



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
ZEYNEP KAMİL KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI  
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**ÇOCUKLARDA ADENOTONSİLLER HİPERTROFİ İLE  
LEPTİN, GHRELİN VE IGF-1 ARASINDAKİ  
İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ**

**Dr. Nurşen Keskin**

**İSTANBUL-2019**



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
ZEYNEP KAMİL KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI  
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**ÇOCUKLARDA ADENOTONSİLLER HİPERTROFİ İLE  
LEPTİN, GHRELİN VE IGF-1 ARASINDAKİ  
İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ**

**Dr. Nurşen Keskin**

**Tez Danışmanı:Uzm. Dr. Feyza Mediha Yıldız  
(UZMANLIK TEZİ)**

**İSTANBUL-2019**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince; katkı ve desteklerinden dolayı değerli başhekimimiz Sayın Doç. Dr. Semra Kayataş Eser'e,

Asistanlık eğitimim boyunca, klinik deneyimlerinden çok şey öğrendiğim, hoşgörüsü ve desteğini hep yanımda hissettiğim değerli hocam, klinik şefimiz ve eğitim sorumlumuz Sayın Prof. Dr. Abdülkadir Bozaykut'a,

Çalışmanın planlanmasında ve yürütülmesinde her aşamasında klinik bilgi ve deneyimleriyle çalışmayı yönlendiren, bilimsel ve manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen hocam ve aynı zamanda tez danışmanım Sayın Uzm. Dr. Feyza Mediha Yıldız'a,

Bilgi ve deneyimlerinden çok şey öğrendiğim değerli hocalarım; Sayın Prof. Dr. Güner Karatekin, Sayın Prof. Dr. H. Fahri Ovalı, Sayın Doç. Dr. Rabia Gönül Sezer, Sayın Doç. Dr. Mahmut Doğru, Sayın Doç. Dr. Sevilay Topçuoğlu, Sayın Doç. Dr. Nilgün Karadağ, Sayın Doç. Dr. Tülin Gökmen Yıldırım, Sayın Doç. Dr. Nilüfer Eldeş Hacıfazlıoğlu ve Sayın Doç. Dr. Hacer Aktürk'e, Sayın Doç. Dr. Hatice Öztürkmen Akay'a, Sayın Uzm. Dr. Aykut Nevzat Bayrak'a,

Zorlu uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli uzmanlarıma ve asistan arkadaşlarıma,

Ayrıca bana her konuda destek olan ve hiçbir zaman yardımını esirgemeyen biricik eşim Serhan'a, sevgili oğlum Kerem'e, doğduğum günden beri yetişmemde, eğitim ve öğretimimde hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan anneme ve babama teşekkür ederim.

Dr.Nurşen KESKİN

# İÇİNDEKİLER

## Sayfa No

TEŞEKKÜR .....	2
İÇİNDEKİLER .....	3
KISALTMALAR .....	4
TABLO LİSTESİ .....	5
ŞEKİL VE RESİM LİSTESİ .....	6
ÖZET .....	7
ABSTRACT .....	9
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	11
2. GENEL BİLGİLER .....	13
2.1. TONSİLLERİN GELİŞİMİ .....	13
2.1.1. FARENGEAL, LİNGUAL VE TUBAL TONSİLLERİN EMBRYOLOJİK GELİŞİMİ.....	13
2.1.2. PALATİN TONSİLLERİN EMBRYOLOJİK GELİŞİMİ.....	14
2.2. TONSİLLERİN HİSTOLOJİK YAPISI .....	14
2.2.1. FARENGEAL TONSİLLERİN HİSTOLOJİK YAPISI.....	14
2.2.2. PALATİN TONSİLLERİN HİSTOLOJİK YAPISI.....	15
2.3. TONSİLLERİN ANATOMİSİ .....	16
2.3.1. FARENGEAL TONSİL (ADENOİD) ANATOMİSİ.....	16
2.3.2. TONSİLLA PALATİNA ANATOMİSİ.....	17
2.4. ÇOCUKLARDA ADENOTONSİLLER HİPERTROFİ .....	17
2.4.1. Kronik Obstrüktif Tonsiller Hipertrofi.....	19
2.5. BÜYÜME VE GELİŞME .....	22
2.6. GHRELİN .....	26
2.7. İNSÜLİNE BENZER BÜYÜME FAKTÖRLERİ (IGF) .....	30
2.8. LEPTİN .....	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	34
4. BULGULAR .....	37
5. TARTIŞMA .....	43
6. SONUÇ .....	49
7. KAYNAKLAR .....	51

## KISALTMALAR

**ATH:** Adenotonsiller Hipertrofi

**REM:** Hızlı Göz Hareketleri

**OUA:** Obstrüktif Uyku Apnesi

**SUA:** Santral Uyku Apnesi

**IGF:** İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü

**VKI:**Vücut Kitle İndeksi

**GH:**Büyüme Hormonu

**Ob:**Obezite

**IGFBP:** IGF bağlayıcı proteinler

**ALS:** Asit Labil Sabünit

**HRP:** Avidin- Horseradish Peroxidase

**OD:** Optik dansite

**Nm:** Nanometre

**Ng:** Nanogram

**ml:** Mililitre

**DDA:** Düşük doğum ağırlık

**YDA:** Yüksek doğum ağırlık

**BMI:** Body Mass Index

**Fmol:** Femtomole

## TABLO LİSTESİ

**Tablo 1:** Ghrelin'in etkileri

**Tablo 2:** Ghrelin'in normal düzeyleri

**Tablo 3:** Olguların genel özelliklerinin değerlendirilmesi

**Tablo 4:** Hasta ve kontrol bireylerinin sayısal özelliklerine ait tanımlayıcı değerler

**Tablo 5:** Kontrol grubunda ölçülen özellikler arasındaki korelasyonlar

**Tablo 6:** Adenotonsiller Hipertrofi grubunda ölçülen özellikler arasındaki korelasyonlar



## ŞEKİL VE RESİM LİSTESİ

**Şekil 1:** Waldeyer'in lenfatik halkasının lokalizasyonu

**Şekil 2:** Tonsil ve adenoidin fizyolojik hiperplazisi

**Şekil 3:** Palatin tonsil muayenesi

**Şekil 4:** Ghrelin salınımı ve etki mekanizması



## ÖZET

**Amaç:** Adenotonsiller hipertrofiye sahip olan çocuklarda büyüme gelişme geriliği sık görülen bir durumdur. Leptin, ghrelin ve IGF-1 çocuklarda büyüme ve gelişmede rol alan önemli faktörlerdir. Bundan dolayı, “Adenotonsiller hipertrofiye sahip olan çocuklarda normal çocuklara göre büyüme gelişmeyle ilişkili olan leptin, ghrelin ve IGF-1 düzeylerinin arasındaki ilişki nasıl?” sorusu akla gelmektedir. Bu çalışmada;adenotonsiller hipertrofi varlığı ve hipertrofinin düzeyi ile çocuklarda büyüme ile ilişkili peptidler olan ghrelin ve leptin düzeyleri ve büyümeyle direkt etkisi olan IGF-1’in serum düzeyi arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** İstanbul Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğine 15/09/2018- 15/12/2018 tarihleri arasında başvuran, 6-12 yaş aralığında olan, adenotonsiller hipertrofisi olan 42 çocuk ve adenotonsiller hipertrofisi olmayan 40 çocuk olmak üzere toplam 82 çocuk çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalardan araştırılması planlanan leptin, ghrelin ve IGF-1 düzeylerinin bakılması amacıyla 1(bir) adet boş tüpe periferik kan örneği alındıktan sonra -40 derecedeki dolapta ELİSA testi yapılan kadar muhafaza edildi. Sonrasında örnekler ELİSA testinin yapılacağı, kitlerin temin edildiği firmaya ulaştırıldı ve örnekler çalışıldı.

**Bulgular:** Çalışmamız 15.09.18- 15.12.18 tarihleri arasında yaşları 6 ile 12 arasında değişmekte olan, 31’i (%37.8) kız ve 51’i (%62.2) erkek olmak üzere Adenotonsiller Hipertrofi/ATH grubu ve Kontrol/K grubu olacak şekilde toplamda 2 grupta ve toplam 82 çocuk ile yapıldı. Olguların yaş ortalaması  $8.52 \pm 2.21$ ’idi. Leptin düzeyi açısından 2 grup arasında yapılan istatistiksel analizler sonucunda leptin düzeyi kontrol grubunda adenotonsiller hipertrofi grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ( $p=0.049$ ).

Ghrelin ve IGF-1 düzeyleri açısından 2 grup arasında yapılan istatistiksel analizler sonucunda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı ( $p>0.05$ ), ancak; IGF-1 düzeyinin kontrol grubunda adenotonsiller hipertrofi grubuna göre daha yüksek olduğu bulundu (Kontrol grubunda: 19.2 ng/ml, ATH grubunda: 16.6 ng/ml). Ghrelin düzeyi ise ATH grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek tespit edildi (ATH grubunda: 1181 ng/ml, Kontrol grubunda: 1059 ng/ml). Kontrol grubunda, ATH grubuna göre; Vücut Kitle İndeksi (VKI) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ( $p<0.05$ ).

