

Nazal polipli hastalarda serum matriks metalloproteinaz-9 seviyelerinin hastalığın etiopatogenezindeki rolü

The role of serum matrix metalloproteinase-9 levels in the etiopathogenesis of nasal polyps

Mustafa Acar, Özer Erdem Gür, Mustafa Kaymakçı, Onur Çiftçi, Güler Buğdaycı, Cafer Özdem

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği, Ankara

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı, nazal polipte serum matriks metalloproteinaz-9 düzeyini normal hastalarla karşılaştırmak suretiyle, nazal polip oluşumunda matriks metalloproteinaz-9'un rolünü ortaya koymaktır. İkincil amacımız ise, hastaların lökosit değerleri, yaşları, cinsiyeti ve astım varlığı ile matriks metalloproteinaz 9 arasında herhangi bir ilişki olup olmadığını göstermektir.

Yöntem: Hastaların serum örnekleri alınıp -70 °C sıcaklıkta saklandı. Plazmada matriks metalloproteinaz-9 seviyesini saptamak için Quantikine kit (R&D System Inc, Minneapolis, MN, ABD) mikro-elisa (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemi kullanıldı. Hastaların serum örneklerinde nazal polipli grupla kontrol grubu arasında serumdaki matriks metalloproteinaz-9 değerleri karşılaştırıldı. Yaş, cinsiyet, lökosit sayısı ve astım varlığının matriks metalloproteinaz-9 ile ilişkisi incelendi.

Bulgular: Nazal polipli hastalarda serum matriks metalloproteinaz-9 değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. Lökosit sayıları karşılaştırıldığında nazal polipli grupta daha yüksek değerler mevcut iken istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Hastaların matriks metalloproteinaz-9 değerlerinin yaşla ve cinsiyetle herhangi bir ilişkisi bulunamadı. Astım birlikteliği ile matriks metalloproteinaz-9 değerleri arasında herhangi bir korelasyon bulunamadı.

Sonuç: Nazal polipli hastalarda matriks metalloproteinaz-9 değerinin anlamlı derecede yüksek bulunması, bu proteinin hastalığın etiopatogenezinde rolü olduğu yönündeki düşüncemizi desteklemektedir.

Anahtar sözcükler: Nazal polip, matriks metalloproteinaz-9, etiopatogenez.

Abstract

Objective: The aim of this study is to reveal the role of matrix metalloproteinase-9 in the pathogenesis of nasal polyps by comparing its levels in normal healthy subjects, and patients with nasal polyps. Our second aim is to demonstrate the correlation (if any) between white blood cell counts, age, gender of the patients presence of asthma, and MMP-9 levels.

Methods: Serum samples of patients were obtained and kept at -70 °C. Quantikine kit (R&D System Inc, Minneapolis, MN, USA) micro-ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) method was used to estimate plasma matrix metalloproteinase-9 levels. Serum matrix metalloproteinase-9 values of the control, and the patient groups were compared. The correlation between age, gender of the study subjects, white blood cell counts and the presence of asthma was investigated.

Results: Serum matrix metalloproteinase-9 values were significantly higher in patients with nasal polyps relative to the control group. White blood cell counts in the group with nasal polyps were higher without any statistically significant difference between the groups. Any correlation between matrix metalloproteinase-9 values, age, and gender was not found. In addition, any correlation was not detected between concomitant asthmatic disease and matrix metalloproteinase-9 values.

Conclusion: Significantly, higher matrix metalloproteinase-9 values in patients with nasal polyps support our opinion suggesting the role of this protein in the etiopathogenesis of this disease.

Key words: Nasal polyp, matrix metalloproteinase-9, etiopathogenesis.

Nazal polipozis nazal mukozanın kronik enflamatuvar bir hastalıdır. Başta eozinofil olmak üzere enflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu, bazal membranın kalınlaşması, ekstrasellüler matriks toplanması ve fibrozisi içeren doku-

nun yeniden yapılanması ile karakterizedir. Nazal polip etiyojisi kesin olarak bilinmemektedir. Etiyoloji ile ilgili çalışmalarda birçok teori öne sürülmüş, enfeksiyon, mukozal temas, alerji, genetik gibi faktörlerin etiyojideki rolü

İletişim / Correspondence: Uzm. Dr. Mustafa Acar, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği, Ankara.
e-posta: drmustafaacar@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: Şubat / February 2, 2012; **Kabul tarihi / Accepted:** Nisan / April 16, 2012;
Online yayın tarihi / Published online: Kasım / November 1, 2012

Çevrimiçi erişim / Online available at:
www.jmedupdates.org
doi:10.2399/jmu.2012002002
Karekod / QR code:



araştırılmış ama kesin bir sonuca varılamamıştır.^[1] Ancak etiopatogeneizde uyarıcı sebep ne olursa olsun sonuçta ortak yolun ödem ve enflamasyon olduğu bilinmektedir.

