoperatif medikal tedavi

Postoperatif dönemde en az bir hafta antibiyoterapiye devam edilmelidir. Tuzlu su içeren spreiler veya bunlarla yapılan burun lavajı, dekonjestanlar ve mukolitikler kullanılır (39).

ESC'nin komplikasyonları

ESC lokal anestezi ile yapıldığında kan ve sekresyonların aspirasyonu ve hastanın gerginliği laringospazma ve astımın alevlenmesine neden olabilir. Diffüz nazal polipoz durumlarında genel anestezi tercih edilmelidir. Kanama, görme kaybı, karotis arter zedelenmesi, beyin travması, BOS fistülleri gibi operasyon sırasında ortaya çıkabilecek komplikasyonların yanı sıra, postoperatif erken dönemde diplopi, subkutan orbital amfizem, geç dönemde ise nazolakrimal kese travması, sineşi, maksiller sinüsün doğal ostiumunun kapanması gibi komplikasyonlar görülebilir (19).

2.6. Eser Elementler

Mineraller, yaşam için nispeten küçük miktarlarda gerekli mikrobeyinlerdir. Minerallerin kaynağı toprakta bulunan ve besinlerin bir bileşeni haline gelmiş olan mineral tuzları ya da deniz sularında çözünerek deniz canlılarının yapısına katılan doğal elementlerdir.

Makroelementler, günde 100 mg'dan fazla miktarda gerekli olan ve dokularda g/kg düzeylerinde bulunan elementlerdir. Karbon (C), hidrojen (H), oksijen (O) ve azot (N); karbonhidratlar, lipitler, proteinler ve nükleik asitlerin yapı taşı olan

makroelementlerdir. Sodyum (Na), potasyum (K), klor (Cl), kalsiyum (Ca), fosfor (P), magnezyum (Mg) ve kükürt (S) insan vücudunda bulunan makromineraldir.

Eser elementler, günde 100 mg'dan daha az miktarda gerekli olan ve dokularda mg/kg doku düzeylerinde bulunan elementlerdir. Demir (Fe), bakır (Cu), çinko (Zn), kobalt (Co), mangan (Mn), krom (Cr), molibden (Mo), selenyum (Se), ve iyot (I) eser elementlerdir.

Ultraeser elementler, günde 100 µg kadarı gerekli olan ve dokularda µg/kg doku düzeylerinde bulunan elementlerdir. Arsenik (As), bor (B), brom (Br), kadmiyum (Cd), kurşun (Pb), lityum (Li), nikel (Ni), silisyum (Si), kalay (Sn), vanadyum (V) ve stronsiyum (Sr) ultraeser elementlerdir.

Bir element, yeterli miktarda alınmadığında organizmada bir fonksiyon bozukluğu görülürse ve sadece o elementin fizyolojik miktarları bu bozukluğu önler veya ortadan kaldırırsa esansiyel element olarak adlandırılır.

Fonksiyonları ve eksiklik belirtileri tanımlandığı için demir, bakır, çinko, kobalt, molibden, selenyum ve iyot esansiyel olduğu kesin olarak gösterilmiş eser elementlerdir. Bor ve kromun eksiklik belirtileri tanımlanmış, fakat fonksiyonları belirlenememiştir. Manganın fonksiyonları belirlenmiş fakat eksiklik belirtileri tanımlanamamıştır. Nikel, vanadyum, silisyum ve arseniğin deneysel çalışmalara dayanılarak esansiyel oldukları düşünülür. Brom, kadmiyum, kurşun, stronsiyum ve kalay ile ilgili bilgiler ise çelişkilidir (40).

2.6.1. Çinko: İnsanların ve hayvanların büyümeleri ve sağlıklı olmaları için demirden sonra en büyük öneme sahip biyoelementtir. Biyolojik sistemlerde sadece 2+ değerlikte bulunduğundan demir, bakır gibi diğer geçiş metallerinin katıldığı oksidoredüksiyon reaksiyonlarına katılmaz.

Çinko, et, süt ve süt ürünleri gibi proteinlerden zengin besinlerde bol bulunur. Çinko bitkisel besinlerde de bulunmakla birlikte, bitki ve tahılların yapısında bulunan fitatlar (inozitol polifosfatlar), selüloz ve diğer lifler emilimini azalttığı için biyoyararlanımı düşüktür. Günlük çinko gereksinimi 15 mg kadardır. Besinlerle alınan çinkonun büyük kısmı çinko taşıyan ligandlar aracılığıyla aktif transportla duodenum ve jejunumun proksimal kısmından emilir. Kalsiyum, fosfor, demir ve bakır içeriği yüksek besinler çinko emilimini azaltır, proteinden zengin besinler emilimini artırır. Dolaşımda

çinkonun %60'ı albümine, %40 kadarı α_2 -makroglobuline, çok az bir kısmı da transferin ve serbest amino asitlere bağlanarak taşınır. Çinko vücuttan başlıca dışkıyla (pankreas salgıları nedeniyle), daha az miktarda da safra ve idrarla atılır.

İnsan vücudunda, başta prostat bezi, semen, karaciğer ve sindirim kanalı, saç, deri, retina, böbrek, kas ve kemiklerde olmak üzere toplam 1,4–2,3 g kadar çinko bulunur. Vücut çinkosunun %70 kadarı kolaylıkla mobilize edilemeyen çinko havuzu (sabit fraksiyon) halinde deri, kas ve kemiklerde bulunur. Eritrositlerde, karbonik anhidraz ve süperoksit dismutaz (SOD) gibi çinko içeren enzimlerin miktarı fazla olduğundan, eritrositlerin çinko konsantrasyonu da nispeten yüksektir.

Çinkonun Fonksiyonları:

- RNA ve DNA polimerazlar, SOD, karbonik anhidraz, alkalen fosfataz, karboksipeptidaz, alkol dehidrojenaz, timidin kinaz gibi 300'den fazla metaloenzimin yapısal bileşenidir. Genellikle bu enzimlerin katalitik bölgesinde sıkıca bağlı halde bulunur. Çinko yapısında bulunduğu bu enzimler aracılığıyla çok çeşitli biyokimyasal reaksiyonlara katılır.
- Bağ dokusu biyosentezi ve bütünlüğü için temel role sahip olduğundan yara iyileşmesi için mutlak gereklidir.
- İmmün sistemin bütünlüğü ve fonksiyonları için (özellikle antiviral etki için) gereklidir.
- Çinko timidin kinaz, RNA ve DNA polimerazın yapısal bir bileşenidir. Ayrıca, DNA ve RNA'ya çinko bağlanması replikasyon ve protein senteziyle ilişkili bazı makromoleküllerin fizikokimyasal özelliklerinin değiştirilmesinde de etkilidir. DNA'ya bağlanarak gen ifadesinin düzenlenmesinde rol oynayan çinko parmak proteinlerin konformasyonlarının stabilizasyonu ve DNA'ya bağlanabilmesi için gereklidir. DNA, RNA metabolizması ve protein sentezindeki bu önemi nedeniyle çinko eksikliğinde protein sentezinde azalma, büyüme ve gelişmede gerileme görülür.
- Çinko, pankreasın β -hücrelerinde insülin sentezlenmesi, depolanması ve salınmasında da rol alır.

- Gustin (karbonik anhidraz VI), parotis bezlerinden salınan ve tat alma duyusu için gerekli, çinko içeren bir tükürük proteindir. Çinko eksikliği dil yüzeyindeki tad tomurcuklarının gelişiminin ve fonksiyonunun bozulmasına yol açtığından tad ve koku alma duyusunda azalmaya neden olur.