**Sonuç:** Leptin ve VKI düzeyi kontrol grubunda adenotonsiller hipertrofi grubuna istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ancak; ghrelin ve IGF-1 düzeyleri açısından 2 grup arasında yapılan istatistiksel analizler sonucunda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı. Literatürde daha önce adenotonsillektomi öncesi ve sonrası ghrelin ve IGF-1 düzeylerinin incelendiği çok sayıda çalışma bulunmakla birlikte adenotonsiller hipertrofisi olan ve olmayan gruplarda leptin, ghrelin ve IGF-1 düzeyinin incelendiği çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu açıdan çalışmamızın literatüre katkı sağlayabilecek bir çalışma özelliği taşıdığını düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Adenotonsiller hipertrofi, Leptin, Ghrelin, IGF-1

## ABSTRACT

**PURPOSE:** Growth retardation is a common condition in children with adenotonsillar hypertrophy. Leptin, ghrelin and IGF-1 are important factors in growth and development for children. Therefore, the question of “How is the relationship between leptin, ghrelin and IGF-1 levels associated with growth development compared to normal children in children with adenotonsillar hypertrophy?” comes to mind. The aim of this study was to investigate the relationship between the presence of adenotonsillar hypertrophy and the level of hypertrophy and the serum ghrelin/leptin levels in children and the serum levels of IGF-1, which has a direct effect on growth.

**MATERIALS AND METHODS:** The study included 42 children with adenotonsillar hypertrophy and 40 children without adenotonsillar hypertrophy who applied to İstanbul Zeynep Kamil Women and Children Diseases Training and Research Hospital Pediatric Clinic in between 15/09/2018 and 15/12/2018. A total of 82 children were included in the study. In order to examine leptin, ghrelin and IGF-1 levels from the patients included in the study, peripheral blood samples were collected and then was maintained at the -40 degree cabinet until ELISA test. Afterwards, samples were delivered to the company where the kits to be used in the study and then leptin, ghrelin and IGF-1 levels were investigated.

**RESULTS:** Our research was conducted between 15.09.18 and 15.12.18 on 82 children composed of 51 males (62.2%) and 31 females (37.8%) with an age range of 6-12, who was separated into two groups which are 42 children with adenotonsillar hypertrophy in Adenotonsillar Hypertrophy / ATH group and 40 children without adenotonsillar hypertrophy in control group. The average age was  $8.52 \pm 2.21$ . Leptin levels were statistically significantly higher in the control group than the ATH group ( $p = 0.049$ ). Ghrelin and IGF-1 levels were not statistically significantly difference between two groups ( $p > 0.05$ ). But; IGF-1 levels were

higher in the control group compared to the adenotonsillar hypertrophy group (19.2 ng/ml in the control group and 16.6 ng/ml in the ATH group). Also; ghrelin levels were higher in the ATH group compared to the control hypertrophy group (1181 ng/ml in the ATH group, 1059 ng/ml in the control group). Body Mass Index (BMI) was significantly higher in the control group than in the ATH group ( $p < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** Leptin and BMI levels were significantly higher in the control group than in the adenotonsillar hypertrophy group. But; ghrelin and IGF-1 levels were not statistically significantly different between two groups. Although there are many studies in the literature that examined ghrelin and IGF-1 levels before and after adenotonsillectomy, there are a few studies in which leptin, ghrelin and IGF-1 levels are examined in the groups with and without adenotonsillar hypertrophy. In this respect, we believe that our study has a feature that can contribute to the literature.

**Keywords:** Adenotonsillar hypertrophy, Leptin, Ghrelin, IGF-1

# 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Tonsil ve adenoidler immün sistemin önemli elemanlarıdır. Tonsil ve adenoid içindeki immünolojik reaksiyonlar hipertrofi ve kronik enfeksiyonlara yol açabilir. Tonsillerde büyüme, parankimal hiperplazi ya da kriptlerde obstrüksiyon oluşturan fibrinoid dejenerasyon nedeniyle gelişebilir. Tonsiller hipertrofi, erken çocukluk döneminde başlayıp, puberteye kadar devam eder. Lokal ya da sistemik enfeksiyon ataklarını takiben de büyüme gösterebilirler. Adenoid hipertrofinde, nazal obstrüksiyon sonucu solunum güçlüğü, gece horlamaları, ağız solunumu ve burun kanatlarının solunuma katılmasında belirginlik görülmektedir (1,2). Lenfoid dokudaki bu değişimin nedeni tam olarak bilinmese de diyet, genetik, humoral değişiklikler etyolojide rol oynayabilir (3). Adenotonsiller hipertofinin direkt veya dolaylı yönden çocuğun büyüme ve gelişmesi üzerine olumsuz etkileri bulunmaktadır. Kronik tonsillit ve adenotonsiller hipertofinin büyüme ve gelişmeyi yavaşlattığı, operasyon sonrasında ise vücut kitle indeksinin (VKI) ve büyüme persentillerinin arttığı birçok çalışmada gösterilmiştir (4,5,6,7).

Ghreltin; ön hipofizden GH (Growth Hormon) salınımını güçlü bir şekilde stimüle eden peptid yapıda bir hormondur. Ghreltin'in; endokrin sistem, sinir sistemi ve immün sistemde sinyal modülasyonunda rol aldığı düşünülmektedir. Gıda alımında azalma ve anoreksia, ghreltin salınımını stimüle eden durumlar arasındadır (8,9).

Leptin hormon salınımı vücut kitesinin düzenlenmesinde rolü olan obezite (ob) geni tarafından kontrol edilir. Leptin hipotalamusu etkileyerek iştahın azalmasını sağlar ve enerji tüketimini artırır (10).

İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1 (IGF-1), yapısı insüline benzer ve büyüme hormonu ile birlikte hücreleri çoğaltan ve yenileyen bir hormondur. Büyüme Hormonu, hipofiz bezi tarafından üretilir, karaciğeri uyararak ve IGF-1 üreterek vücuttaki hücrelerin büyümesini

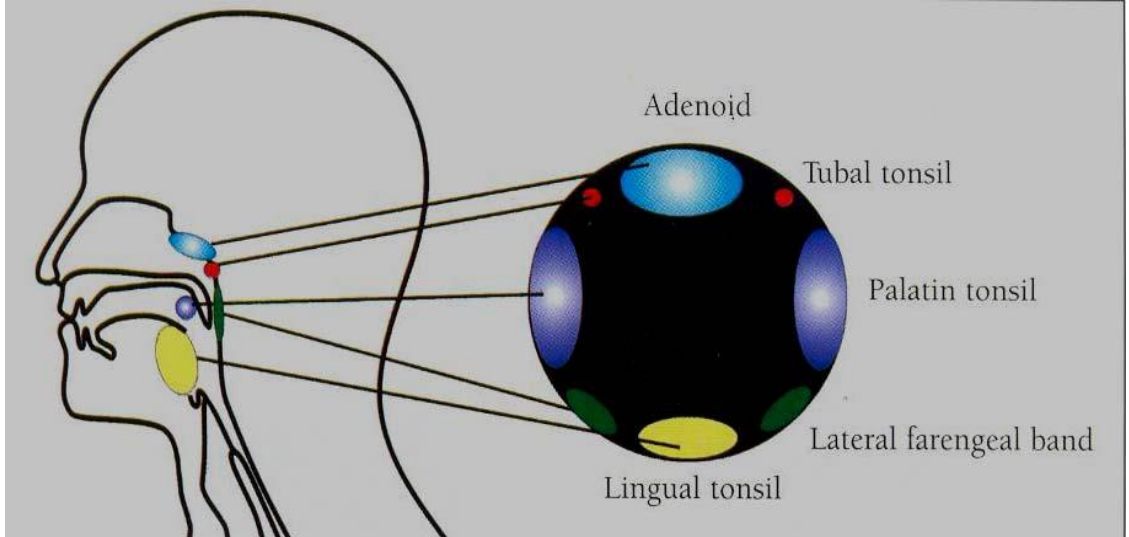
uyarır. IGF-1, insan vücudu gelişimi için çok önemlidir, çünkü çocukta gelişme döneminde yeterli miktarda IGF-1 salınımı yoksa kısa boy gelişebilir.

Bu çalışmada adenotonsiller hipertrofi varlığı ve hipertrofinin düzeyi ile çocuklarda büyüme ile ilişkili peptidler olan ghrelin ve leptin düzeyleri ve büyümeye direk etkisi olan IGF-1'in serum düzeyi arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.



## 2.GENEL BİLGİLER

Sadece tonsil terimi kullanıldığı zaman çoğunlukla ağız boşluğundan farenkse doğru uzanım gösteren pasajın her iki tarafında bulunan lenfoid doku topluluklarından bir tanesi ifade edilmektedir. Teknik olarak bu lenfoid doku topluluğu genellikle palatin tonsillerdir. Bunun yanında ağız boşluğunda, farenks girişi etrafında bir lenfoid doku halkası (Waldeyer halkası) oluşturan başka lenfoid doku toplulukları da bulunmaktadır. Bunlar nazofarenksin üst-arka duvarında, geniş bir alan kaplayan ve birçok lenf foliküllerini içeren farengeal tonsil(adenoid), tuba östakinin farenks açıklığı etrafında yer alan tubal tonsiller ve orofarenks tabanında dil kökünde yerleşik lingual tonsillerdir (11) (Şekil 1).