Nazal poliplerle beraber görülebilen bazı hastalıklar vardır (astım, aspirin intoleransı, vb). Bu hastalıklarla ilgili çalışmalar sonucunda nazal polip etiopatogeneziyle ortak noktalar bulunmuştur.^[2] Bu ortak noktalardan biri de matriks metalloproteinaz (MMP) molekülleri olarak göze çarpmaktadır. MMP ve nazal polip ilişkisini araştıran çok sayıda çalışma mevcuttur.^[3] Bu çalışmalarda genelde MMP doku düzeyleri incelenmiş, serum değerlerine yönelik yerli çalışma yapılmamıştır.

Matriks metalloproteinaz-9'un (MMP-9), enflamatuvar cevap ve remodelling sağladığı düşünülmektedir.^[4] Yapısal proteinlerin salınımı, antiproteazların sitokin regülasyonu ve matriks bağlı büyüme faktörün hücre içinde fonksiyonunu düzenler. Sağlıklı dokularda düşük değerlerde iken, ileri derece akciğer hastalıkları, astma, kanser, KOAH'ta doku ekspresyonunun arttığı ve plazma düzeylerinin de yükseldiği gösterilmiştir.^[5] Nazal polipte de doku ekspresyonunun arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur.^[6]

Bu çalışmanın amacı, nazal polipte MMP-9'un serumdaki düzeyini normal hastalarla karşılaştırmak suretiyle, nazal polip oluşumunda MMP-9'un rolünü ortaya koymaktır. İkincil amacımız ise, hastaların lökosit değerleri, yaşları, cinsiyeti ve astım varlığı ile MMP-9 arasında herhangi bir ilişki olup olmadığını göstermektir.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamıza Ocak 2006 ile Nisan 2006 tarihleri arasında hastanemiz kulak burun boğaz hastalıkları kliniğine nazal polip tanısı ile yatan ve ilk kez cerrahi tedavi uygulanan 17 hasta dahil edildi. Kontrol grubunu ise alt konka hipertrofisi tanısı ile alt konka parsiyel rezeksiyonu yapılan 20 hasta oluşturmakta idi. Nazal polipli hastalar daha önce medikal tedavi alıp bu tedaviden fayda görmeyen ve cerrahi endikasyon koyulan hastalardı. Hastalık nedeniyle nazal steroid kullanan hastaların tedavisi ameliyattan bir ay önce kesildi. Ameliyat öncesi değerlendirmede astım hastalığı olanlar belirlendi ve ameliyata kadar en az 5 gün olacak şekilde tedavileri başlandı.

Hastaların detaylı öz ve soygeçmişlerini takiben kulak burun boğaz hastalıkları muayeneleri yapıldı. Hastaların hemogram ve hemostaz panelleri çalışıldı. Hemogram panelinde lökosit sayıları ayrıntılı olarak incelendi. Hepatit ve HIV markırlarına bakıldı. Nazal polip tanısı ile yatan hastaların hepsine paranazal sinüs bilgisayarlı tomografi (BT) çekildi.

Hastalardan operasyon öncesinde 10 cc venöz kan EDTA'lı tüpe alınıp -70 °C sıcaklıkta saklandı. Plazmada

MMP-9 seviyesini saptamak için Quantikine kit (R&D Sistem Inc, Minneapolis, MN, USA), mikro-elisa (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemi kullanıldı. Testin prensibi kantitatif sandviç enzim immunoassay tekniğiydi. Spesifik antikorla kaplı mikropoplaklara deney dilüenti eklendi. Daha sonra her bir kuyucuğa standart ve plazma örnekleri uygulandı, iki saat oda ısısında bekletildikten sonra 200 µl spesifik konjüğü eklendi. 200 µl substrat solüsyonu (eşit hacimde H₂O₂ ve tetrametil benzidin içeren) ile ışıktan koruyarak 30 dakika bekletildi. Bu reaksiyon 50 µl stop solüsyonu ile sonlandırıldı. 450 nm optik dansitede Tekan Sunrise Elisa Okuyucu'da saptandı. Her bir numune çift çalışıldı ve standart eğriye göre hesaplandı. Minimum konsantrasyon 0.156 ng/ml'nin altında saptanmıştır.

