

Adenoid Hipertrofinde Serbest Oksijen Radikallerinin Rolü

İ. Kaygusuz, N. İlhan, T. Karlıdağ, E. Keleş, Ş. Yalçın, H. Çetiner

The Role of Free Oxygen Radicals in Adenoid Hypertrophy

Objectives: To investigate the role of free oxygen radicals in the etiopathogenesis of adenoid hypertrophy.

Materials and Methods: Ninety-one patients planned to have adenoidectomy were included in the study. The levels of plasma malondialdehyde and superoxide dismutase were measured in the venous blood, which was taken from the patients before and two weeks after adenoidectomy. Furthermore, the levels of malondialdehyde and superoxide dismutase in adenoid specimens were also measured.

Results: The mean plasma levels of malondialdehyde were measured as 36.25 ± 11.50 nmol/grHb before adenoidectomy and 32.38 ± 8.17 nmol/grHb two weeks after adenoidectomy ($p < 0.05$). The mean levels of superoxide dismutase were measured as 1097.47 ± 353.04 U/grHb before adenoidectomy and 1300.49 ± 397.95 U/grHb two weeks after adenoidectomy ($p < 0.05$). The levels of malondialdehyde and superoxide dismutase in adenoid tissue were 6.86 ± 2.99 U/mg protein and 1.52 ± 0.94 U/mg sequentially. The levels of malondialdehyde and superoxide dismutase were not correlated with the plasma levels of malondialdehyde and superoxide dismutase before and after adenoidectomy ($p > 0.05$).

Conclusion: Regarding the findings we think that free oxygen radicals may be a factor in the etiopathogenesis of adenoid hypertrophy and this subject is in need of further studies.

Key Words: Adenoid hypertrophy, free oxygen radicals, malondialdehyde, superoxide dismutase.

Özet

Amaç: Adenoid hipertrofinin etyopatogenezinde serbest oksijen radikallerinin rolünün araştırılması.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya adenoidektomi yapılması planlanan 91 hasta alındı. Hastalardan adenoidektomi yapılmadan önce ve adenoidektomiden iki hafta sonra iki ml venöz kan alınarak plazma malondialdehit ve süperoksitdismütaz seviyeleri bakıldı. Ayrıca adenoid spesmeninden de doku malondialdehit ve süperoksitdismütaz seviyeleri ölçüldü.

Bulgular: Plazma malondialdehit seviyesi adenoidektomi öncesi ortalama 36.25 ± 11.50 nmol/grHb iken adenoidektomiden iki hafta sonra ortalama 32.38 ± 8.17 nmol/grHb olarak bulundu ($p < 0.05$). Plazma süperoksitdismütaz seviyesi ise ameliyattan önce ortalama 1097.47 ± 353.04 U/grHb, ameliyattan sonra ise 1300.49 ± 397.95 U/grHb olarak bulundu ($p < 0.05$). Adenoid dokusundaki malondialdehit ve süperoksitdismütaz değerleri sırasıyla 6.86 ± 2.99 U/mg protein ve 1.52 ± 0.94 U/mg protein olarak bulundu. Adenoid dokusundaki malondialdehit ve süperoksitdismütaz değerleri ile ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası plazma malondialdehit ve süperoksitdismütaz değerleri arasında korelasyon olmadığı görüldü ($p > 0.05$).

Sonuç: Bu bulgularla serbest oksijen radikallerinin adenoid hipertrofinin etyopatogenezinde rol oynayabilecek faktörlerden biri olduğunu ve bu konuda daha fazla çalışma yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Sözcükler: Adenoid hipertrofisi, serbest oksijen radikalleri, malondialdehit, süperoksitdismütaz.