Şekil 1: Waldeyer'in lenfatik halkasının lokalizasyonu

### 2.1.TONSİLLERİN GELİŞİMİ

#### 2.1.1. FARENGEAL, LİNGUAL VE TUBAL TONSİLLERİN EMBRİYOLOJİK GELİŞİMİ

Tonsiller, bulunduğu bölgedeki epitel örtüsü altındaki mezenkimal bağ dokusunun, lenfoid doku foliküllerine farklılaşmasıyla gelişir. Ancak palatin tonsile kıyasla diğer tonsil dokuları daha az karmaşık kriptaları ve daha seyrek, yüzeysel lenf folikülleri olacak biçimde düzenlenirler (11).

## **2.1.2. PALATIN TONSİLLERİN EMBRİYOLOJİK GELİŞİMİ**

İkinci farenks kesesi, 2. ve 3.farengial arkuslar arasında yer alır. Farklılaşma esnasında ikinci farenks kesesinin büyük kısmı silinir, kalan parçasının endoderminden ise palatin tonsiller gelişir. İlk olarak kesenin endodermi çoğalarak alt kısımdaki mezenkimal doku ile birlikte, palatin tonsil taslağını yaparlar. Ardından hücre kordonlarının merkezi parçalanarak açılır ve kriptalar meydana gelir. Kesenin endodermi, tonsil yüzey epitelini oluşturur ve kriptaların üzerini döşer. 20. hafta civarında, kriptalar çevresindeki mezenkimal doku lenfoid dokuya farklılaşarak, palatin tonsilin lenfoid folliküllerini oluşturur. Gelişimin son üç ayında lenfoid foliküller ve kriptalar son şeklini kazanırlar. Tonsillerin farengial duvara yapıştığı kısımda lenfoid doku kitlesinin artmasıyla mezenkimal doku baskılanır ve o alanda yalancı yarım tonsil kapsülü oluşur. Palatin tonsiller, ağız boşluğundan farenkse çıkıntılar yaparak büyürler. İkinci farengial kese kalıntısı olan ve tonsiller fossa denilen bir çöküntü her iki tonsilin sefalik kısmında oluşur (11).

## **2.2.TONSİLLERİN HİSTOLOJİK YAPISI**

Tonsiller gerçek kapsülü olmayan lenfoid doku toplulukları olup ıslak epitelyal membranlarla sıkı ilişkileri mevcuttur (12).

### **2.2.1. FARENGEAL TONSİLLERİN HİSTOLOJİK YAPISI**

Farengial tonsil hipertrofisi, adenoid hipertrofisi olarak da ifade edilmektedir. Yunanca bez anlamı taşıyan ‘’aden’’ kökünden gelmektedir. Tonsiller lenfoid dokuların büyümesi ile bez benzeri bir görünüm kazanır. Adenoid doku, nazofarenksin posterior ve süperior duvarında yer almaktadır. Dış yüzeyi, solunum yollarındaki goblet hücreli, silli, yalancı çok katlı prizmatik epitelyum ile örtülüdür. Ara ara çok katlı yassı epitel adacıkları da görülebilmektedir. Farengial tonsilin yarım kapsülü, palatin tonsillere kıyasla daha ince olup subkapsüler bağ dokusunda sero-müköz bezler yer alır. Yaklaşık on adet genişlemiş kanalları, katlantılar

arasındaki oluklara veya serbest yüzeye açılır. Farengial tonsil epiteli yüzeyinde, kriptalar yerine pli (pleat) denilen uzunlamasına katlantılar bulunmaktadır. Lenf folikülleri içeren 2 mm kalınlığındaki lenfoid doku katmanı epitel altında yer alır ve çoğunlukla katlantıların yapısına katılır. Adenoidler nazofarengial havayolunu tıkayarak ağız solunumuna neden olabilir (12).

### **2.2.2. PALATİN TONSİLLERİN HİSTOLOJİK YAPISI**

Tonsiller iki adet ovoid yapılı lenfoid doku toplulukları olup, palatofarengial ve palatoglossal plikal katlantılar arasında bulunur ve orofarenks ile ağız boşluğu arasında sınır oluşturur. Serbest yüzeyleri çok katlı yassı epitel ile kaplıdır. Yassı epitelyum tonsil üzerinden derine doğru ilerleyerek, 20-30 adet primer tonsil kriptalarını oluşturur. Bu kriptaların epitelyum örtüleri ise komşu lenfoid doku içine uzanarak sekonder tonsil kriptalarını meydana getirir. Epitelyal doku bir bazal lamina üzerine yerleşmiştir, altında ise ince ve fibröz bir bağ dokusu bulunmaktadır. Palatin tonsillerin lateral yüzü, kas dokusundan yarım fibröz kapsül ile ayrılır. Tonsil parankimi ise yoğun bir lenfoid dokuya gömülü olup, kripta epiteli altında tek sıra halinde dizilmiş olan 1-2 mm kalınlığındaki lenfoid foliküllerden oluşmaktadır. Foliküllerin germinal merkezi olabilir ya da olmayabilir, birbirlerine birleşmiş olarak ya da birbirlerine daha gevşek lenfoid bir bağ dokusu ile bağlı olarak bulunabilirler. Epitel kriptaları, gevşek bağ dokusu bölmeleriyle birbirinden ayrılmaktadır. Bu bağ dokusunda, farklı büyüklükte ve çok sayıda plazma hücreleri, mast hücreleri ve lenfositler hücreler bulunmaktadır. Polimorfonükleer lökositlerin çok sayıda bulunması, tonsiller için olağan bir enflamasyonun göstergesidir. Kripta lümenleri, mikroorganizmalar ve dökülen yassı epitel hücreleri ile karışık, dejenere ve canlı lökositleri içerebilirler. “Magma” adı verilen bu beyaz renkli plaklar tonsil yüzeyinde görülebilir. Bunlar, uzun süre kripta lümenlerinde kalacak olurlarsa kireçlenip tonsil taşlarını meydana getirebilir. Mikroorganizmalar, lokal olarak tonsillerin iltihaplanmasına neden olabilirler veya sistemik yayılım ile genel enfeksiyonlara neden olabilirler. Tonsilla palatinaların diğer lenfoid doku topluluklarına göre enfeksiyonlara sebep olmalarının nedeni,

müköz salgı bezi kanallarının, kripta lümeni içine açılmamasındandır. Kripta lümenleri muköz salgılar ile yıkanıp temizlenemediğinden, palatin tonsiller enfeksiyonlara yatkın olurlar (12).

## **2.3. TONSİLLERİN ANATOMİSİ**

### **2.3.1. FARENGEAL TONSİL (ADENOİD) ANATOMİSİ**

Nazofarenksin posterior-süperior duvarında yerleşmiş lenfoid doku kitlesine, adenoid adı verilir. Yumuşak damağın serbest kenarından nazofarenks tavanına kadar uzanır. Nazofarenkste Rosenmüller fossanın lenfoid dokusu ile aşağıda ise lateral farengeal bantlarla devamlılığı mevcuttur (13,14). Embriyogenezin 4. ve 7. ayları arasında meydana gelir. Adenoid doku doğumdan hemen sonra bakterilerle kolonize olur (15). En büyük boyutuna 3 –6 yaş civarında erişerek, puberte sonrasında küçülür, erişkinlerde tamamen kaybolur (13,15). Çocuk büyüdükçe nazofarenksin büyümesi ve adenoid dokunun küçülmesi ile obstrüktif durumun azaldığı bilinmektedir (16,17). Waldeyer lenfatik halkasının neden gerileyip küçüldüğü ise tam olarak bilinmemektedir (18). Adenoid doku, çok katlı yassı epitel, yalancı çok katlı silyalı prizmatik epitel (solunum epiteli) ve değişici (transizyonel) epitel olmak üzere üç tip yüzey epiteli bulundurabilir. Hipertrofik veya kronik enfekte adenoidlerde, respiratuar epitel oranında azalma eğilimi, yassı epitel oranında da artma eğilimi vardır (15). Adenoid dokuda derin oluklarla ayrılan lobüler parçalar bulunur ve tipik kriptaları yoktur.

Adenoid doku kanlanması, internal maksiller arter, fasial arter ve farengea ascendans arterden sağlanmaktadır. Venöz drenaj ise farengeal pleksus üzerinden internal juguler vene olur. Lenfatik drenaj, ilk olarak retrofarengeal lenf nodlarına ve oradan da derin juguler lenf nodlarına doğru olmaktadır. Adenoid dokunun afferent lenfatiği yoktur.