İstatistiksel Değerlendirme

Elde edilen bulguların istatistiksel analizinde, SPSS 11.5 paket programı kullanıldı. Değişkenler normal dağılıma uymadığından değerler median olarak verildi. İstatistiksel analiz için Mann-Whitney U testi, kullanıldı. Korelasyon analizi için Pearson testi, kategorik karşılaştırma için Ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için p değerinin 0.05'in altında olması şartı arandı.

Bulgular

Bu çalışmaya kliniğimizde nazal polip tanısı alarak endoskopik sinüs cerrahisi yapılan 17 hasta (çalışma grubu) ile burun tıkanıklığı ile gelen ve konka hipertrofisi tanısı alan ve parsiyel alt konka cerrahisi yapılan 20 hasta (kontrol grubu) dâhil edildi. Hastaların ortalama yaşı 35.2±7.2 (21-51) iken 13 tanesi erkek 24 tanesi kadındı. Nazal polipli hastaların yaş ortalaması 36.2, kontrol grubunun yaş ortalaması ise 34.3 olarak bulundu. Nazal polipli 17 hastanın 6'sı (%35) erkek, 11'i (%65) kadın; kontrol grubundaki 20 hastanın 8'i (%40) erkek, 12'si (%60) kadındı.

Kadınların MMP-9 değerleri ortalaması 126 ng/ml erkeklerin MMP-9 değerleri ortalaması 121.5 ng/ml olarak bulundu. Kadınlarla erkeklerin MMP-9 değerleri arasında kadınlar lehine daha yüksek değerler bulunmasına karşın iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p=0.766). Hastaların yaşları ile MMP-9 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan negatif korelasyon mevcuttu (r=-0.171, p=0.311). Nazal polipli hastaların lökosit değerleri ile kontrol grubu hastalarının lökosit değerleri karşılaştırıldığında nazal polipli hastaların lökosit sayıları kontrol grubuna göre daha yüksekti. Nazal polipli hastaların lökosit sayıları ortalaması 7700/ml, kontrol grubu hastalarının lökosit sayıları ortalamaları 6600/ml olarak bulundu. İki grup karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.152).

Hastaların operasyon öncesi alınan kan örneklerindeki MMP-9 değerlerine bakıldı ve nazal polipli grup ile kontrol grubu karşılaştırıldı. Nazal polipli hastaların ortalama MMP-9 değeri 138 ng/ml bulunurken kontrol grubu hastalarının ortalama MMP-9 değeri 119.5 ng/ml olarak bulundu. Nazal polipli hastaların MMP-9 değerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü ($p=0.044$).

Hastalardaki yüksek MMP-9 değerlerinin lökosit sayısının artışı ile ilişkili olup olmadığı araştırıldı. Lökosit sayıları yüksek olan hastalarda MMP-9 değerleri genel olarak daha yüksek olmasına rağmen iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan zayıf pozitif korelasyon mevcuttu ($r=0.007$, $p=0.969$). Bu sonuçta lökosit sayılarının düzensiz dağılım göstermemesi ve hasta sayılarının az olmasının etkili olabileceği unutulmamalıdır.

Nazal polipli ve astımlı hastaların MMP-9 değerleri ile nazal polipli ancak astımı olmayan hastaların MMP-9 değerleri karşılaştırıldı. Nazal polipli hastaların MMP-9 değerlerinde astımla birlikteliğin anlamlı bir etkisi olup olmadığı araştırıldı. Nazal polipli hastalarda astımla birlikteliği olan 6 hastanın ortalama MMP-9 değeri 182 ng/dl iken astımla birlikteliği olmayan 11 hastanın ortalama MMP-9 değeri 170 ng/dl olarak bulundu. Astımlı ve astımı olmayan hastalar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.960$).

Kontrol grubundaki astımlı ve astımsız hastaların MMP-9 değerleri karşılaştırıldığında astımı olan 2 hastanın ortalama MMP-9 değeri 119.5 ng/ml iken astımı olmayan 18 hastanın ortalama MMP-9 değeri 123.5 ng/ml olarak bulundu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.9$).