Çinko Metabolizması Bozuklukları

Çinko eksikliği: Çinko eksikliğinin en sık nedenleri malnutrisyon, liften zengin beslenme ve malabsorbsiyon, kronik alkolizm, uzun süren kortikosteroid tedavisi, kanser ve kronik enfeksiyonlardır. Çocuklarda çinko eksikliğinin erken dönemlerinde büyüme ve iskelet gelişiminde gerileme, testis atrofisi ve hepatosplenomegali görülür. Eksiklik ilerledikçe, tat alma duyusunda azalma, iştah kaybı, enfeksiyonlara duyarlılık, yara iyileşmesinde bozulma, dermatit, alopesi, kilo kaybı, diyare, nöropsikiyatrik bozukluklar gelişir.

Acrodermatitis enteropatica: Bağırsaktan çinko emiliminin bozulmasına neden olan, nadir görülen kalıtsal bir hastalıktır. Hastalık bebeklik çağında ortaya çıkar, kol ve bacak derisinde sertleşme, ülserasyonlar, alopesi, diyare, immün yetmezlik, büyüme ve gelişme geriliğiyle seyreder. Tedavi edilmezse ölümle sonuçlanır.

Çinko toksisitesi: Çinko toksisitesi nispeten az olan bir elementtir, kendisine ait toksisite belirtilerinden çok diğer biyoelementlerin metabolizmasında değişikliklere yol açar. Besinlerle fazla miktarda alındığında kalsiyum, bakır, kadmiyum ve demir emilimini bozar (40).

2.6.2. Selenyum: Deniz ürünleri ve tahıllarda yüksek, ette nispeten düşük konsantrasyonda, proteine bağlı selenosistein, selenometyonin gibi seleno-aminoasitler, selenosülfid ve civaya bağlı selenyum halinde bulunur. Erişkinler için günlük alınması önerilen selenyum miktarı 50–200 µg'dır. Besinlerle alınan selenyum miktarı, besinlerin protein ve toprağın selenyum içeriğiyle orantılı olduğundan günlük alınması gereken miktar, o coğrafi bölgedeki toprağın selenyum içeriğine göre ayarlanmalıdır. Besinlerle alınan selenyumun %40 kadarı bağırsaklardan emilir, fazlası vücuttan idrarla uzaklaştırılır.

Selenyum, selenosistein halinde glutasyon peroksidaz (GSH-Px), iyodotironin deiyodinaz ve tiyoredoksin redüktaz enzimlerinin yapısında bulunur.

Selenosistein bir amino asittir, yapıca sisteine benzer, tek fark sülfür yerine selenyum içermesidir. Selenosisteinin bir genetik kodu olmadığından biyolojik sistemlerdeki diğer amino asitler gibi kodlanmaz. Selenosistein normalde bitiş kodonu olan UGA kodonu tarafından kodlanır. Yapısında selenosistein içeren enzimleri sentezi sırasında selenosisteine özgü tRNA aracılığıyla mRNA'daki kodon modifikasyona uğratarak selenosistein kodonu olarak kullanılmakta ve sentezler gerçekleşmektedir.

Selenyum eksikliği: Çin'in bazı bölgelerinde görülen ve kardiyomiyopatiye yol açan Keshan hastalığı ile osteoartrite yol açan Kashin-Beck hastalığı dışında selenyum eksikliği bildirilmemiştir. Ayrıca, gastrointestinal sistem kanserleri, gebelik ve protein-kalori malnutrisyonunda serum selenyum konsantrasyonunun düşük, retiküloendotelial sistem kanserlerinde ise yüksek olduğu gösterilmiştir.

Selenyum toksisitesi: Selenyum yüksek dozlarda alındığında toksiktir. Sülfoproteinlerin yapısındaki sülfürle yer değiştirerek enzimlerin özellikle de solunum enzimlerinin inhibisyonuna yol açar (40).

2.7. Reaktif Oksijen Partikülleri Ve Antioksidan Savunma

Serbest radikal, atomik ya da 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 antioksidanlar ve bu olaya da antioksidan savunma denir. Belirli bir düzeye kadar olabilen oksidan molekül artışı yine vücutta daima belirli bir düzeyde bulunan doğal antioksidanlar tarafından etkisiz hale getirilmektedir (41).

2.7.1. Serbest oksijen partikülü (ROP) 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 ya da 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 (42).

2.7.2. ROP sınıflandırılması:

Organizmada pek çok türde ROP oluşabilir. Ancak en sık olarak lipit yapılarla oluşur. ROP'leri radikaller, radikal olmayanlar ve tekli oksijen şeklinde üç gruba ayrılır:

2.7.2.1. Radikaller:

Süperoksit radikal (O_2^-)

Hidroksil radikal (OH^-)

Alkoksil radikal (LO^-)

Peroksil radikal (LOO^-)

2.7.2.2. Radikal olmayanlar:

Hidrojen peroksit (H_2O_2)

Lipit hidroperoksit ($LOOH$)

Hipoklorik asit ($HOCl$)

2.7.2.3. Tekli oksijen (O_2)

Doymamış yağ asitlerinin alil grubundan bir hidrojen çıkarsa lipit radikali meydana gelir. Oluşan lipit radikali oksijen ile reaksiyona girer ve lipit peroksi radikalini oluşturur. Lipit peroksi radikali diğer lipitlerle zincir reaksiyonu başlatır ve lipit hidroperoksitler oluşur. Ortamda bulunan demir ve bakır iyonları lipit peroksidasyonunu hızlandırır (43). Lipit radikaller yüksek derecede sitotoksik ürünlere de dönüşebilir. Bunlar arasında en çok bilinen ürün aldehit grubundan MDA'dır.

Hidrojen peroksit membranlardan kolaylıkla geçip hücreler üzerinde bazı fizyolojik rollere sahip olabilir, fakat çiftlenmemiş elektrona sahip olmadığından radikal olarak adlandırılmaz. Bu nedenle ROP, süperoksit gibi radikallerle hidrojen peroksit gibi radikal olmayanlar için ortak olarak kullanılan bir terimdir (44). Oksijen molekülü, orbitalinde çiftlenmemiş elektron taşıyorsa süperoksit radikali olarak adlandırılır. Diğer ROP grubunda ise normal oksijenden çok daha hızlı bir biyolojik molekül olan tekli oksijen bulunmaktadır. Tekli oksijen molekülü yapısında iki adet çiftlenmemiş elektron taşır. Tekli oksijen hücre membranındaki poliansatüre yağ asitleriyle doğrudan reaksiyona girerek lipit peroksitlerin oluşumuna yol açar (42).

2.7.3. ROP kaynakları:

2.7.3.1. Normal biyolojik işlemler

- Oksijenli solunum
- Katabolik ve anabolik işlemler

2.7.3.2. Oksidatif stres yapıcı durumlar

- İskemi - hemoraji - travma - radyoaktivite - intoksikasyon
- Ksenobiyotik maddelerin etkisi

İnhale edilenler

Alışkanlık yapan maddeler

İlaçlar

- Oksidan enzimler

Ksantin oksidaz

İndolamin dioksijenaz

Triptofan dioksijenaz

Galaktoz oksidaz

Siklooksijenaz

Lipooksijenaz

Monoamino oksidaz

- Stres ile artan katekolaminlerin oksidasyonu
- Fagositik enflamasyon hücrelerinden salgılanma (nötrofil, monosit, makrofaj, eozinofil, endotelyal hücreler)
- Uzun süreli metabolik hastalıklar
- Diğer nedenler: Sıcak şoku, güneş ışını, sigara

2.7.3.3. Yaşlanma süreci

Enfeksiyöz olaylarda başta *Staphylococcus aureus* gibi patojenler ayrıca lökotrienler, prostaglandinler gibi medyatör maddeler nötrofil, eozinofil ve makrofajları aktive ederler, membrana bağlı NADPH oksidaz enzimi yoluyla ROP salgılanmasına yol açarlar (46,47).