Glossofaringeal sinir ve Vagal sinir duyuşal innervasyonu sağlanmaktadır (14,15). Üst solunum yolu ile alınan viral ve bakteriyel antijenlere karşı vücudun korunmasında adenoid doku koruyucu rol oynamaktadır. Bu lenfoid dokunun, sinüziti ve otitis mediayı engelleyen ve kontrolünü sağlayabilen immünkompetan hücreler için bir kaynak olduğu gösterilmiştir (19). Bu lokal mukozal defans sisteminde salgısal ve hücre aracılı immün defans mekanizmaları da

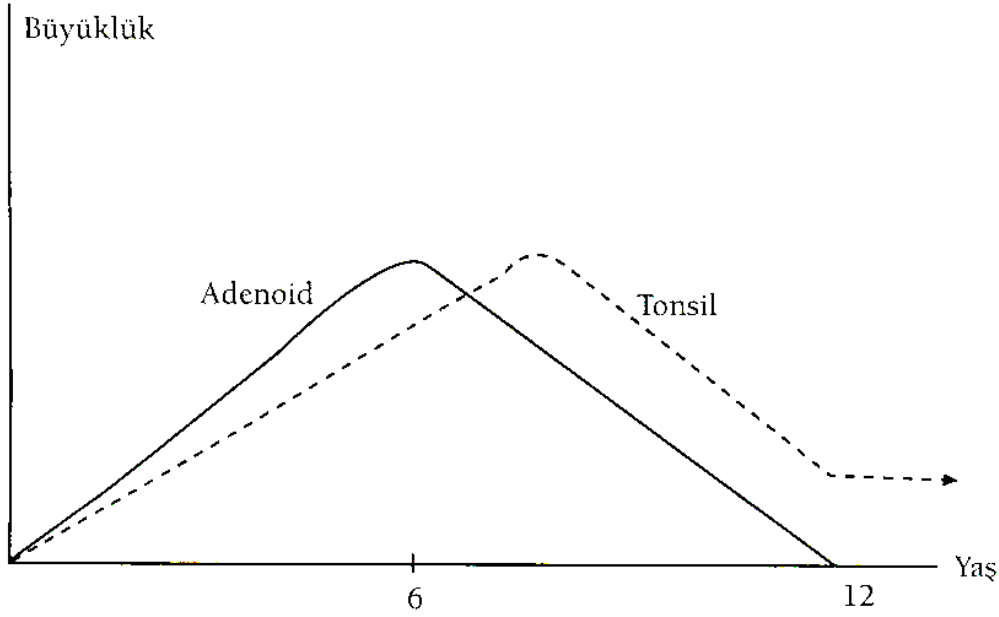
bulunmaktadır (20). Bu savunma, sekrete edilen ve lokal üretilen immünglobülinler aracılığı ile sağlanmaktadır. Kesin olmamakla birlikte, adenoid dokunun mukozal bağışıklık sisteminin bir parçası olabileceği iddia edilmektedir (21,22).

### **2.3.2. TONSİLLA PALATİNA ANATOMİSİ**

Palatin tonsiller orofarenkste her iki tarafta palatofarengial ve palatoglossal plikalar arasındaki tonsil lojunda bulunan lenfoid doku öbekleridir. Kişiy ve yaşa göre büyüklüğü, şekli değişir ve ovoid biçimlidir. 6 yaş civarında hiperplaziye uğramaya başlar ve pubertede en büyük hacmine ulaşır, daha sonra ki yıllarda ise atrofiye olur. Tonsil dokusunun ortalama transvers çapı 10-15 mm, vertikal çapı 20mm ve kalınlığı 10 mm'dir. Tonsilin uzun ekseni, yukarıdan aşağı ve geriye doğrudur. Medial yüzü serbest olup kabarıklık yapar. Bu yüzeyi stratifiye skuamöz epitelle örtülü olup üzerinde çeşitli şekiller ve büyüklüklerde delikler bulunur. Bunlara "cryptae tonsillaris" veya "fossulae tonsillaris" denilir. Bu kriptalı yapı sayesinde tonsilin yüzey alanı artırılır ve daha fazla antijen ile temas sağlanır. Kripta içi, yassı epitel makrofajlar ve dentritik hücreler içerirler. 20-30 kadar sayısı olan kriptalar genellikle tübüler olup tonsil kapsülü yakınına kadar uzanırlar. Lateral yüzü gevşek fibröz doku ile süperior konstriktör adaleye tutunur (23).

### **2.4. ÇOCUKLARDA ADENOTONSİLLER HİPERTROFİ**

Tonsiller yapılar embriyonal dönemde de bulunmalarına rağmen tipik yapılarına postnatal dönemde kavuşurlar ve çoğunlukla sekiz yaşından sonra adenoid ve tonsil dokusunda regresyon gelişir (Şekil 2). Bu durumun nedeni tonsil ve adenoid dokusunun immün fonksiyonlarının en fazla 3-10 yaşları arasında olmasıyla açıklanabilir. Bu süreçte kimi çocuklarda aşırı büyük tonsil ve adenoid dokusu üst solunum yollarında obstrüksiyona neden olarak çeşitli şikayetlere yol açabilir (24,25).



**Şekil 2:** Tonsil ve adenoidin fizyolojik hiperplazisi

Obstrüksiyona bağlı çocuklarda maksillofasiyal gelişimde bozukluklara rastlanabilir. Bu çocuklarda adenoid yüz görüntüsü literatürde tarif edilmiştir. Uzun bir yüz, ağzın açık olması, üst dudakta yarı çekme ve üst kesici dişlerin açıkta olması çocuğa zihinsel özürle görüntüsü verebilir (26).

Bu hastalarda ebeveynlerden ayrıntılı hikaye alınmasını takiben, klinik bulgular değerlendirilir. Ağız muayenesinde solunum yolunu tıkayan hipertrofik tonsiller kolayca saptanabilmekteyken, kimi çocuklarda bu muayene sırasında hipertrofik adenoid dokusu yumuşak damağın arkasında gözlenebilir. Endoskopik muayene ile adenoidin büyüklüğü konusunda bilgiedinilebilir. Fakat bazen çocuklara tanısal endoskopi yapmak zor olabilmektedir. Bu nedenle adenoid dokusunun büyüklüğü hakkında bilgi edinmek ve obstrüksiyon yapıp yapmadığını anlamak için nazofarenks tuşesi muayenesi yapılabilir. Ancak bu işlem de çocuklar için oldukça rahatsız edici bir işlem olup uygulanamayabilir. Bu gibi durumlardalateral sefalometrik grafilerde adenoid dokusu ve adenoid dokusunun yaptığı obstrüksiyon hakkında değerlendirme yapmak daha kolaydır. Tonsil büyüklüğünün değerlendirilmesi için de standart ölçümler bulunmaktadır. Değerlendirme muayene sırasında hekim tarafından yapılır. Tonsil büyüklüğünden çok tonsillerin üst hava yolunda yaptığı

obstrüksiyonun derecesini gösterir. Özellikle grade 3 ve 4 büyüklüğündeki tonsiller obstrüksiyona sebep olabilir. Bu değerlendirme hikaye ve klinik bulgularla yorumlanmazsa tek başına anlamlı değildir (26).

#### **2.4.1. Kronik Obstrüktif Tonsiller Hipertrofi**

Hipertrofi; büyümüş tonsil içinde lenfoid foliküllerin ekspansiyonudur. Tonsil hipertrofisi enflamatuvar değişiklikleri takip ettiği zaman, büyüklük artışı, özellikle tonsil stromasındaki konnektif dokuda ve tonsil kriptlerinde, hücresel debris ve depozitlerin kriptleri obstrükte etmesi sonucunda olmaktadır. Kronik tonsiller hipertrofi, daha çok çocuklarda görülen patolojik bir durumdur. Üst hava yolu obstrüksiyonunun en sık nedenlerinden biridir.

Bu çocuklarda hava yolu obstrüksiyonuna bağlı olarak horlama, ağzı açık uyuma, gece sık sık uyanma, bazı çocuklarda apne periyotları ve büyüme, gelişme geriliği mevcuttur. Yaşıtlarına göre boy ve kilo olarak daha geridirler. Kronik adenotonsiller hipertrofisi olan çocuklarda sürekli ağız açık solunum yapılmasına bağlı olarak, kraniyofasiyal büyüme paterni etkilenebilir. Maksillofasiyal gelişme anomalileri ve maloklüzyon meydana gelir. Buna bağlı olarak adenoid yüzü denilen total anterior yüz uzunluğunun arttığı, birlikte retrognat yerleşimli mandibula görünümünün olduğu yapı ortaya çıkar. Kronik adenotonsiller hipertrofi tedavi edilmezse ileriki dönemlerde uzun süre hava yolu obstrüksiyonuna bağlı olarak kor pulmonale, pulmoner vasküler hipertansiyon ve alveolar hipoventilasyona yol açabilir. Kronik hipoksi ve hiperkapni sonucunda pulmoner vasküler rezistans artar. Kor pulmonale, sağventrikülde dilatasyon ve konjestif kalp yetmezliği ile sonuçlanır (24).

Tonsiller hipertrofisi olan çocuklarda obstrüktif uyku apnesi de sıklıkla görülür. Uyku apnesi (UA), uyku sırasında hem burundaki hem de ağızdaki hava akımının aralıklı olarak durması olarak tanımlanır. Solunum bozukluğu, nefes alıştaki ardarda azalmalar (hipopne) veya solunum durması (apne) ile kendini gösterir. Bu semptomlara üst havayolu obstrüksiyonu sebep olursa 'obstrüktif uyku apnesi' (OUA) denir. Neden beyin sapında ise 'santral uyku apnesi'(SUA) adını alır. OUA'da hava yolu tikanır; ama hasta obstrüksiyonu yenmek için zorlu

efor yapar. Santral uyku apnesinde ise solunum kaslarına giden nöral uyarı geçici olarak ortadan kalkar ve soluk almak için fazla efor yapılmaz. Sağlıklı kimselerde orofarenks ve hipofarenksin açık kalması, farengeal dilatör kasların tonik aktivitesi ile sürdürülür. Uyku sırasında, bu kasların aktivitesini idame ettiren davranış cevaplarında bir azalma görülür. Uykunun hızlı göz hareketleri (REM) esnasında, özellikle birçok inspiratuar kasın (diyafram hariç) tonusunda bir kayıp oluşmaktadır. Dolayısıyla, bu kasların gevşemesi havayolunu daraltarak bir obstrüksiyona yol açmaktadır. Mikrognati veya retrognati, makroglossi, burun tıkanıklığı, palatin tonsillerin veya adenoidin büyümesi gibi durumlarda da hava yolunda daralma dolayısıyla OUA meydana gelir (26).