Çalışmaya katılan tüm hastalar ele alındığında astım tanımlı hastaların MMP-9 değerleri ile astımsız hastaların MMP-9 değerleri karşılaştırıldı. Astımı olan hastaların MMP-9 median değeri 129.5 ng/ml, astımı olmayan hastaların MMP-9 median değeri ise 121 ng/ml olarak hesaplandı, iki grup arasında belirgin bir fark görülmesine rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (astım yok=121 ng/ml, astım var=129.5 ng/ml) ($p=0.825$).

Nazal polipli hastaların ve kontrol grubu hastalarının astımla birlikteliğine bakıldığında nazal polipli 17 hastanın 6'sında astımla birliktelik varken kontrol grubunda 20 hastanın 2'sinde astımla birliktelik görülmektedir. Nazal polipli hastalarda astımla birliktelik daha fazla görülmesine rağmen kontrol grubuyla karşılaştırılınca istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p=0.109$).

Tartışma

Fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi, kronik sinüzit ve nazal polipler için başarısız medikal tedavinin ardından en yaygın olarak kullanılan tedavi prosedürüdür. Cerrahi sonrası iyileşmenin kalitesi, fonksiyonel sonuçlarımızı etkiler. Solunum yolu mukozasının iyileşme defektleri, sık sık enfeksiyon gelişimine veya tıkaçıcı skar oluşumuna öncülük eder ki bu da revizyon cerrahi girişimini gerekli hale getirir. Ameliyat edilen hastaların yaklaşık %18'indeki zayıf iyileşme; süper enfeksiyonla ve fibrozis oluşumuyla ilişkilidir ve bu komplikasyonları olanlar potansiyel olarak ameliyat revizyonuna ihtiyaç duyarlar.^[7]

Yara iyileşmesi son derece organize bir süreçtir, kapsamında koagülasyon sistemi, enflamasyon, hücre proliferasyonu, matriks birikimi ve çok çeşitli sitokinler ile büyüme faktörlerinin yönlendirdiği yeniden yapılanma yer alır. Bu organizasyon fonksiyonel olarak normal yeni bir mukoza elde etmek içindir. Fibrozis MMP'ler ve MMP'lerin doku inhibitörleri (TIMP) arasındaki dengeye bağlı olan dinamik bir işlemdir. Metalloproteinazlar ekstraselüler matriksi azaltan bir endopeptidaz ailesidir. Ekstraselüler matriks (ECM) doku entegresinde zorunlu bir rol oynar ve MMP'ler ECM yıkım ve onarımına dahil olan en önemli proteolitik enzimlerdir.^[8] Metalloproteinazlar çok önemli ortak özellikleri paylaşan enzimlerdir ve ana karakteristik özellikleri katalitik fonksiyonları için aktif Zn+2 ihtiyaç duymalarıdır. Metalloproteinazlar respiratuar mukozanın yeniden şekillenmesinde aktif olarak gösterilmişlerdir. Jelatinaz B adı verilen bir metalloproteinaz olan MMP-9 aktif olarak eozinofiller, monositler, makrofajlar ve epitel kökenli hücrelerden salgınır, nötrofillerde depo edilir. Watelet ve ark., yaptıkları bir çalışmada, ECM'deki MMP-9 ekspresyonu iyileşme kalitesi ile ilişkilendirilmiş ve iyileşmesi kötü olan hastalarda, ECM'deki MMP-9 ekspresyonu, iyileşmesi iyi olan gruba göre anlamlı bir şekilde daha yüksek olarak tespit etmişlerdir.^[9] Ayrıca, MMP-9 konsantrasyonlarının sadece cerrahi sonrası iyileşmeyi izlemeye yardımcı olmakla kalmayıp, cerrahi sonrası iyileşme gelişimini anlamlı ve bağımsız bir şekilde tahmin etmede yardımcı olduğunu tespit etmişler ve MMP-9 ekspresyonunun yara iyileşmesi sırasında yükseldiğini ve nazal sıvıdaki MMP-9 konsantrasyonu ile paralellik gösterdiğini belirtmişlerdir.