Nötrofiller tarafından kullanılan antibakteriyel savunma mekanizması miyeloperoksidaz enzimidir. Süperoksit radikalinin dismutasyonu sonucu oluşan hidrojen peroksit, miyeloperoksidaz enzimi aracılığıyla reaksiyona girerek güçlü bir antibakteriyel ajan olan hipoklorik asidi oluşturur.

Enfeksiyöz ajanlarla savaş için gerekli olan ROP'lar kan hücreleri tarafından aşırı salgılanacak olurlarsa bu kez yarar yerine zararlı olmaya başlarlar.

2.7.4. Antioksidan savunma:

Canlı hücrelerde bulunan protein, lipit, 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 ya da birkaç basamakta kırmaktır. Üçüncü mücadele yolu, oluşan medyatörlerle aktive olan enflamatuvar 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 farklıdır.

İnsanda belli başlı hücre içi antioksidanlar, SOD, katalaz ve GSH-Px enzimleridir. SOD'un yapısında bakır, çinko ve mangan; GSH-Px'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, haptoglobin, seruloplazmin, albumin, bilirubin, beta- karoten ve alfa-l antitripsin sorumludur (42).

2.7.5. İn vivo - hücre içi ortamda antioksidan savunma :

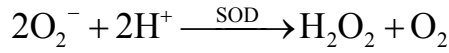
SOD, süperoksidin hidrojen perokside dismutasyonunu katalize eden bir metaloenzimdir. İnsan hücrelerinde özellikle sitozolde bulunan bakır ve çinko iyonu içeren SOD ile manganez iyonu içeren mitokondrial SOD olmak üzere SOD' un iki izoenzimi bulunur

Süperoksit radikallerinin dismutasyonu ile ya da direkt olarak oluşan hidrojen peroksit ise GSH-Px ve katalaz enzimleri tarafından suya dönüştürülerek detoksifiye edilir.

Normal koşullarda hücrede oluşan hidrojen peroksidin detoksifikasyonunda esas olarak bir selenoenzim olan GSH-Px fonksiyona sahiptir. Katalazın hidrojen peroksit oluşumunun arttığı durumlarda önemli etkinliğinin olduğu kabul edilmektedir. SOD, GSH-Px ve katalaz enzimlerinden ayrı olarak E ve C vitamini de hücre içi antioksidan özelliğe sahiptir. Her ikisi de hücre membranlarındaki lipid peroksidasyon zincir reaksiyonlarını kıran antioksidanlardır (42).

Süperoksit dismutaz

Süperoksit dismutaz sistemi, süperoksit anyonunu dismutasyona uğratarak organizmayı korumaktadır.



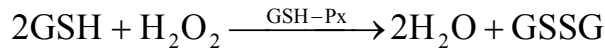
Süperoksit anyonu serbest radikallerin yer aldığı zincir tepkimesinin kuvvetli bir tetikleyicisi olduğundan SOD, oksidatif strese karşı primer savunma mekanizmasını oluşurmaktadır.

İlk olarak 1938 yılında Mann ve Keilin tarafından mavi-yeşil bakır içeren protein (hemoküprein) şeklinde tanımlanan SOD, 1969 yılında McCord ve Fridovich tarafından süperoksit radikalini katalitik olarak uzaklaştıran eritrosit proteini olarak adlandırılmıştır. Yapılan çalışmalara rağmen SOD enziminin katalitik olarak etki ettiği başka bir substrata rastlanmamıştır.

Aerobik organizmalarda bulunan sitozolik ve mitokondrial SOD türlerinin yanısıra bitki ve bakterilerde değişik SOD türleri bulunmaktadır. Sitozolik SOD yapısında bakır ve çinko, mitokondrial SOD yapısında ise iki mangan yer almaktadır. Lizozom, ekirdek, i ve dış mitokondrial membran aralığı ve peroksizomlarda CuZn-SOD bulunmaktadır. Aynı tepkimeyi katalizleyen ve bakteri, bitki ile hayvanlarda yaygın olarak bulunan MnSOD ise daha az kararlıdır. *E.coli*'de bulunan ve daha sonra bazı bitkilerde de saptanan bir başka SOD yapısında ise demir (FeSOD) yer almaktadır. Son SOD tipinde ise aynı dimerik molekülün MnSOD enzimini ve FeSOD enziminin alt birimlerini içeren hibrid bir enzimdir (FeSOD ve MnSOD).

Glutasyon Peroksidaz

H₂O₂ ve lipid peroksidlerin glutasyon tarafından indirgenmesini katalizleyen glutasyon peroksidaz ilk olarak 1957 yılında hayvan dokularında bulunmuştur. Genel olarak bakteri veya yüksek bitkilerde bulunmayan enzim alg ve mantarlarda saptanmıştır. Başlıca sitozolde ve daha az oranda mitokondri matriksinde bulunan GSH-Px, hidrojen peroksidin suya dönüştüğü tepkimeyi katalizlemektedir. Bu tepkime sırasında glutasyonun sülfhidril grubu (GSH) disülfide (GSSG) yükseltgenmektedir.



Dört protein alt biriminden oluşan GSH-Px yapısındaki alt birimlerin her birinin aktif bölgesinde selenyum atomu bulunmaktadır. Glutasyon peroksidazın katalitik etkisi sırasında peroksid ile tepkimeye giren selenol (protein-Se), selenik aside (protein-SeOH) dönüşmektedir. Daha sonra yapıya glutasyon bağlanmaktadır.

Hayvan dokularında H₂O₂ yıkımını gerçekleştiren ve hidrojen vericisi olarak spesifik şekilde GSH kullanan glutasyon peroksidazlar H₂O₂ dışındaki peroksidlere de etki etmektedir. Bu tepkimeler arasında yağ asidi hidroperoksidlerinin (linoleik ve linolenik asid peroksidasyon ürünleri), kolesterol 7β-hidroperoksidin ve kümen ile t-butil hidroperoksid gibi in vitro enzim aktivitesinin saptanmasında kullanılan bazı sentetik hidroperoksidlerin alkole indirgenmesi bulunmaktadır.

Subselüler organelleri bulunmadığı için memeli eritrositlerinde GSH-Px sitozolde bulunmaktadır. Hemoglobun ve SOD tarafından hücrede yavaş bir hızla oluşan H₂O₂ normal koşullarda başlıca GSH-Px tarafından ortamdaki uzaklaştırılmaktadır (48).

2.7.6. 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, haptoglobun,

seruloplazmin, albumin, bilirubin, beta - karoten, ürik asit, glukoz, sistein, trakeobronşial mukus ve alfa -1 antitripsin sorumludur (42).