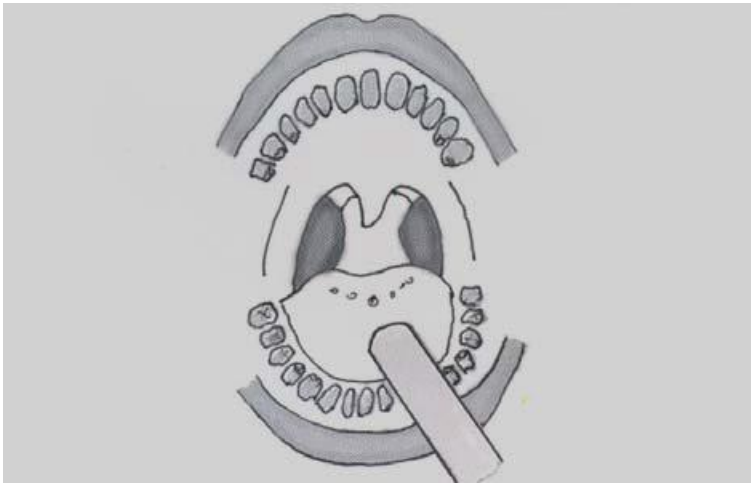
## **Tanı**

Waldeyer lenfatik hastalıklarının tanısı bazen zorluk oluşturabilir. Her organ patolojilerinde olduğu gibi bu oluşumların hastalıklarında ayrıntılı anamnez önemlidir. Bunun yanında rutin fizik muayene ve yardımcı laboratuvar yöntemleri gerekir. Waldeyer hastalıklarında tanı için önce dikkatli anamnez alınmalıdır. Hastalığın başlangıcı, semptomları, sistemik belirtileri, daha önce geçirilen hastalıklar, yapılan tedaviler vs. sorulmalıdır (21).

Kronik tonsil hipertrofisi olan çocuklarda sıklıkla yüksek sesli horlama, ağız açıkuyuma, gece sık uyanma, gündüzleri uyku hali, enüresis, uykuda hastanın anne-babası tarafından gözlemlenmiş apne periyotları, uykuda aşırı terleme, uyku sırasında sürekli hareket hali, düşük okul performansı, hiponasal konuşma (rhinolalia clausa), nadiren hipernasal konuşma (rhinolalia aperta) ortaya çıkar. Ayrıca gündüz yutma güçlüğü ve iştahsızlık sık rastlanan şikayetlerdir. Yaşlılarına oranla boy ve kilo olarak daha küçük yüzde dilimi içinde yer alırlar. Obstrüksiyon ileri derecede ise sabah baş ağrıları, öğrenme güçlüğü, saldıran kişilik özelliklerinden aşırı çekingenliğe kadar varabilen davranış bozukluklarına rastlanabilir (21). Anamnezde tüm bu sayılan özellikler sorgulanmalıdır.

Waldeyer halkasını oluşturan lenfatik yapıların tümü muayene edilmelidir. Farenksteki patolojiler direk muayene, ayna veya endoskopiyle görülür. Gözle direk görülemeyen alanlar

palpasyon, rijit veya fleksibl fiberoptik endoskop ve radyolojik olarak araştırılır. Lenfatik dokuların muayenesine önce ağız ile başlanmalıdır. Ağız boşluğunun muayenesine önce dudak, dişler, alveoller ve yanak mukozası ile başlanır. Sonra ağız tabanı, damak, dil gözlenir. Hastaya ağızını açıp dilini dışarı çıkarması söylenir. Bu durumda yumuşak damak ve tonsiller muayene edilir. Plikaların durumu, yumuşak damak paralizisi, öğürme refleksinin olup olmadığı araştırılır. Palatin tonsillerin muayenesi dil basacağı ile yapılır. Dile bastırılarak palatin tonsiller, plikalar, lateral bantlar, dil kökü ve farenks arka duvarı muayene edilir. Hastaya 'A' sesi söyletildiğinde yumuşak damak yükselir ve tonsillerin alt tarafı görülür (21) (Şekil 3).



**Şekil 3:** Palatin tonsil muayenesi

Tonsillerin büyüklüğünün klinik değerlendirilmesi için derecelendirme yapılmıştır (26). Bu değerlendirmede ön plikalar arası uzaklığın ölçümüne dayanarak medial-lateral planda orofarenks-tonsil oranı esas alınır. Tonsiller hipertrofi Brodsky tarafından geliştirilen skala ile sınıflandırılmıştır (15). Buna göre;

0: Tonsiller fossa içinde plika arkasında görülemeyecek kadar küçüktür.

1: Tonsiller plika arkasında görülebilir.

2: Tonsil plikalara doğru uzanmıştır. Tonsiller orofarenks girişini %25-50 oranında kapatır.

3: Tonsil ön plika arkasında ve orta hatta yaklaşmıştır. Orofarenksi %50-75 oranında daraltır.

4: Tonsiller orofarenks girişinin %75'inden fazlasını kapatır.

Nazofarenksin incelenmesi palpasyon, indirek ayna (posterior rinoskopi), fleksible veya rijit endoskopi ile yapılabilir. Yumuşak damak muayenesini güçleştirirse burundan iki taraflı nelaton sonda yerleştirilerek yumuşak damak hafifçe öne çekilerek net görüntü elde edilir. Parmakla nazofarenkse tuşe yapılarak mevcut kitlenin çapı ve kıvamı hakkında bilgi edinilir ancak nazofarenks palpasyonu hastayı rahatsız eden bir muayene olduğundan rutin olarak yapılmamaktadır (21,26).

## 2.5. BÜYÜME VE GELİŞME

Çocuğu erişkinden ayıran en önemli özellik sürekli bir büyüme, gelişme ve değişmesüreci göstermesidir (27).

Büyüme, hücre sayısı ve hücre büyüklüğünün artması sonucu vücut hacminin ve kütlelerinin artmasıdır. Gelişme ise hücre ve dokuların yapı ve bileşimindeki değişimler sonucu biyolojik işlev kazanmasını ifade eder (27).

Büyüme ve gelişme genetik faktörlerin yanı sıra hormonlar, dokuya özgü büyüme faktörleri, beslenme, diğer birçok iç ve dış ortam faktörlerinin etkileşimlerinin yer aldığı karmaşık bir süreç olup, hücre hiperplazisi, hipertrofisi ve hücre ölümünü programlayan apoptosise bağlıdır (28).

### **Büyüme Etkileyen Faktörler**

- 1. Hormonal Faktörler:** Büyüme sağlayan başlıca hormon büyüme hormonu ve IGF'lerdir. Bunun dışında ghrelin, tiroid hormonu, adrenal androjenler, seks steroidleri, glukokortikoidler, leptin ve insülin büyüme için etkilidir (27).

Growth hormonu (GH) ön hipofizden salgılanır. Growth hormonunun salgılanmasını hipotalamustan salınan growth hormonu salgılatan hormon (GHRH) ve somatostatin düzenler (29). Ayrıca ghrelin de ön hipofizden growth hormonunu güçlü bir şekilde stimüle eder. Growth hormon büyüme için IGF 1 ve onun ana bağlayıcı proteini olan IGFBP 3'ü uyarmak yolu ile sağlar. Beslenmesi normal bir organizmada IGF 1'in ana düzenleyicisi growth hormondur. Beslenme durumu kötü olanlarda IGF 1 düzeyi düşüktür. Ayrıca karaciğerden salgılanan IGF 1 düzeyi üzerine insülin, tiroid hormonu ve kortizolün etkisi de vardır. Puberte döneminde artan seks hormonları da IGF 1'i artırır (27).

Tiroid hormonu postnatal dönemlerin hepsinde büyüme için sağlayan ana hormonlardan biridir. Ancak growth hormonu olmadan tek başına hücre çoğalmasını sağlayamaz. Growth hormonu ve tiroid hormonu arasında sinerji mevcuttur. Tiroid hormonu eksikliğinde somatotrop hücrelerde ve growth hormonu salımında azalma olur. Postnatal hipotroidizmde büyüme ve kemik olgunlaşmasında gerilik olur (27).

Ergenlikte büyümenin hızlanmasını sağlayan ana etken growth hormon ve seks hormonlarıdır. Kızlarda overlerden salgılanan, erkeklerde ise testesterondan ekstrasgladüler dokularda aromataz enzimlerinin etkisi ile dönüşen estradiol growth hormon salgısını artırır (27). Androjenler ise doğrudan IGF 1 üretimini uyarır. Seks steroidleri osteoblastları da etkileyerek kemik olgunlaşmasını ve sonuçta epifiz plağının kapanmasını sağlayarak uzun kemiklerde büyümenin sonlanmasına neden olur. Ergenlikteki büyümenin önemli bir olay olan bu durum daha çok östrojen tarafından sağlanır (30). Testesteron doğrudan kas büyümesini sağlar (31).