Bhandari ve ark., yaptıkları bir çalışmada nazal poliplerle normal dokular karşılaştırıldığında MMP-2 nazal poliplilerde daha yüksek bulunurken MMP-9 için iki grup arasında fark saptanmamıştır.^[10] Watelet ve ark., yaptıkları bir başka çalışmada nazal polipli hastalar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında MMP-9 boyanmasının belirgin olarak epitelde artmış olduğunu ve MMP-9 konsantrasyonlarının

gruplar arasında hiç fark olmamak şartı ile kontrollerle karşılaştırıldığında hem nazal polipte hem de kronik sinüzitte MMP-9 değerlerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir.^[11] Nazal polipli ve kronik sinüzitli 36 hasta ile yapılan bu çalışmada, nazal polipli hastalara göre kronik sinüzitli hastalarda MMP-9 miktarı daha fazla bulunmuş, ayrıca MMP-9 önceden sinus ameliyatı geçirmiş hastalarda belirgin olarak çok daha yüksek miktarlarda tespit edilmiştir.^[11]

Vignola ve ark., yaptıkları bir çalışmada, astım ve kronik bronşiti olan hastalar kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve kontrol grubuna göre, astımlı hastaların balgamındaki ve kronik bronşitli hastaların balgamındaki MMP-9 konsantrasyonu belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur.^[12] Kumagai ve ark., fareler üzerinde yaptıkları bir çalışmada MMP-9 ve MMP-2 nin inhibisyonunun havayolu aşırı cevabını ve enflamasyonu önlediği gösterilmiştir.^[13] Nazal poliplilerde yapılan çalışmalarda doku örneklerinde bulunan artmış MMP-9 konsantrasyonları kronik sinüzitte artmış sayıdaki pozitif boyanmış enflamatuar hücreler ile ve nazal poliplerdeki artan sayıdaki enflamatuar hücreler, kan damarları ve epitel ile açıklanabilir. Çalışmamızda hastaların MMP-9 değerleri ile lökosit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır.

Lemjabbar ve ark., astımlı hastalarla yaptıkları çalışmada MMP-9 aktivitesinin bronkoalveolar lavajdaki nötrofil sayısı ile ve havayolu tıkanması ile bağlantılı olduğu göstermişlerdir.^[14] Allerjik hastalarda MMP-9 belirgin bir şekilde bronkoalveolar lavajda yükselir. MMP9 immun reaktivitesi öncelikle nötrofiller ile bağlantılıdır ve bronkoalveolar lavaj sıvısındaki MMP-9 konsantrasyonları havayolu nötrofilleri ile korelasyon gösterir.^[15] Nazal polipli 24 hasta ile yapılan bir çalışmanın sonucunda nazal polip endotel hücrelerinde belirgin bir şekilde artan MMP-9 ekspresyonu gösterilmiştir. MMP-9'un farklı tümör dokularındaki endotel hücrelerinde ve aynı zamanda angiogenesis için gerekli olduğuna inanılan tüm damar sisteminde bulunduğu düşünülmektedir.^[16] Lee ve ark., yaptıkları çalışmalarında nazal poliplerde MMP'lerin dominant formu olarak MMP-2'yi tespit etmişlerdir.^[17] Çalışmamız sonucunda 17 nazal polipli hasta ile 20 kontrol grubu hasta arasında serum MMP-9 değerleri karşılaştırılmış ve nazal polipli grubun serum MMP-9 değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Polip formasyonunun kesin mekanizması tam olarak bilinmese de MMP artışının polip oluşumunda önemli bir rol oynayabileceği düşünülmektedir.^[14] Watelet ve ark., nazal sekresyonlardaki MMP-9 konsantrasyonlarının yaş ile bağlantılı olduğunu göstermişlerdir. Daha yaşlı hastalar daha fazla MMP-9 üretir. Çalışmamızda ise yaş ile MMP-9 değerleri arasında herhangi bir korelasyon bulunamamıştır.

Sonuçlar

Bu sonuçlar doğrultusunda nazal polipli hastalarda MMP-9 değerlerinin yüksek bulunması MMP-9 un nazal polip etiolojisinde etkin role sahip olduğu yönündeki düşüncemizi desteklemektedir. Enflamatuar hücreler nazal polipli hastalarda daha yüksek olmasına rağmen çalışmamızda MMP-9 ile enflamatuar hücre yüksekliği arasında bir korelasyon bulunamamıştır.