Türk Arch Otolaryngol, 2003; 41(3): 146-150

Türk Otolarengoloji Arşivi, 2003; 41(3): 146-150

Dr. İrfan Kaygusuz, Dr. Turgut Karlıdağ, Dr. Erol Keleş, Dr. Şinasi Yalçın,
Dr. Hasan Çetiner
Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı
Dr. Nevin İlhan
Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi Biyokimya Anabilim Dalı

Giriş

Lenfoid doku yapısındaki adenoidler, Waldeyer halkasının bir elemanı olup ilk olarak 1868 yılında

Meyer tarafından tanımlanmıştır. Adenoid dokusu gebeliğin erken dönemlerinde gelişmeye başlar ve 6 yaşına kadar gelişmesini sürdürür.¹ Çocukluk çağı süresince oluşan adenoid hipertrofisi nazofarenksi doldurarak koanaların arkasına kadar genişleyebilir. Bu durum nazal hava yolu tıkanması ile sonuçlanır.^{2,3} Ayrıca adenoid hipertrofisi ağız solunumu, burun akıntısı, uykuda nefes alma zorluğu, konuşma bozuklukları, beslenme bozuklukları, kronik sinüzit, otitis media ve kraniofasial büyüme bozukluklarına da yol açabilir.^{1,4,6} Bu nedenle hava yolu pasajının açılması için ilk olarak 1885'de adenoid dokusu kürete edilmiş ve böylece adenoidektomi operasyonu yapılmıştır.¹

Serbest oksijen radikalleri (SOR), normal immun defans ve metabolik aktivitede gerekli ürünlerdir. Ancak aşırı üretildiklerinde ve kontrol edilemediklerinde doku hasarına yol açmakta, akut ve kronik inflamasyonda rol oynamaktadırlar.^{7,8} Serbest oksijen radikalleri hücrel protein, karbonhidrat, nükleotid ve lipidlerin kimyasal modifikasyonu ile doku hasarına sebep olabilmekte ve katarakt formasyonu, inme, ateroskleroz, artrit, miyokard infarktüsü, nazal polipozis, presbiakuzi ve baş boyun tümörleri gibi pek çok hastalığın patogeneğinde rol oynayabilmektedir.⁸⁻¹¹

Bu bilgiler ışığında adenoid hipertrofisinin etyopatogeneğinde SOR'un rolünün olabileceği düşünülerek bu çalışma yapıldı.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Eylül 2001 - Temmuz 2002 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi Kulak Burun Boğaz Kliniğine başvuran ve adenoidektomi yapılması planlanan 91 hasta alındı. Hastaların ebeveynlerine çalışma hakkında bilgi verildi ve izinleri alındı.

Solunum obstrüksiyonu yapacak kadar adenoid hipertrofi, adenoid doku tarafından tuba östaki obstrüksiyonuna bağlı olarak gelişen ve medikal tedaviye cevap vermeyen sekreatuar otitis media (SOM) ve kronik adenoidit, adenoidektomi endikasyonları olarak kabul edildi ve bu kriterlere uyan hastalar çalışmaya alındı. Hastalar genel anestezi altında adenoidleri kürete edilerek opere edildi.

Ameliyat süresince elektrokardiografi (EKG) ile kalp ritmi, pulse oksimetre ile sürekli oksijen saturasyonu ve beş dakika aralıklarla da noninvaziv olarak tansiyon takibi yapıldı.

Hastalardan, ameliyattan hemen önce ve ameliyattan iki hafta sonra steril şartlarda 2 ml venöz kan EDTA'lı (ethylenediaminetetraacetic acid) tüplere alındı. Venöz kan örnekleri ve operasyon sırasında alınan adenoid dokuları biyokimyasal inceleme için bekletilmeden Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarına gönderildi.

Biyokimyasal analizler

Bütün doku örnekleri serum fizyolojik ile yıkanıldıktan sonra 1/10 soğuk Tris-HCl tamponunda (0.1 mM and pH: 7.5) 8000 g'de beş dakika boyunca; homojenatlar 4000-4500 g'de 50 dakika boyunca santrifüj edildikten sonra üste kalan süpernatant kısmından süperoksitdismütaz (SOD) ve malondialdehit (MDA) tayini yapıldı. Doku Cu, Zn-SOD düzeyleri Sun ve ark.¹² tarafından tanımlanan nitroblue tetrazoliumun inhibisyonunu baz alan metotla çalışıldı. Bu yöntem, ksantin-ksantin oksidaz kullanılarak oluşturulan süperoksit radikalleri ile reaksiyon sonucu açığa çıkan pembe-kırmızı renkli formazon boyasının 560 nm'de verdiği optik dansitenin okunması esasına dayanmaktadır. Lipid peroksidasyonunun son ürünü olan MDA tayini Ohkawa¹³ tarafından belirlenen yöntem ile spektrofotometrik olarak yapıldı. Lipid peroksidasyonunun tayini pH'nın 3.5 olduğu ve aerobik şartlar altında, %0.8'lik tiyobarbitürik asit (TBA) ile doku homojenatının kaynar su banyosunda bir saat inkübasyonu sonucu oluşan pembe renkli kompleksin 532 nm'de spektrofotometrik olarak ölçümü esasına dayanır. Ölçümlerde standart olarak 1.1,3,3 tetraetoksiyopropan kullanıldı. Örneklerin absorbanları 4.4 nmol'lük standarda göre hesaplandı. Protein konsantrasyonları Lowry metodu ile tayin edildi.¹⁴