Aşırı miktarda glukokortikoid hem growth hormon salınımını somatostatini arttırmak yolu ile baskılar, hem de doğrudan kondrositlerde growth hormonu ve IGF 1'in etkisini önleyerek büyüme bozar (27).

## **2. Kronik Hastalıklar:**

Postnatal dönemde büyüme ve gelişmenin devamı için önemli koşullardan biri de sağlık

durumunun iyi olmasıdır. Doğumsal veya edinsel kronik hastalıklar kişide neden oldukları kronik hipoksi, beslenme bozukluğu, sık enfeksiyonlar, hastalık için kullanılan tedaviler (kortikosteroid, radyoterapi vs) nedeni ile büyüme ve gelişmeyi durdurur ve bozar (27).

### **3. Psikolojik Faktörler:**

#### ***Çocukluk döneminde büyüme***

Çocukluk dönemi 2 yaştan pubertenin başladığı 8-9 yaşlara kadar olan dönemdir. Bu dönemde büyüme durağandır. Büyüme hızı diğer fazlara göre düşük olmasına rağmen süresi en uzun dönemdir. Yıllık ağırlık artışı 2-2,5 kg'dır. 2-4 yaşlar arasında yılda 7 cm boy uzaması gösteren çocuk 4 yaşından puberte başlayana kadar yılda 5-6 cm uzar (32). Bu dönemde büyüme çocuğun genetik olarak belirlenmiş hedef boyuna uyan çizgide devam eder (33).

#### ***Puberte döneminde büyüme***

Puberte döneminin en önemli özelliklerinden biri büyümenin hızlanmasıdır. Hızlanmaya paralel olarak GH-IGF aksında değişiklikler olur. GH-IGF 1 ve IGFBP 3 puberte döneminde artar. Ergenlikteki büyümeyi GH ile birlikte seks steroidleri sağlar. Tiroid hormonunun normal olması da büyüme için gereklidir (27).

Ergenliğe kadar kız ve erkekler nihai boylarının %80'ine ulaşmıştır. Ergenliğin en önemli özelliklerinden biri büyüme hızlanmasıdır. Pubertenin sonunda her iki cins boyunun %90'ını tamamlar. Kızlar ergenlik boyunca 16-20 cm, erkekler 25-28 cm uzar ve kızlarda yaklaşık 16, erkeklerde yaklaşık 18 yaşında hızlanan kemik olgunlaşması ve büyüme kırıldıklarının kapanmasıyla büyüme durur. Ergenlik süresince kızlar toplam yaklaşık 16 kg, erkekler ise 20 kg alırlar (34).

#### **Büyümenin Değerlendirilmesi**

Çocukta sağlık durumunu bozan birçok neden büyüme ve gelişme sürecini etkiler.

Büyümenin değerlendirilmesinde kullanılan başlıca ölçütler şunlardır;

- a) Vücut ağırlığı ve ağırlık artış hızı
- b) Boy uzunluğu ve boy uzama hızı
- c) Baş çevresi ve baş çevresinde artma hızı
- d) Vücut bölümlerinin birbirine oranı (27).



## **2.6. GHRELİN**

Ghrelın growth hormon salınımını stimüle eden peptid yapıda bir hormondur (35,36). Ghrelın'ın enerji metabolizması, gastrointestinal sistem ve kardiyovasküler sistem üzerine etkileri olduğu düşünülmektedir. Ghrelın ve GH sekretuar reseptörü, santral ve periferik organlarda; hipotalamus, hipofiz, kalp, mide, bağırsak, böbrek, testis ve overlerde bulunur (37-41).

Ghrelın esas olarak mideden izole edilmiştir. Mide üzerinde birçok farklı tipte endokrin hücre bulunmaktadır. Mide de bulunan kromogranin A-immünoreaktif endokrin hücrelerin aşağı yukarı % 20' sinde ghrelın mRNA gösterilmiştir (42,43). Ghrelın, midenin fundusunda

asit sekresyonu yapan oksijenik hücrelerinde bulunmasına rağmen, pilor bölgesinde gösterilememiştir. Ghrelin ağırlıklı olarak midede bulunmasına rağmen küçük bir miktarda intestinal sistemde de gösterilmiştir (41). Ratlarda yapılan bir çalışmada midenin asit salgılayan bölgesinin cerrahi olarak çıkarılmasından sonra dolaşımdaki ghrelin sekresyonunun % 80 azaldığı gösterilmiştir (43). Aynı şekilde insan çalışmalarında da gastrektomi sonucu benzer azalma izlenmiştir (44). Gastrointestinal sistem üzerine olan etkileri, gastrik asit sekresyonu ve gastrik motilitenin artırılması şeklindedir (45). Yapılan bazı çalışmalarda *Helicobacter pylori* enfeksiyonu sırasında ghrelin seviyelerinde azalma bulunmuştur (46,47). Ayrıca ghrelin gastrointestinal sistemin bazı nöroendokrin tümörlerinden de izole edilmiştir (48,49). En son bildirilen bir olguda metastatik pankreas karsinomlu bir hastada dolaşımda 50 kat fazla ghrelin seviyeleri tespit edilmiştir (50).

Daha önce yapılan çalışmalarda büyüme hormonunun kalp üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir (51). İyodize edilmiş ghrelin, kalp, aorta, periferik arterler ve venlerde gösterilmiş olup vazodilatör etki gösterir (52,53). Peptid yapılı büyüme hormonu uyarıcılarıve ghrelinin akut olarak verilmesi sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun artmasına neden olur(54-56). Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan bir çalışmada, ghrelin verilmesi sonucu, ortalama kan basıncı, kardiyak indeks ve atım volümü artmıştır (57,58). Ayrıca ghrelininin kronik kalp yetersizliğinde de kardiyak fonksiyonları geliştirdiği gösterilmiştir (59,60).

Ghrelin, kemikler üzerine muhtemel büyüme hormonu üzerinden etki eder.Yapılan çalışmalarda büyüme hormonu uyarıcılarının kemikler üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir (60). Gastrektomi uygulanan birkaç seride gastrektomi sonrası yaygın osteoporoz geliştiği görülmüştür. Mide fundus kısmının kaybı ile dolaşımdaki ghrelin seviyeleri ve kemik kaybının şiddeti arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (61).

Ghrelin, insülin salınımı üzerine olan etkisi tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda ghrelinverilmesinin insülin salınımını artırdığı gösterilmiştir. Ratlarda intravenöz ghrelin enjeksiyonu  $\beta$ - hücrelerinin sitozolünde serbest kalsiyumu artırarak insülin salınımına neden

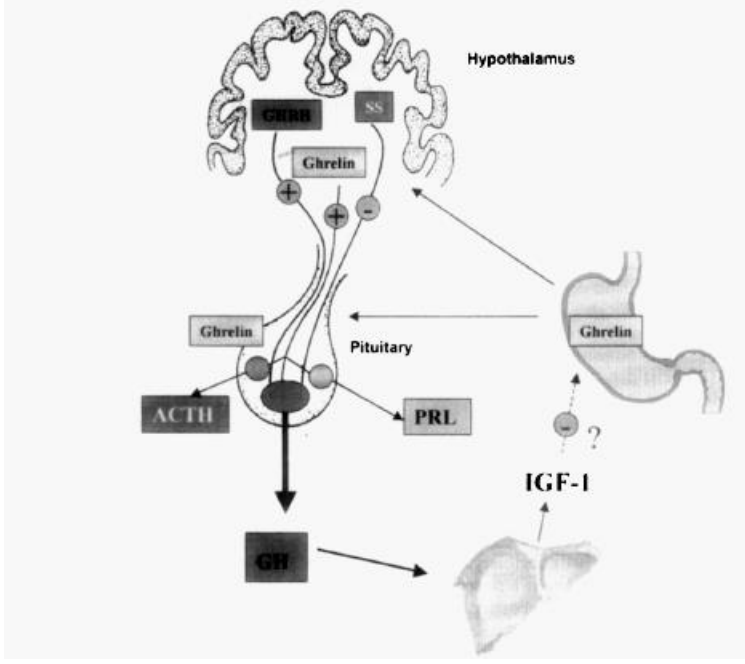
olur (62). Ghrelin ayrıca glukoz üzerine doğrudan etki eder. İntravenöz ghrelin verilmesi, hem normal hem de obez insanlarda kan glukoz seviyelerini yükseltir (63,64).

Kronik ghrelin verilmesi, kemirgenlerde vücut yağ oranını artırır. Hayvanlara ghrelin verilmesi ile vücut ağırlığı etkilenmezken yağ dokusunun arttığı gösterilmiştir (65-67).

Ghrelin veya GH uyarıcılarının verilmesi ACTH ve prolaktin seviyelerinde önemli oranda yükselmeye neden olur (68,69). Ghrelin ayrıca ACTH'ın güçlü bir şekilde uyarılmasıyla aldosteron seviyelerinde artışa da neden olur (68).