Çıkar Çakışması / Conflict of Interest: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

1. Van Cauwenberge P, Van Zele T, Bachert C. Chronic rhinosinusitis and nasal polyposis: the etiopathogenesis revealed? *Verh K Acad Geneesk Belg* 2008;70:305-22.
2. Pastorello EA, Incorvaia C, Riario-Sforza GG, Codecasa L, Menghisi V, Bianchi C. Importance of allergic etiology in nasal polyposis. *Allergy Proc* 1994;15:151-5.
3. Mudd PA, Katial RK, Alam R, Hohensee S, Ramakrishnan V, Kingdom TT. Variations in expression of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in nasal mucosa of aspirin-sensitive versus aspirin-tolerant patients with nasal polyposis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;107:353-9.
4. Wang LF, Chien CY, Tai CF, Kuo WR, Hsi E, Juo SH. Matrix metalloproteinase-9 gene polymorphisms in nasal polyposis. *BMC Med Genet* 2010; 11:85.
5. Erbek SS, Yurtcu E, Erbek S, Sahin FI. Matrix metalloproteinase-9 promoter gene polymorphism (-1562C>T) in nasal polyposis. *Am J Rhinol Allergy* 2009;23:568-70.
6. Wang LF, Chien CY, Chiang FY, Chai CY, Tai CF. Corelationship between matrix metalloproteinase 2 and 9 expression and severity of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Am J Rhinol Allergy* 2012;26(1):e1-4.
7. Kennedy DW. Prognostic factors, outcomes and staging in ethmoid sinus surgery. *Laryngoscope* 1992;102(12 Pt 2 Suppl 57):1-18.
8. Krane SM. Clinical importance of metalloproteinases and their inhibitors. *Ann N Y Acad Sci* 1994;732:1-10.
9. Watelet JB, Demetter P, Claeys C, Van Cauwenberge P, Cuvelier C, Bachert C. Neutrophil-derived metalloproteinase-9 predicts healing quality after sinus surgery. *Laryngoscope* 2005;115:56-61.
10. Bhandari A, Takeuchi K, Suzuki S, et al. Increased expression of matrix metalloproteinase-2 in nasal polyps. *Acta Otolaryngol* 2004; 124:1165-70.
11. Watelet JB, Claeys C, Van Cauwenberge P, et al. Predictive and monitoring value of matrix metalloproteinase-9 for healing quality after sinus surgery. *Wound Repair Regen* 2004;12:412-8.
12. Vignola AM, Riccobono L, Mirabella A, et al. Sputum metalloproteinase-9/tissue inhibitor of metalloproteinase-1 ratio correlates with airflow obstruction in asthma and chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1945-50.

13. Kumagai K, Ohno I, Okada S, et al. Inhibition of matrix metalloproteinases prevents allergen-induced airway inflammation in a murine model of asthma. *J Immunol* 1999;162:4212-9.
14. Lemjabbar H, Gosset P, Lamblin C, et al. Contribution of 92 kDa gelatinase/type IV collagenase in bronchial inflammation during status asthmaticus. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159(4 Pt 1):1298-307.
15. Selman M, Ruiz V, Cabrera S, et al. TIMP-1, -2, -3, and -4 in idiopathic pulmonary fibrosis. A prevailing nondegradative lung microenvironment? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000; 279:L562-74.
16. Lechapt-Zalcman E, Coste A, d'Ortho MP, et al. Increased expression of matrix metalloproteinase-9 in nasal polyps. *J Pathol* 2001;193:233-41.
17. Lee YM, Kim SS, Kim HA, et al. Eosinophil inflammation of nasal polyp tissue: relationships with matrix metalloproteinases, tissue inhibitor of metalloproteinase-1, and transforming growth factor-beta1. *J Korean Med Sci* 2003;18:97-102.

Bu açık erişim makalenin, ticari kullanım amacı ve içerik değişikliği dışında kalan çoğaltma, dağıtma vb. tüm kullanım hakları, bilinen standartlarda kaynak olarak gösterilmesi koşuluyla Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0 Unported (CC BY-NC-ND3.0) Lisansı aracılığıyla (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>) bedelsiz kullanıma sunulmuştur.

Makalenin atıf künyesi: Acar M, Gür ÖE, Kaymakçı M, Çiftçi O, Buğdaycı G, Özdem C. Nazal polipli hastalarda serum matriks metalloproteinaz-9 seviyelerinin hastalığın etiopatogenezindeki rolü. *J Med Updates* 2012;2(2):53-57.