EDTA'lı tüplere alınan venöz kan örnekleri 3000 rpm'de 5 dakika santrifüj edilerek plazmaları ayrıldı. Kalan eritrosit süspansiyonu 3 kez izotonik solüsyonla yıkanıp eritrosit paketi hazırlandı. Yöntemlerine uygun dilüsyonlar yapılarak hemoglobin (Hb), SOD ve MDA ölçümleri yapıldı. SOD aktivitesi Sun ve ark.¹² metodu ile tayin edildi. Eritrosit

MDA seviyeleri ise Buege and Aust'un¹⁵ tiyobarbitürük asidin lipid peroksidasyonunun son ürünleri ile reaksiyonunu temel alan metoda göre çalışıldı. Hb ölçümleri ise spektrofotometrik Drabkin yöntemi ile tayin edildi.¹⁶

İstatistiksel analizler

İstatistiksel analizler SPSS istatistik programı kullanılarak yapıldı. Karşılaştırmalarda Paired Student's t-testi ve Pearson's correlation testi kullanıldı ve $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmada, yaşları 2-11 yıl (ortalama 6.52 ± 4.29 yıl) arasında değişen 36'sı (%39.5) kız, 55'i (%60.5) erkek olmak üzere toplam 91 çocuk hasta değerlendirildi. Hastaların 68'inde (%74.7) nazal obstrüksiyon, 15'inde (%16.5) SOM'a neden olan adenoid hipertrofi ve 8'inde (%8.8) kronik adenoidit vardı. 76 (%83.5) hastaya adenoidektomi, 15 (%16.5) hastaya ise adenoidektomi ile birlikte parasentez ve/veya ventilasyon tüpü takılması ameliyatı yapıldı.

Plazma MDA seviyesi adenoidektomi öncesi ortalama 36.25 ± 11.50 nmol/grHb iken adenoidektomiden iki hafta sonra ortalama 32.38 ± 8.17 nmol/grHb olarak bulundu. Ameliyat öncesi ve sonrası MDA seviyeleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farkın olduğu görüldü ($p < 0.05$). Plazma SOD seviyesi ise ameliyattan önce ortalama 1097.47 ± 353.04 U/grHb, ameliyattan iki hafta sonra ise 1300.49 ± 397.95 U/grHb olarak bulundu. Ameliyattan 2 hafta sonra SOD aktivitesindeki bu artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). Adenoid dokusundaki MDA ve SOD değerleri sırasıyla 6.86 ± 2.99 U/mg protein ve 1.52 ± 0.94 U/mg protein olarak bulundu. Adenoid dokusundaki MDA ve SOD değerleri ile ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası plazma MDA ve SOD değerleri arasında korelasyon olmadığı görüldü ($p > 0.05$).

Tartışma

Adenoidektomi, günümüzde çocuklarda tonsillektomi ve/veya miringotomi ile birlikte veya tek başına ikinci sıklıkta uygulanan majör cerrahi pro-

sedürlerden biridir.¹⁷ Adenoid doku çoğu vakada hiperplastik olarak büyür ve özellikle okul çağı öncesi çocuklarda üst hava yolu pasajının tıkanmasına neden olabilir.⁴ Obstrüktif sleep apne, solunum obstrüksiyonu yapacak kadar büyük adenoid hipertrofi, adenoid hipertrofisine bağlı olarak gelişen SOM ve kronik adenoidit sıklıkla adenoidektomi endikasyonlarını oluşturmaktadır.¹⁸ Bizim vakalarımızın %74.7'sinde nazal obstrüksiyon, %16.5'inde SOM'a neden olan adenoid hipertrofisi ve %8.8'inde kronik adenoidit vardı ve bu nedenle adenoidektomi yapılmıştı.