Ghrelin'in hücre proliferasyonu üzerine olan etkisi biraz çelişkilidir. Tiroid ve solunum yolu hücreleri üzerine antiproliferatif etki gösterir (70-72). Prostat, karaciğer, adrenal, pankreatik, kardiyak, yağ ve hipofiz hücrelerinde proliferatif etki gösterir.

Ghrelin, yetişkinlerde ağırlıklı olarak mide ve ince bağırsaktan, intrauterin hayatta ise plasentadan sekrete edilerek kan yolu ile hedef dokulara ulaştırılır. Bu periferik sinyal iletimi muhtemelen akut ve kronik enerji balansının değişikliklerine cevap olarak çalışır. Ancak ghrelin'in bu klasik endokrin rolünün yanında intestinal traktta lokal parakrin etkisi de bulunmaktadır (73) (Şekil 4).



**Şekil 4:** Ghrelin salınımı ve etki mekanizması

Ghrelin'in oroksijenik hormon sirkülasyonunda (ki bu hormon yemek öncesinde artar yemekten sonra düşer) sadece başlangıçta rolü vardır. Yemeklerden sonra ghrelin miktarının düşmesinde, insülin ve leptin önemlidir (73). Ghrelin ile kilo arasında negatif bir ilişki vardır (73,74). Anoreksiya nervoza, kansere bağlı anoreksiya veya kardiyak hastalık sonrası ghrelin seviyesi artar. Obez insanlarda ghrelin seviyeleri normal olanlardan daha düşük bulunur ve kilo kaybı ile ghrelin seviyeleri yükselir (74-76). Sonuç olarak ghrelin; iştah, yağ depolanması ve glukoneogenezi artırarak anabolik etki gösterir. Ghrelin'in etkileri özet olarak Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Ghrelin'in etkileri

- GH salınımı ↑
- ACTH ve kortizol salınımı ↑
- Prolaktin salınımı ↑
- İştah ↑
- Karbonhidrat metabolizması ↑↓
- Gastrik motilite ↑
- İmmunite ↑
- Uyku ↑
- Kalp inotropisi ↑
- Vazodilatasyon ↑
- Proliferasyon ↑
- Otonom sinir sistemi aktivitesi ↑
- Termoregülasyon ↑

Ghrelinin düzeyi yapılan çalışmaların çoğunda cinsiyete göre farklılık göstermezken bazı çalışmalarda kadınlarda daha fazla bulunmuştur (77,78). Çocuklarda yapılan çalışmalarda yine ghrelinin düzeyleri kız çocuklarda daha yüksek bulunmuştur (Tablo 2) (79).

Tablo 2. Ghrelinin normal düzeyleri

	ERKEK	KIZ
Ghrelinin (fmol/ml)	133,2 (69,4-394,5)	189,6 (113,7-389,4)

## 2.7. İNSULİNE BENZER BÜYÜME FAKTÖRLERİ (IGF)

Büyüme hormonu karaciğerde ve diğer hedef hücrelerde (kemik gibi) somatomedin veya insüline benzer büyüme faktörleri (IGF-1 ve IGF-2) denilen proteinlerin yapımını tetiklemektedir. IGF' ler plazmada IGF bağlayıcı proteinler (IGFBP' ler) denilen bir protein ailesine bağlı olarak dolaşır. IGF'lerin çoğu IGFBP 3'e bağlanır ve Asit Labil Sabünit (ALS) denilen üçüncü bir proteinle birlikte serumda üçlü bir kompleks oluşturmaktadırlar.

IGF'ler özellikle IGF- 1, büyüme kıkırdağı gibi hedef organları etkileyerek büyümeyi tetiklemektedir. Hipofizde feedback etki göstererek GH salgısını baskılar. IGF' ler ve bağlayıcı proteinleri (IGFBP' ler ve ALS) büyüme hormonu eksikliğinde azalır ve fazlalığında artarlar. Ancak büyüme hormonunun tüm anabolik etkisinin IGF'ler aracılığı ile olmadığı insanda IGF tedavisi ile de görülmüştür (80).

Gerek IGF-1 ve gerekse IGF-2 molekül ağırlıkları yaklaşık 7 kDa olan birbirine çok yakın yapıda peptid hormonlardır. IGF'ler insülin, proinsülin ile aynı aileden olup molekül yapısı bakımından proinsüline büyük oranda benzerlik göstermektedirler. Gerek IGF-1 ve gerekse IGF-2 nin kompleks bir gen yapısı vardır. IGF'ler hücre büyümesi ve metabolizması için gerekli, önemli metabolik ve mitojenik faktörlerdir. Karaciğerde, kemik hücrelerinde ve diğer dokularda bulunurlar. IGF' ler tamamen olmamakla birlikte büyüme hormonu kontrolü altındadır. Dolaşımdaki IGF' ler somatik büyüme ile birçok doku ve hücre grubunun çoğalması için direkt endokrin etkisi göstermektedirler. Bu etkileri gerek invivo gerekse invitro ortamlarında geçerlidir. IGF' lerin hücre çoğalmasında etkili ayrıca önemli otokrin ve parakrin etkilerinin olduğu düşünülmektedir. Kemik, beyin, prostat, kas, meme dokusu ve diğer bazı dokularda lokal sentezlenen IGF'ler gösterilmiştir ve bunların dokuların büyümesinden ve farklılaşmasından sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Serumdaki IGF' lerin %80'i karaciğer tarafından yapılır. Bu, karaciğerin IGF' nin önemli etki alanlarından biri olduğunu göstermektedir.

IGF-1 ve IGF-2 'nin büyüme üzerindeki önemli etkilerini hayvan deneyleri net bir şekilde göstermiştir. IGF-2 geni yok edilmiş sıçanlarda ağır fetal büyüme geriliği olur ve sıçanlar normal doğum boyutunun yarısına bile erişememektedirler. Doğum sonrası ise bu

sıçanların büyümesi normale yakın bir tempoda gider, ancak intrauterin gerilik nedeni ile kardeş sıçanların boyutuna yine de erişememektedirler. Bu bize IGF-2' nin öncelikle bir fetal büyüme faktörü olduğunu, göstermiştir. IGF-1 geni yok edilmiş fareler de doğumda küçüktür (normalin % 40.7 kadar), bunlar doğum sonrasında da ağır bir büyüme duraklaması gösterirler. Bu bize IGF-1 'in büyümenin her evresinde kritik bir önemi olduğunu göstermektedir. Büyüme hormonu eksik sıçanlar ise in-utero normal büyür ve postnatal büyüme geriliği gösterirler. Buradan çıkan sonuç intrauterin dönemde IGF-1'in büyüme hormonu tarafından regüle edilmediği ve prenatal kontrolünün endokrin değil genetik faktörlerle ilgili olduğu anlaşılmaktadır. Bunun aksine, IGF-1 veya büyüme hormonu geni aktarılmış sıçanlar normalden daha büyüktürler. IGF-2 geni aktarılmış sıçanlar ise doğumdan sonra hızlı büyüme göstermezler (80,81).

## **2.8. LEPTİN**

Leptin başlıca yağ dokusundan salgılanan, 167 aminoasitlik, 16 kDa ağırlığında bir polipeptiddir. İlk defa 1994 yılında bulunmuş ve yağ dokusunun bir endokrin organ olarak görülmesi sürecini başlatmıştır. Santral sinir sistemi ve periferik organlar arasında beslenme durumunun bir sinyali olarak görev yapan bir hormondur (82). Büyük bir kısmı beyaz yağ dokusunda az bir bölümü de kahverengi yağ dokusunda sentezlenir. Visseral yağ dokusuna göre subkutan yağ dokusunda üretimi daha fazladır. Adiposit dışında leptinin bir miktar gastrik epitel, ince ve kalın barsak, iskelet kası, hipofiz, kalp, kemik, akciğer, gebeliğin son ayında plasenta ve saç follikülü gibi fetal doku hücreleri, koryokarsinoma hücreleri, karaciğer, timus, dalak, over ve meme bezi tarafından da salgılandığı gösterilmiştir (83). Bu salınım, yeme zamanlarına göre yemeklerden 3-4 saat sonra sekresyon artışı gelişmesi ile değişmektedir. Serum leptininin en yüksek düzeyi sabah erken saatlerde (04:00) olurken, en düşük düzeyi ise öğleden sonradır (84). Sinha ve arkadaşları, insanlardaki gece leptin artışının; uyku esnasındaki iştah baskılanmasını açıklayabileceğini öne sürmüştür. Dolaşımdaki yarı ömrü yaklaşık 30

dakikadır. Yarı ömrü obezlerde değişmez ve kanda diurnal ritmi devam eder. Sadece leptinin pulsatilite sıklığı normal kişilerden fazladır (84). Leptin seviyeleri genel olarak nutrisyonel ve hormonal faktörlerden etkilenir. Serum leptin konsantrasyonlarının diyetle alınan karbohidrattaki değişikliklere bağlı olduğu bildirilmiştir. Vücut ağırlığında %10 azalma, plazma leptininde %53'lük azalmaya karşılık gelirken; vücut ağırlığında %10 artış, plazma leptininde %300'lük artışa yol açmaktadır (84).