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 plazma konsantrasyonları ile birlikte olan artmış miyokardial enfarktüs sıklığı bunu kanıtlamaktadır (49,50). 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 plazmadaki serbest iyonik demirin etkinliği sifıra dek düşer. Transferrine bağlı demir lipit peroksidasyon işlemi yapamaz. Demir depo hastalıklarında ise düşük moleküler ağırlıklı demir iyonu kompleksleri lipit peroksidasyonu ve hidroksil radikali işlemlerini uyararak multi-organ hasarına yol açarlar. Hemoglobin ve miyoglobin gibi hem içeren proteinler de hidrojen peroksit varlığında lipit peroksidasyonunu iki mekanizma ile uyarabilirler (51):

- 1) Proteinler ve hidrojen peroksit reaksiyonu ile özellikle tirozin peroksi radikali oluşur. Bu ise lipit peroksidasyonunu uyarır.
- 2) Aşırı hidrojen peroksit, miyoglobin ve hemoglobine etki ederek serbest demir iyonlarının açığa çıkmasına neden olur. Serbest demir iyonları ise lipit peroksidasyonunu uyarır.

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

Plazmada bakır taşıyan seruloplazmin, demir metabolizmasında da rol oynamaktadır. Ayrıca antioksidan özelliği de vardır. Seruloplazmin ferooksidaz aktivitesine sahiptir. İki değerlikli ferro demiri, üç değerlikli ferri demire okside eder. Seruloplazminin ferro-oksidad aktivitesi demir iyonuna bağlı lipit peroksidasyonunu inhibe eder.

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

Albumin kandaki yağ asitlerini de taşır, ayrıca bilirubin de albumine bağlanır. İn vivo ortamda bilirubin, lipit 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, seruloplazmin, albumin vb. ile gerçekleştirilmektedir. Fakat bütün hücre dışı sıvılarda antioksidanların konsantrasyonları aynı değildir. İnsan serebrospinal sıvısında transferrin, albumin ve seruloplazmin plazmaya göre düşük konsantrasyonlarda iken C vitamini plazmaya göre 10 kat daha fazla konsantrasyonda bulunur. Akciğer alveollerinde de C vitamini düzeyi plazmaya 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, lipit, karbohidrat, nükleik asitler ve yararlı enzimleri bozarak zararlı etkilere yol açarlar (52).

3. MATERYAL VE METOT

Çalışma; Aralık 2005 ve Haziran 2007 tarihleri arasında, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB Kliniğinde opere edilen 37'si hasta grubu ve 27'si kontrol grubu olmak üzere toplam 64 olgu üzerinde yapıldı. Hasta grubu nazal polip nedeniyle, kontrol grubu ise alt konka hipertrofisi, orta konka bülloza ve septum deviasyonu nedeniyle opere edilen hastalardı.

Hastalara nazal polipoz tanısı öykü, fizik muayene, nazal endoskopi ve paranazal sinüs BT ile kondu.

Hastaların vital bulguları, muayene bulguları preoperatif olarak kaydedildi. Hastaların nazal poliplerinin yayılım özelliklerine bağlı olarak uygun cerrahi işlemler uygulandı.

Operasyon esnasında nazal polip dokusundan parçalar alınıp, serum fizyolojik içerisine konularak, biyokimyasal çalışmalar yapılmaya kadar uygun koşullarda (-20⁰C'de) saklanması için Biyokimya Laboratuvarına gönderildi. Kontrol grubu olarak septoplasti ve konkoplasti operasyonu uygulanan hastaların alt konka ve orta konkasından sağlam nazal mukoza örnekleri alındı.

Biyokimyasal Çalışma Yöntemi:

Dokular tartıldıktan sonra gram olarak ağırlığının 3 katı ml potasyum klorür (KCl) tamponu cam tüp içindeki doku üzerine eklendi. Homojenizatör kullanılarak dokular homojenize edildi, 4000 devir/dakikada 60 dakika süreyle santrifüj edildi. Çalışmada homojenize edilen dokunun üstte kalan berrak kısmı (süpernatant) kullanıldı.

Dokuda SOD tayini: 10 µl süpernatant üzerine 240 µl SOD fosfat tamponu eklendi ve bundan 25 µl alınarak üzerine 125 µl ksantin oksidaz (XO) ve 850 µl mikssubstrat solüsyonu eklenerek Shimatsu UV.1601 spektrofotometresinde 505 nm'de kinetik olarak çalışıldı. Sonuçlar U/mg protein olarak hesaplandı.

Dokuda GSH-Px tayini: 10 µl süpernatant üzerine 100 µl tris-etilendiamin tetraasetik asit (EDTA), 20 µl glutatyon, 100 µl glutatyon redüktaz, 100 µl nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) ve 660 µl distile su eklendi. Bu karışımı içeren cam tüp 37⁰ C'deki suda 10 dakika bekletildikten sonra 10 µl t-bütillhidroperoksit solüsyonu eklendi, Shimatsu UV.1601 spektrofotometresinde 340 nm'de okundu. Sonuçlar U/mg protein olarak hesaplandı.

Dokuda selenyum tayini: 200 µl süpernatant 400 µl %5 triton X solüsyonu ile sulandırıldı. Daha sonra Perkin Elmer marka atomik spektrometre cihazında grafit yöntemi kullanılarak çalışıldı. Sonuçlar µg/g olarak hesaplandı.

Dokuda çinko tayini: 200 µl süpernatant 600 µl %5 gliserol ile sulandırıldı. Daha sonra Perkin Elmer marka atomik spektrometre cihazında alev spektrofotometri yöntemiyle çalışıldı. Sonuçlar pg/g olarak hesaplandı.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizleri için, SPSS (Statistical Package for Social Sciences for Windows, Version 11) programı kullanıldı. Dağılımların normal olup olmadığı tek örneklem Kolmogorov-Smirnov testiyle araştırıldı. Çinko ve selenyum değerlerinin dağılımı normal olmadığı için hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. GSH-Px ve SOD değerleri ise bağımsız gruplar T testiyle karşılaştırıldı. P değerinin <0,01 olduğu sonuçlar anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Hasta grubunu oluşturan olguların yaşları 9 ile 76 arasında olup ortalaması 40 idi (Tablo I). Hasta grubundaki olguların 17'si (%46) kadın, 20'si (% 54) erkekti (Tablo II). Kontrol grubunu oluşturan olguların yaşları 17 ile 54 arasında değişmekte olup ortalaması 26 idi (Tablo I). Kontrol grubunu oluşturan olguların 14'ü (% 52) kadın, 13'ü (% 48) erkekti (Tablo II).

Tablo I. Olguların yaşa göre dağılımı

| Yaş | Hasta (n:37) | | | Kontrol (n:27) | | |
|-----|--------------|-------|------|----------------|-------|------|
| | Min. | Maks. | Ort. | Min. | Maks. | Ort. |
| | 9 | 76 | 40 | 17 | 54 | 26 |

Tablo II. Olguların cinsiyete göre dağılımı

| | Hasta (n: 37) | Kontrol (n: 27) |
|--------------|---------------|-----------------|
| Kadın | 17 (%46) | 14 (%52) |
| Erkek | 20 (%54) | 13 (%48) |

Olguların ortalama doku çinko düzeyleri hasta grubunda 2,55 µg/g kontrol grubunda ise 4,37µg/g idi (Tablo III). Ortalama doku çinko düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü (P=0,001).

Olguların ortalama doku selenyum düzeyleri hasta grubunda 30,03 pg/g kontrol grubunda ise 44,95 pg/g idi (Tablo III). Ortalama doku selenyum düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü (P=0,001).

Olguların ortalama doku GSH-Px düzeyleri hasta grubunda 0,69 U/mg protein kontrol grubunda ise 0,77 U/mg protein idi (Tablo III). Ortalama doku GSH-Px

düzeıı açısından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunamadı (P=0,465).