Son yıllarda SOR'un insan vücudundaki düzenleyici mekanizmalarda önemli rol oynadığı gösterilmiştir. SOR'un temel kaynağı moleküler oksijendir. Moleküler oksijenin indirgenmesi sonucunda süperoksit, hidrojen peroksit ve hidroksil radikalleri gibi reaktif oksijen türleri oluşur. Oluşan bu sitotoksik türler hücrelerde oksidatif hasara neden olur. Reaktif oksijen türlerinin biyolojik etkileri SOD ve katalaz gibi enzimatik ve enzimatik olmayan savunma mekanizmalarıyla in vivo olarak kontrol edilir.¹⁹ Süperoksit anyonu aktive inflame hücrelerden salınan en önemli serbest radikallerden biridir. Süperoksit anyonunu tanımlanmasından beri SOD enziminin, enzimatik antioksidan sistemler arasında önemli rol oynadığı gösterilmiştir.^{7,8} MDA ise lipid peroksidasyonunun son ürünüdür ve serbest oksijen radikallerinin seviyesinin tespitinde kullanılan önemli bir göstergedir.¹⁰

Son yıllarda yapılan çalışmalarla SOR'un birçok hastalığın patogenezinde rol oynadığı saptanmıştır.^{5,7,8,11,20,21} Shukla ve ark.,²⁰ kronik tonsillitli hastalarda SOR'un rolünü araştırmış ve kronik tonsillitte serbest radikallerin doku hasarına yol açtığını bildirmişlerdir. Bu hastalarda serumda MDA seviyesi artarken SOD seviyesinin azaldığını tespit etmişlerdir. Shukla ve ark.,²¹ yaptıkları başka bir çalışmada kronik tonsillitli hastalarda tonsillektomi öncesi hastaların serumlarında MDA seviyesinin arttığını, SOD seviyesinin ise azaldığını; tonsillektomiden sonra ise hastaların serumlarında MDA seviyesinin azaldığını buna karşın SOD seviyesinin arttığını bildirmişlerdir. Bu sonuçlarla da kronik tonsillit patogenezinde SOR'un rolü olduğunu savunmuşlardır.

Takoudes ve ark.,²¹ guinea piglerde akut otitis media oluşturup orta kulak sıvısında lipid peroksidaz seviyesini ölçmüşler ve infekte kulaklarda kontrol grubuna göre lipid peroksidaz seviyesinin anlamlı şekilde yükseldiğini bildirmişlerdir. Böylece akut otitis medianın patogeneğinde SOR'un rol oynayabileceğini savunmuşlardır. Parks ve ark.,¹⁰ infekte ettikleri guinea pig kulaklarında, kontrollere göre lipid hidroperoksit seviyesinin anlamlı bir şekilde yükseldiğini bildirmişlerdir. Aynı çalışmada guinea piglerin orta kulak mukozasındaki MDA seviyesine bakmış ve infekte ettikleri kulakların orta kulak mukozalarındaki MDA seviyesinin anlamlı bir şekilde arttığını görmüşlerdir. Bu sonuçlarla da otitis media patogeneğinde SOR'un rolü olabileceğini bildirmişlerdir.

Doğru ve ark.,⁹ nazal polip patogeneğinde SOR'un rolünü araştırmışlardır. Nazal polip dokusundan ve normal burun mukozasında MDA seviyesini ölçmüşler ve doku MDA seviyesinin nazal polipli hastalarda daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Bu sonuçlarla nazal polipozis patogeneğinde SOR'un rolünün olabileceğini rapor etmişlerdir.

Delibaş ve ark.,⁸ presbiakuzili hastalarda SOD, serum ferritin, demir, bakır, çinko, ürik asit ve albumin düzeylerini kontrol grubuyla karşılaştırmış, SOD ve demir değerlerinde iki grup arasında anlamlı fark olduğunu saptamış ve presbiakuzi gelişiminde serbest radikal hasarının rolünün olabileceğini bildirmişlerdir. Bir başka çalışmada baş-boyun malign tümörlü 19 olgu (olguların 7'si larenks, 4'ü nazofarenks, 2'si cilt, 3'ü alt dudak, 2'si parotis, 1'i rabdomyosarkom) değerlendirilmiş ve olgularda kontrol grubuna göre serum MDA düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmış, malign tümör patogeneğinde SOR'un potansiyel bir rol oynayabileceği bildirilmiştir.¹¹

Bizim çalışmamızda da adenoidektomiden önce serum MDA düzeyi adenoidektomi sonrası serum MDA düzeyine göre artmış, SOD düzeyi ise azalmıştı. Ameliyat öncesi MDA düzeyinin artmış buna karşın antioksidan enzimlerden olan SOD miktarının azalmış olması adenoid dokusunda SOR'un etkili olduğunu düşündürmektedir. Adenoidektomi-

den sonra SOR tarafından hasara uğratılan dokular ortadan kalktığı için MDA seviyesi azalmış buna karşın SOD seviyesi artmıştır. Bu da aynı şekilde SOR'un adenoid hipertrofisinin etyopatogeneğinde etkili olduğunu düşündürmektedir.

Bu sonuçlarla SOR'un adenoid hipertrofisinin etyopatogeneğinde rol oynayan faktörlerden biri olabileceğini ve bu konuda literatürde yeterli sayıda çalışma olmaması nedeniyle daha fazla çalışmanın yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. **Havas T, Lowinger D.** Obstructive adenoid tissue: an indication for powered-shaver adenoidectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128: 789-91.
2. **Wang DY, Clement PA, Kaufman L, Derde MP.** Chronic nasal obstruction in children. A fiberoptic study. *Rhinology* 1995; 33: 4-6.
3. **Kemaloğlu YK, Göksu N, İnal E, Akyıldız N.** Radiographic evaluation of children with nasopharyngeal obstruction due to the adenoid. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1999; 108: 67-72.
4. **Darrow DH, Siemens C.** Indications for tonsillectomy and adenoidectomy. *Laryngoscope* 2002; 112: 6-10.
5. **Rodriguez K, Murray N, Guarisco JL.** Power-assisted partial adenoidectomy. *Laryngoscope* 2002; 112: 26-8.
6. **Kemaloğlu YK, Kobayashi T, Nakajima T.** Analysis of the craniofacial skeleton in cleft children with otitis media with effusion. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1999; 47: 57-69.
7. **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.
8. **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.
9. **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.
10. **Parks RR, Huang CC, Haddad J Jr.** Evidence of oxygen radical injury in experimental otitis media. *Laryngoscope* 1994; 104: 1389-92.
11. **Döner F, Tahan V, Delibaş N, Doğru H, Kılıçkaya M.** Baş-boyun tümörlerinde malondialdehit düzeyleri. *Türk Hematoloji Onkoloji Dergisi* 1997; 7: 85-8.
12. **Sun Y, Oberley LW, Li Y.** A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem* 1988; 34: 497-500.
13. **Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K.** Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* 1979; 95: 351-8.
14. **Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ.** Protein measurement with the folin phenol reagent. *J Biol Chem* 1951; 193: 265-75.
15. **Buege JA, Aust SD.** Microsomal lipid peroxidation. *Methods Enzymol* 1978; 52: 302-10.
16. **Van Kampen EJ, Zijlstra WG.** Determination of hemoglobin and its derivatives. *Adv Clin Chem* 1965; 8: 141-87.

17. **Murray N, Fitzpatrick P, Guarisco JL.** Powered partial adenoidec-tomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128: 792-6.
18. **Okur E, Aral M, Yıldırım İ, Kılıç MA, Çiragil P.** Bacteremia during adenoidectomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2002; 66: 149-53.
19. **İnal ME, Kanbak G, Sunal E.** Antioxidant enzyme activities and malondialdehyde levels related to aging. *Clin Chim Acta* 2001; 305: 75-80.
20. **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.
21. **Shukla GK, Garg A, Bhatia N, et al.** Significance of free radicals in chronic tonsillitis. *Boll Chim Farm* 2000; 139: 103-5.
22. **Takoudes TG, Haddad J Jr.** Lipid peroxides in middle ear fluid af-ter acute otitis media in guinea pigs. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1999; 108: 564-8.

İletişim Adresi: Dr. İrfan Kaygusuz
Fırat Üniversitesi, Fırat Tıp Merkezi
Kulak Burun Boğaz Kliniği
23200 ELAZIĞ
Tel: (0424) 233 35 55
Faks: (0424) 238 80 96
e-posta: kaygusuz_67@yahoo.com