Olguların ortalama doku SOD düzeyleri hasta grubunda 4,27 U/mg protein kontrol grubunda ise 7,09 U/mg protein idi (Tablo III). Ortalama doku SOD düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü (P=0,001)

Tablo III. Olguların ortalama doku çınko, selenyum, GSH-Px, SOD düzeyleri.

| | Hasta | | | | Kontrol | | | | P |
|---------------|-------|-------|-------|-------|---------|-------|-------|-------|-------|
| | Min. | Maks. | Ort. | SD | Min. | Maks. | Ort. | SD | |
| Zn | 0,21 | 8,78 | 2,55 | 2,32 | 0,48 | 11,43 | 4,37 | 2,91 | 0,001 |
| Se | 7,23 | 125,8 | 30,03 | 24,32 | 11,06 | 98,5 | 44,95 | 26,48 | 0,001 |
| GSH-Px | 0,24 | 2,88 | 0,69 | 0,46 | 0,09 | 1,82 | 0,77 | 0,45 | 0,465 |
| SOD | 1,59 | 15,5 | 4,27 | 2,55 | 1,02 | 15,67 | 7,09 | 3,78 | 0,001 |

5. TARTIŞMA

Serbest oksijen radikalleri normal immün savunma ve metabolik aktivitede gerekli ürünlerdir. Ancak aşırı üretildiklerinde ve kontrol edilmediklerinde doku hasarına yol açmakta, akut ve kronik enflamasyonda rol oynamaktadır (53,54). Serbest oksijen radikalleri hücrel protein, karbonhidrat, nükleotit ve lipitlerin kimyasal modifikasyonu ile doku hasarına sebep olabilmekte ve katarakt oluşumu, inme, aterosklerozis, artrit, miyokart enfarktüsü, nazal polipoz, presbiakuzi ve baş boyun tümörleri gibi pek çok hastalığın patogenezinde rol oynayabilmektedir (54–57).

ROP'un yüksek seviyelerinin burun dokularında hasara yol açtığı rapor edilmiştir (56,58). Burundaki yükselmiş ROP iki kaynaktan oluşmaktadır: epitel hücreleri veya enflamatuvar hücreler. Enflamatuvar hücreler tarafından üretilen ROP'lar ekstraselüler olarak salınır ve direkt olarak enflamasyona katkıda bulunur (59). Nazal polip dokusu normal dokularla karşılaştırıldığında daha yüksek enflamatuvar hücre sayısı rapor edilmiştir. Nazal polipte yapısal anormallik olarak özellikle epitel hücre hasarı rapor edilmiştir. Bunun nedeni de yüksek miktarda eozinofil gibi enflamatuvar hücreler ve bu hücrelerin ürünleridir. Nazal polipoz hastalarında polip mukozasında eozinofil, nötrofil, makrofaj, lenfosit ve miyofibroblastlar yüksek miktarda bulunur ve aşırı ROP üretimine neden olur (59,60). Genel olarak ROP'un indüklediği doku hasarı enflamasyonla yakın ilişkilidir (61). Serbest radikallerin yaptığı hasarlar en çok hücre zarlarının lipid ve proteinlerinde olur. Poliansatüre yağ asitleri oksidatif hasara özellikle duyarlıdır. MDA, hücrel lipitlerin serbest radikal hasarı sonucu üretilir. MDA seviyeleri, insan dokularında serbest radikal üretiminin varlığına katkıda bulunur (62).

Bir çalışmada Norlander ve ark. (62) sinüs mukozasında polip oluşumunun başlangıcında epitel hattının hasarlanmasının kritik öneme sahip olduğunu göstermişlerdir. Başka bir çalışmada Wladislavosky-Waserman ve ark. (63) nazal poliplerde sıklıkla epitel hasarı olduğunu rapor etmişler, ancak nazal poliplerde epitel hasarını nedensel faktörler arasında rapor etmemişlerdir.

Normal şartlarda, vücuttaki antioksidanlar serbest radikallerin potansiyel hasarını sınırlandırır (64). Vücutta bulunan antioksidanlar katalaz, SOD, GSH-Px ve G6PD gibi antioksidan enzimler yanında α -tokoferol, β -karoten, retinol, askorbik asit gibi non-enzimatik antioksidanları içerir (64).

Dağlı ve ark. (30) yaptıkları bir çalışmada; nazal polip nedeniyle polipektomi yaptıkları hasta grubunu kontrol grubuyla karşılaştırmış, hasta ve kontrol gruplarının kandaki retinol, β -karoten, α -tokoferol, askorbik asit, GSH, GSH-Px ve SOD düzeyleri ile kan ve doku MDA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptamışlardır. Ayrıca, hasta ve kontrol gruplarının doku GSH ve α -tokoferol düzeyleri ile kan ve doku MDA düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptamışlardır. Yazarlar, nazal polipli hastaların kan ve doku antioksidan seviyelerinde azalma olduğunu, buna karşın serbest radikal hasarı ürünü olan MDA seviyelerinin yükseldiğini bulmuşlar, bunu da nazal polipoz patojenezinde oksidatif stresin güçlü bir etkisi olduğu ve oluşan hasarın antioksidanlar tarafından önlenilebileceği şeklinde yorumlamışlardır.

Taysı ve ark. (65), oksidatif stres nedeniyle nazal polip dokularındaki antioksidan enzim aktivitelerindeki değişikliklerini araştırmak amacıyla nazal polip nedeniyle endoskopik sinüs cerrahisi yaptıkları hastalarla kontrol grubunu karşılaştırmışlardır. GSH-Px aktivitesini nazal polipli hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük bulmuşlar, buna rağmen katalaz, XO aktivitelerini ve MDA seviyelerini nazal polip hastalarında kontrol grubuna göre belirgin olarak daha yüksek bulmuşlar, SOD aktivitesinde ise değişiklik saptamamışlardır. Çalışma sonucunda nazal polipli hastalarda lipit peroksidasyonunda anormallikler ve antioksidan enzimlerde değişiklikler olduğu sonucuna varılmış, ancak nazal polipli hastalarda lipit peroksidasyonunun ve değişmiş antioksidan savunma mekanizmasının rolünü açıklamak için daha ileri çalışmalara gerek olduğunu belirtmişlerdir.

Karlıdağ ve ark. (59) nazal polip hastalığının gelişiminde NO, serbest oksijen radikalleri ve antioksidan enzimlerin rolünü araştırmak için yaptıkları bir çalışmada, nazal polip nedeniyle endoskopik sinüs cerrahisi yaptıkları hasta grubunu kontrol grubuyla karşılaştırmışlar, nazal polip hastalarından elde edilen spesmenlerde MDA ve NO seviyelerinde artış ve SOD seviyesinde azalma saptamışlardır. Ek olarak nazal polip hastalarında ilginç olarak doku MDA seviyelerine paralel olarak plazma ve eritrosit MDA seviyelerinde de artış saptamışlardır. Artmış serbest oksijen radikalleri ve azalmış antioksidan seviyelerinin nedenini, enflamatuvar hücrelerin aşırı serbest oksijen radikallerine sebep olması ve doğal antioksidanların serbest

oksijen radikallerinin detoksifikasyonunda yetersiz olması şeklinde açıklamışlardır. Detoksifiye edilmemiş serbest oksijen radikallerinin doku hasarına ve nazal poliplere sebep olduğunu öne sürmüşlerdir. Nazal polipli hastalarda artmış doku MDA ve NO düzeyleri ile azalmış antioksidan düzeylerinin serbest oksijen radikal hasarının varlığını gösterdiğini belirtmişlerdir.

Çalışmamızda SOD enzim düzeyi nazal polipli hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. GSH-Px düzeyinde ise hasta ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir. SOD düzeyinin düşüklüğü daha önce yapılmış benzer çalışmalarla uyumludur. Bu bulgular, nazal polip dokusundaki serbest oksijen radikal hasarının varlığını ve oluşan oksidatif süreçte antioksidan enzimlerde azalma meydana geldiğini düşündürmektedir.

ROP ve antioksidanlar arasındaki dengesizlik sonucu oksidatif stres denilen durum oluşur. ROP'a karşı antioksidan enzim savunmasının ilk ve en önemli hattını SOD oluşturur. SOD ailesi üç metaloenzimden oluşur: SOD1, SOD2 ve SOD3. SOD3 hem antioksidan hem de sinyal düzenleyici olarak rol oynamaktadır. İnsanda SOD3 enzimi havayolu epitelinde ve vasküler endotelde bol miktarda bulunur. Havayolları çevresinde ve havayolu düz kaslarında SOD3'ün predominant üretilmesi, SOD3'ün enflamatuvar havayolu hastalıklarında rol oynadığını destekler (66).

Cheng ve ark. (67) nazal polip dokusunda SOD izoformlarını araştırdıkları bir çalışmada, nazal polip dokularında SOD1 ve SOD3 seviyelerini yüksek bulmuşlar, bu bulguların nazal polipte oluşan oksidatif stres hipotezini desteklediğini belirtmişlerdir. Yazarlar her ne kadar SOD düzeyinin yüksek bulunmasının oksidatif stres hipotezini desteklediğini belirtse de elde edilen bulgular SOD düzeyinin düşük bulunduğu diğer çalışmalarla çelişmektedir.

Literatürde oksidatif sistem ve antioksidan enzim düzeylerinin presbiakuzi, baş boyun tümörleri, kronik tonsillit, adenoid hipertrofisi, Behçet hastalığı, KOAH gibi çeşitli hastalıklarla ilişkisi konusunda da çalışmalar yapılmıştır.

Delibaş ve ark. (54) presbiakuzili hastalarda serbest radikal aktivitesini araştırmak için yaptıkları bir çalışmada, hastalarda eritrosit SOD aktivitesi ve serum ferritin, demir, bakır, çinko, ürik asit ve albümin düzeylerini kontrol grubuyla karşılaştırmışlar, SOD ve demir düzeylerinde iki grup arasında anlamlı fark

bulduklarından presbiakuzi gelişiminde serbest radikal hasarının rolü olabileceği kanaatine varmışlardır.

Döner ve ark. (57) baş boyun tümörlü hastalarda yaptıkları bir çalışmada tümör dokusundaki MDA düzeylerini yüksek bulmuşlar, bu sonucun ROP'un malinite gelişiminde potansiyel bir rolü olabileceğinin göstergesi olduğunu belirtmişlerdir.

Shukla ve ark. (68) kronik tonsillitli hastalarda serbest oksijen radikallerinin 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. (69) 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 bulmuşlar, kronik tonsillit patogeneğinde ROP'un rolü olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Kaygusuz ve ark. (70) yaptıkları bir çalışmada, adenoid hipertrofisi nedeniyle opere edilen hastaların operasyon öncesi ve sonrası plazma MDA ve SOD seviyelerini ölçmüşler, plazma MDA seviyelerinin adenoidektomi sonrasında azaldığını, plazma SOD seviyelerinin ise arttığını bulmuşlardır. Yazarlar, ameliyat öncesi MDA düzeyinin yüksek, buna karşın SOD düzeyinin düşük bulunmasının adenoit dokusunda serbest oksijen radikallerinin etkili olduğu şeklinde yorumlanabileceğini belirtmişlerdir.

Sağlam ve ark. (71) yaptıkları bir çalışmada, Behçet hastalarının eritrosit ve plazma SOD, GSH-Px, selenyum, çinko, bakır, mangan ve demir düzeylerini sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırmışlardır. Sonuçta Behçet hastalarında eritrosit SOD ve GSH-Px aktiviteleriyle selenyum düzeyinin; plazma çinko, demir, mangan düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük olduğunu bulmuşlardır. Yazarlar, Behçet hastalarında enzim aktivitesindeki yetersizliğin eser element desteğiyle düzeltilmesiyle klinik semptomlarda düzelme beklenebileceğini belirtmişlerdir.

Orhan ve ark. (72) KOAH akut alevlenmesinde oksidatif stres ve tedavinin oksidan-antioksidan denge üzerine olan etkisini araştırmak için yaptıkları bir çalışmada, hastaların tedavi öncesi ve sonrası serumlarında MDA, SOD, GSH-Px düzeylerini ölçmüşler, tedavi sonrasında MDA düzeylerinde azalma, SOD ve GSH-Px düzeylerinde artma tespit etmişlerdir. Sonuç olarak KOAH akut alevlenmesinde oksidatif stresin

arttığını, tedavi sonrası oksidan-antioksidan dengedeki olumlu iyileşmenin enfeksiyonun kontrol altına alınmasıyla nötrofillerden salınan serbest radikallerin azalmasına bağlı olabileceğini belirtmişlerdir.

İnsan vücudunda oluşan biyolojik işlemler için önemli birçok enzimde bulunan eser elementlerin hem eksikliği hem de fazlalığı normal vücut metabolizmasında bozulmalara yol açar. Eser elementlerden bakır, çinko ve selenyum immün sistem fonksiyonlarında önemli bir etkiye sahiptir (73,74).

Rostkowsa-Nadolska ve ark. (75) yaptıkları bir çalışmada, nazal polip dokusunda eser element düzeylerini araştırmışlar, çinko, bakır, kurşun ve selenyum düzeylerini düşük bulmuşlardır. Eser element düzeylerinin düşüklüğünün polip dokularının farklılığından ve zayıf damarlanmadan kaynaklanabileceğini öne sürmüşlerdir.

Eser elementlerin kalp yetersizliği patojenezinde rol oynadığı ileri sürülmektedir. Koşar ve ark. (76) kalp yetersizliği olan hastalarda serum selenyum, çinko ve bakır düzeylerini araştırdıkları bir çalışmada, serum selenyum ve çinko düzeylerini kontrol grubuna göre daha düşük, bakır düzeyini ise daha yüksek bulmuşlardır. Sonuçta kalp yetersizliğine düşük selenyum ve çinko konsantrasyonları ile yüksek bakır konsantrasyonlarının eşlik ettiğini ve eser elementlerdeki bu değişikliklerin kronik kalp yetmezliğindeki miyokardial zedelenme patojenezinde önemli bir rol oynayabileceğini belirtmişlerdir.

Ercan ve ark. (77) varis etyolojisinde eser elementlerin rolünü araştırmak için yaptıkları bir çalışmada, varisli hastaların ven duvarındaki çinko, demir, bakır ve lipit peroksit seviyelerini kontrol grubuyla karşılaştırmışlar, çinko ve lipit peroksit düzeylerini variköz ven grubunda anlamlı düzeyde düşük, bakır düzeyini yüksek bulmuşlardır. Demir düzeyinde ise anlamlı değişiklik saptamamışlardır. Sonuç olarak variköz ven duvarındaki çinko ve bakır düzeylerindeki değişikliklerin lipit peroksidasyonunu arttırıp antioksidan kapasiteyi azaltarak damar duvarında hasara yol açtığı sonucuna varmışlardır.

Çalışmamızda nazal polipli hastalarda selenyum ve çinko düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Bu sonuç daha önce yapılmış çalışmalarla uyumludur. Polip gelişimi sürecinde antioksidan enzim seviyelerinde meydana gelen azalmaya paralel olarak eser element düzeylerinin de azalmış olması

beklenen bir sonuçtur. Fakat yetersiz eser element düzeylerinin nazal polip oluşumuna katkıda bulunduğunu göstermek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

Nazal polip dokusunda eser element ve antioksidan enzimlerin düşük düzeyde bulunması, nazal polip dokusunda oluşan serbest oksijen radikal hasarının varlığını ve uzun süreli oksidatif strese antioksidan sistemde zayıflama olduğunu gösterir. Nazal polipte serbest radikal aracılıklı doku hasarında antioksidanların önleyici rolünün olması tedavide antioksidan replasmanının önleyici bir yaklaşım olabileceğini düşündürmektedir. Ancak nazal polip dokusunda antioksidan enzimler ve eser elementlerde oluşan değişiklikleri anlamak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Koç C: Nazal Polip, içinde: Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi (Ed. Koç C), Ankara, Güneş Kitabevi, 2004; 427–439.
2. Stammberger H. Rhinoscopic Surgery. Settipane GA, Lund VJ, Bernstein JM, Tos M. Nasal Polyps: Epidemiology, Pathogenesis and Treatment. Rhode Island: Ocean Side Pub 1997, 7–15.
3. Tos M, Larsen PL. Nasal Polyps: Origin, Etiology, Pathogenesis and Structure. Kennedy DW, Bolger WE, Zinreich SJ. Diseases of the Sinuses, Diagnoses and Management. Hamilton: B.C. Decker 2001, 57–68.
4. Kaytaz A: Nazal Polip, içinde: Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi (Ed. Çelik O). İstanbul, Turgut Yayıncılık, 2002; 475–485.
5. Hartnell A, Heinemann A, Conroy DM, Wait R, Sturm GJ, Jose PJ, Williams TJ; Identification of selective basophil chemoattractants in human nasal polyps as insulin-like growth factor–1 and insulin-like growth factor–2, **J Immunol** 2004; 173:10, 6448–57.
6. Bolger WE: Paranasal Sinüslerin anatomisi, in Sinüs hastalıkları (Eds. Kennedy DW, Bolger WE, Zinreich SJ). Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2003; 1–10.
7. Stammberger H. Functional endoscopic sinus surgery: the Messerklinger technique. Philadelphia, PA: BC Decker; 1991.
8. Stammberger HR, Bolger WE, Clement PAR, et al; Anatomic terminology and nomenclature in sinusitis, **Ann Otol Rhinol Laryngol** 1995;104 (Suppl 167),7–19.
9. Koç C: Nazal Polip, içinde: Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi (Ed. Koç C), Ankara, Güneş Kitabevi, 2004; 591–608.
10. Koç C: Nazal Polip, içinde: Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi (Ed. Koç C), Ankara, Güneş Kitabevi, 2004; 609–624.
11. Dingsör G, Kramer J, Olshot R; Flunisolide Nasal Spray 0,025 % in the Prophylactice Treatment of Nasal Polyposis after Polypectomy, **Rhinology** 1985; 23, 49–59.
12. Bateman ND, Fahy C, Woolford TJ; Nasal polyps: still more questions than answers, **J Laryngol Otol** 2003;117:1,1–9.
13. Settupane GA. Epidemiology of nasal polyps. **Allergy Asthma Proc** 1996; 17:5, 231–6.

14. Larsen PL, Tos M. Anatomic Site of Origin of Nasal Polyps. Endoscopic Nasal and Paranasal Sinüs Surgery as a Screening Method for Nasal Polyps in an Autopsy Material, **Am J Rhinol** 1996; 10, 211–216.
15. Burger R, Escudier E, Coste A, Dao-Pick T: Relation of Epidermal Growth Factor Receptor Expression to Goblet Cell Hyperplasia in Nasal Polyps, **J Allergy Clinical Immunology** 2000, 705–712.
16. Drake-Lee AB. Medical Treatment of Nasal Polyps. **Rhinology** 1994; 32, 1–4.
17. Larsen PL, Tos M. Origin of Nasal Polyps: An Endoscopic Autopsy Study, **Laryngoscope** 2004; 114, 710–719.
18. Larsen PL, Tos M. Goblet Cell Density in Nasal Polyps, **Ann Otol Rhinol Laryngol** 1990; 99, 310–315.
19. Önerci M: Yaygın Nazal Polipozis. Endoskopik Sinüs Cerrahisi, İkinci Baskı, Ankara, Kutsal Ofset, 1999, 66–70.
20. Benson M. Pathophysiological effects of glucocorticoids on nasal polyps: an update, **Cur Opin Allergy Clin Immunol** 2005; 5:1, 31–35.
21. Drake-Lee AB: Nasal Polyps, in Scott-Brown's Otolaryngology. Sixth ed. Great Britain (Ed. Kerr AG, Stephens D). Butterworth & Co. Ltd, 1997; 3: 4, 1–16.
22. Pitzurra L, Bellocchio S, Nocentini A, Bonifazi P, Scardazza R, Gallucci L, Stracci F, Simonelli C, Romani L. Antifungal immune reactivity in nasal polyposis, **Infect Immun** 2004; 72:12, 7275–81.
23. Benoliel P. Treatment of sino-nasal polyposis by *Candida albicans* immunotherapy: apropos of 4 cases, **Allergy Immunol** 2001; 33:10, 388–94.
24. Weschta M, Rimek D, Formanek M, Polzehl D, Podbielski A, Riechelmann H. Topical antifungal treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a randomized, double-blind clinical trial, **J Allergy Clin Immunol** 2004; 113:6, 1122–8.
25. Kowalski ML, Lewandowska A, Wozniak J, Makowska J, Jankowski A. Inhibition of nasal polyp mast cell and eosinophil activation by desloratidine, **Allergy** 2005; 60:1, 80–85.
26. Caye-Thomasen P, Larsen K, Tingsgaard P, Tos M. Immunohistochemical demonstration and semiquantitation of vascular endothelial growth factor in recurrent versus non-recurrent nasal polyps, **Acta Otolaryngol** 2004; 124:6, 706–11.

27. Zhou B, Li H, Han D, Liu Z. Role of ICAM-1 in eosinophilia and prognosis of nasal polyps. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi*. 2004; 18:2, 72-3.
28. Seto H, Suzaki H, Shioda S. Immunohistochemical localization of eotaxin immunoreactivity in nasal polyps, **Acta Otolaryngol Suppl** 2004; 553, 99-104.
29. Young Kim J, Kim CH, Kim KS, Choi YS, Lee JG, Yoon JH. Extracellular signal-regulated kinase is involved in tumor necrosis factor-alpha-induced MUC5AC gene expression in cultured human nasal polyp epithelial cells, **Acta Otolaryngol** 2004; 124:8, 953-7.
30. Dağlı M, Eryılmaz A, Besler T, Akmansu H, Acar A, Korkmaz H; Role of free radicals and antioxidants in nasal polyps, **Laryngoscope** 2004; 114:7, 1200-3.
31. Kang BH, Huang NC, Wang HW. Possible involvement of nitric oxide and peroxy nitrite in nasal polyposis, **Am J Rhinol** 2004; 18:4, 191-6.
32. Prieto L, Seijas T, Gutierrez V, Uixera S, Bruno L, Lopez R. Exhaled nitric oxide levels and airway responsiveness to adenosine 5-monophosphate in subjects with nasal polyposis, **Int Arch Allergy Immunol** 2004; 134:4, 303-9.
33. Li MH, Yang ZQ, Yin WZ. The influence of protein kinase C inhibitor in eosinophil apoptosis of nasal polyps. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi*. 2004; 39:6, 353-5.
34. Gosepath J, Brieger J, Gletsou E, Mann WJ. Expression and localization of COX-1 and COX-2 in nasal respiratory mucosa. Does COX-2 play a key role in the immunology of nasal polyps? **J Investig Allergy Clin Immunol** 2004; 14:2, 114-8.
35. Pata YS, Bicik E, Aygenç E, Koç C, Özdem C; Endoskopik sinüs cerrahisinin geç dönem sonuçları, **Türkiye Klinikleri KBB Dergisi** 2003; 3, 9-15.
36. Woodworth BA, Joseph K, Kaplan AP, Schlosser RJ. Alterations in eotaxin, monocyte chemoattractant protein-4, interleukin-5, and interleukin-13 after systemic steroid treatment for nasal polyps. **Otolaryngol Head Neck Surg** 2004; 131; 5, 585-9.
37. Değer K, Keleş N, Savaş I, Çilingiroğlu T, Hafızali B; Nazal polipoziste allerji ve fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi, **Türk Otolaringoloji Arşivi** 1994; 32, 196-9.
38. Krouse JH, Christmas DA. Powered Nasal Polypectomy in the Office Setting. **Ear Nose Throat J** 1996; 75,608-610.

39. Tong YF, Sun XZ, Li DW. Observation of maxillary mucosa restoration after the endoscopic sinus surgery operation of chronic sinusitis and nasal polyps. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi*. 2004; 39:7, 402–6.
40. Ademoğlu E: Eser ve Ultraeser Elementler, içinde: Biyokimya (Ed.Gürdöl F, Ademoğlu E.), Nobel yayıncılık, 2006; 613–625.
41. 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.
42. Halliwell B. Drug antioxidant effects. *Drugs* 1991; 42(4): 569 – 605.
43. 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.
44. McCord J. Human disease, free radicals and the oxidant / antioxidant balance, **Clin Biochem** 1993; 26,351– 357.
45. Carroll E. Cross. Oxygen radicals and human disease, **Ann Intern Med** 1987; 107, 526–545.
46. Henderson W. The role of leukotrienes in inflammation, **Ann Intern Med** 1994; 121,684– 697.
47. Natanson C. Selected treatment strategies for septic shock based on proposed mechanisms of pathogenesis, **Ann Intern Med** 1994; 120:9, 771–778.
48. Şahin Y.N: Metabolizma ve Enerji, içinde İnsan Biyokimyası (Ed.Onat T, Emerk K, Sözmen Y), Ankara, Palme Yayıncılık, 2002; 57–80.
49. Witztum J. The oxidation hypothesis of atherosclerosis, **Lancet** 1994; 344, 793–795.
50. Regnström J, Nilsson J, Tornvall P et al. Susceptibility to low - density lipoprotein oxidation and coronary atherosclerosis in man, **Lancet** 1992; 339, 1183–6.
51. Davies MJ. Detection of myoglobin - derived radicals on reaction of metmyoglobin with hydrogen peroxide and other peroxidic compounds, **Free Radic Res** 1990; 10, 360–370.
52. Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human disease. **Am J Med** 1991; 91:3, 14–22.
53. 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.

54. 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.
55. 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.
56. Parks RR, Huang CC, Haddad J Jr. Evidence of oxygen radical injury in experimental otitis media. **Laryngoscope** 1994; 104:1389–92.
57. Döner F, Tahan V, Delibaş N, Doğru H, Kılışkaya M. Baş-boyun tümörlerinde malondialdehit düzeyleri. **Türk Hematoloji Onkoloji Dergisi** 1997; 7: 85–8.
58. Uslu C, Taysı S, Bakan N. Lipid peroxidation and some antioxidant enzyme activities in experimental maxillary sinusitis. **Ann Clin Lab Sci** 2003; 33:18–22.
59. Karlıdağ T, İlhan N, Kaygusuz İ, Keleş E, Yalçın S, Yıldız M. Roles of free radicals, nitric oxide and scavenging enzymes in nasal polyp development. **Ann Otol Rhinol Laryngol** 2005;114:122–126.
60. Kanai N, Denburg J, Jordana M, Dolovich J. Nasal polyp inflammation. Effect of topical nasal steroid. **Am J Respir Crit Care Med** 1994; 150: 1094–1100.
61. Babior BM, Kipnes RS, Curnutte JT. Biological defense mechanisms. The production by leukocytes superoxide, a potential bactericidal agent. **J Clin Invest** 1973; 52: 741–744.
62. Norlander T, Westrin KM, Fukami M, et al. Experimentally induced polyps in the sinus mucosa: a structural analysis of the initial stage. **Laryngoscope** 1996;106:196–203.
63. Wladislavosky-Waserman P, Kern EB, Holley KE, Eisenbrey AB, Gleich GJ. Epithelial damage in nasal polyps. **Clin Allergy** 1984;14:241–247.
64. Besler HT, Çomoğlu S. Lipoprotein oxidation, plasma total antioxidant capacity and homocystein level in patients with multiple sclerosis. **Nutr Neurosci** 2003; 6:189–196.
65. Taysı S, Uslu C, Yılmaz A, Aktan A, et al. Lipid peroxidation and some antioxidant enzymes in nasal polyp tissue. **Cell Biochem Funct** 2006;24: 461–465.
66. Colantonio D, Brouillette L, Parikh A, Scadding GK. Paradoxical low nasal nitric oxide in nasal polyposis. **Clin Exp Allergy** 2002; 32: 698–701.

67. Cheng Y, Hwang G, Lin C, Tsai M, Tsai S, et al. Altered expression profile of superoxide dismutase isoforms in nasal polyps from nonallergic patients. **Laryngoscope** 2006; 116:417–422.
68. 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.
69. Shukla GK, Garg A, Bhatia N, et al. Significance of free radicals in chronic tonsillitis. **Boll Chim Farm** 2000; 139: 103–5.
70. Kaygusuz İ, İlhan N, Karlıdağ E, Keleş E, Yalçın Ş, Çetiner H. Adenoid hipertrofisinde serbest oksijen radikallerinin rolü. **Türk Otolarengoloji Arşivi** 2003; 41(3): 146–150.
71. Sağlam K, Serçe AF, Yılmaz MI, Bulucu F et al. Trace elements and antioxidant enzymes in Behçet's disease. **Rheumatol Int.** 2002; 22:3, 93–6.
72. Orhan Z, Köksal N, Gökırmak M, Hacıevliyagil SS, et al. KOAH Akut Alevlenmesinde Oksidatif Stres ve Tedavinin Oksidan-Antioksidan Denge Üzerine Etkisi, **Solunum Hastalıkları** 2003; 14: 5–10
73. Srinivas U, Braconier J, Jeppsson B, Abdulla M, Akeson B. Trace element alterations in infectious diseases. **Scand J Clin Lab Invest** 1988; 48:495–500.
74. Hawkes W, Kelley D, Taylor P. The effects of dietary selenium on the immune system in healthy men. **Biol Trace Element Res.** 2001; 81:189–213.
75. Rostkowska-Nadolska B, Borawska M, Hukalowicz K. Trace elements in nasal polyps. **Biol Trace Element Res** 2005; 106:117–121.
76. Koşar F, Şahin I, Taşkapın Ç. et al. Trace element status (Se, Zn, Cu) in heart failure. **Anadolu Kardiyol Derg,** 2006, 216–20.
77. Ercan M, Köksal C, Kazımoğlu K, Arslan C, et al. The role of trace elements in the ethiology of varicose vein. **Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg** 2001; 9:168–170