Leptin sekresyonunu regüle eden en önemli faktör vücut ağırlığıdır. Serum leptin seviyeleri ile adipoz dokunun total kütlesi arasında pozitif bir korelasyon mevcuttur. Leptinin vücuttaki başlıca rolü, beyin (özellikle hipotalamus) üzerine negatif feedback etki ile gıda alımını ve enerji metabolizmasını düzenlemek ve obezite gelişmesini engellemektir. Leptin reseptörleri başta hipotalamus olmak üzere serebellum, beyin korteksi, hipokampus, talamus, koroid pleksus, leptomeninkste bulunur ki bu alanların beslenme alışkanlığı üzerine önemli görevleri vardır (85). Leptin reseptörlerine bağlandığında, beslenme davranışı düzenlenir, metabolizma hızı ayarlanır, sempatik sinir sistemi aktive edilir, anjiyogenez uyarılır, termogenez artar, sonuçta hücre büyümesi ve proliferasyonu gelişir (83). İnsülin, glukokortikoidler, proinflamatuvar sitokinler, akut enfeksiyon, doku hipoksisi ve prolaktin leptin sentezini stimüle ederken; tiroid hormonları, testosteron, büyüme hormonu, somatostatin, serbest yağ asitleri, uzun süre soğuğa maruz kalma ve katekolaminler leptin üzerinde inhibitör etki gösterirler (86,87).

Leptinin ana etki mekanizması birçok hipofizer hormonun regülasyonunda görev alan ve asıl etkisi iştahı artırmak olan nöropeptid-Y'nin arkuat nükleus'dan salınımı ve ekspresyonunu inhibe etmektir (83). Anoreksijenik peptidleri aktive eder, oreksijenik peptidleri (iştah açıcı) ise inhibe eder. Neticede; yiyecek alımının azalması, termogenez, enerji harcanmasının ve sempatik sinir sistemi aktivasyonunun artışı gerçekleşir. Leptin hem yağ dokusunda, hem de iskelet kasında lipid depolanmasını azaltmaktadır (88).

Leptin eksikliğinin obezite ile sonuçlandığı günümüzde artık oldukça iyi bilinen ve kabul edilmiş bir gerçektir. Obez olan Ob/ob farelerdeki leptin genindeki bir mutasyon obezite, artmış gıda alımı ve diyabet gelişmesi ile sonuçlanmaktadır. Aynı farelerde adipositlerden leptin sentez ve sekresyonunun bozuk ve yetersiz olduğu da saptanmıştır. Obez insanlarda leptin geninde henüz farelerdeki gibi bir mutasyon saptanamasa da, serum leptin konsantrasyonları obezite göstergeleri olan VKİ ve vücut yağ kütlesi oranı ile pozitif bir korelasyon göstermektedir. Obez insanların büyük çoğunluğunda serum leptin konsantrasyonları yüksektir ve kilo verilmesi ile tekrar azalır. Leptin antiobezite etkisini başlıca enerji alımını azaltarak ve enerji harcanmasını artırarak (sempatik sinir sistemi aktivasyonu, termogenezis, artmış oksijen tüketimi) göstermektedir (83).

### 3.GEREÇ-YÖNTEM

Bu çalışma 15/09/2018 ile 15/12/2018 tarihleri arasında İstanbul Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinde gerçekleştirildi.Çalışma esnasında Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesindeki maddelere uyuldu.

Çalışma öncesinde proje için İstanbul Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 01/10/2018 tarih 131sayılı karar numarası ile etik kurul onayı alındı.

Çalışmaya 6-12 yaş aralığında toplam 82 çocuk dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalar biri kontrol ve birisi deney grubu olmak üzere toplam iki gruptan oluşmaktaydı;

1. Grup: Adenotonsiller hipertrofisi olan, bunun yanında ek obstruktif patolojisi ve ek hastalığı bulunmayan toplam 42 hasta,
2. Grup: Adenotonsiller hipertrofisi bulunmayan, bunun yanında ek obstruktif patolojisi ve ek hastalığı bulunmayan toplam 40 sağlıklı kişiden oluşmaktaydı.

Adenotonsiller hipertrofinin klasifikasyonu açısından Brodski skalası (82) kullanıldı; tonsiller havayoluna protrüde değilse grade 0, %25'den az havayolu obstrüksiyonu yapıyorsa grade 1, %25-50 arasında havayolu obstrüksiyonu yapıyorsa grade 2,%50-75 arasında havayolu obstrüksiyonu yapıyorsa grade 3 ve %75'den fazla havayolu obstrüksiyonu yapıyorsa grade 4 olarak kabul edildi. Grade 2,3 ve 4 adenotonsiller dokusu olan olgular adenotonsiller hipertrofi grubuna dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen tüm çocukların adenoid ve tonsil muayenesi aynı kulak burun boğaz hastalıkları uzman hekimi tarafından yapıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan leptin, ghrelin ve IGF-1 düzeylerinin incelenmesi amacıyla 1(bir) adet sarı kapaklı içerisinde ek madde bulunmayan boş tüpe periferik kan örnekleri, hastalardan sabah 08.30'da aç karna alındı. Sonrasında periferik kan örnekleri 3000 rpm'de 15 dk santrifüj edilip serum kısmı -40 derecedeki dolapta leptin, ghrelin ve IGF-1 serum

düzeylerinin ELİSA testi ile incelemesi yapılanaya kadar muhafaza edildi. Örneklerin serum düzeyleri incelemesi çalışmada kullanılan kitlerin temin edildiği hizmet sağlayıcı firma tarafından yapıldı (Farmasina Tıbbi ve Kimyevi Ürünler, İstanbul).

Serum IGF-1 düzeyinin incelenmesi için Elabscience Human IGF-1 Elisa kiti kullanıldı. Ependorf tüp içine 100 mikrolitre kan örneği alındıktan sonra 37 derecede 90 dakika inkübasyon yapıldı. İnkübasyon sonrasında sıvı kısım pipet yardımı ile alınıp çökelti üzerine 100 mikrolitre biyotinlenmiş tespit antikoru solüsyonu eklendi ve 37 derecede 1 saat inkübasyona bırakıldı. Pipet yardımı ile solüsyon alındı ve 350 mikrolitre yıkama tamponu solüsyonu ile 3 kez yıkama işlemi uygulandı. Yıkama ve kuruma işlemi sonrasında ependorf tüp içine 100 mikrolitre Avidin- Horseradish Peroxidase (HRP) konjugat solüsyonu eklendi ve 37 derecede 30 dakika inkübe edildi. Sonrasında solüsyon pipet yardımı ile boşaltılıp 5 kez yıkama işlemi uygulandı. Kuruma olduktan sonra tüp içerisine 90 mikrolitre substrat reaktif solüsyonu eklenip 37 derecede 15 dakika inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında ependorf tüp içerisine 50 mikrolitre durdurma solüsyonu eklendi ve hemen ardından 450 nm dalga boyunda optik dansite (OD) değeri okundu. OD değeri tespit edildikten sonra ise IGF-1 serum düzeyi hesaplandı.

Ghrelin düzeyi incelemesi için Affmetrix Human Ghrelin Platinum Elisa kit kullanıldı. Mikro stripler yıkama solüsyonu ile 2 kez yıkandı. Tüp içerisine 100 mikrolitre serum örneği alındı. Üzerine 50 mikrolitre dilüe biotin konjugat solüsyonu eklendi. Mikro stripler ile birlikte oda sıcaklığında (18-25 derece) 2 saat inkübe edildi. Solüsyon boşaltıldıktan sonra 6 kez yıkama solüsyonu ile yıkandı. 100 mikrolitre dilüe Streptavidin- HRP eklendi ve mikro stripler ile birlikte oda sıcaklığında 1 saat inkübe edildi. Solüsyon boşaltılıp mikro stripler yıkama solüsyonu ile 6 kez yıkandı. 100 mikrolitre Tetrametilbenzidin (TMB) substrat solüsyonu eklendi. Oda sıcaklığında 30 dakika inkübe edildikten sonra 100 mikrolitre durdurma solüsyonu eklenip 450 nm dalga boyunda mikro okuyucuda sonuçlar hesaplandı.

Leptin düzeyi incelemesi için DRG Leptin Sandwich Elisa kit kullanıldı. 15 mikrolitre serum örneği ependorf tüpe alındıktan sonra üzerine 100 mikrolitre Assay buffer solüsyonu eklendi. Oda sıcaklığında 2 saat inkübe edildi. Solüsyon boşaltıldıktan sonra 300 mikrolitre yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkama işlemi uygulandı. Kuruma sonrasında ependorf tüp içerisine 100 mikrolitre antiserum eklendi ve oda sıcaklığında 30 dakika inkübe edildi. Sonrasında pipet ile solüsyon boşaltılıp 300 mikrolitre yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkama işlemi yapıldı. Üzerine 100 mikrolitre enzim kompleks solüsyonu eklenip oda sıcaklığında 30 dakika inkübasyon uygulandı. İnkübasyon sonrasında solüsyon boşaltılıp 300 mikrolitre yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkama işlemi uygulandı. Ependorf tüpe substrat solüsyonu eklenip oda sıcaklığında 15 dakika inkübe edildi. Sonrasında enzimatik reaksiyonu durdurmak için 50 mikrolitre durdurma solüsyonu eklendi. İdeal sonuç değerini elde etmek için durdurma solüsyonu eklendikten 10 dakika sonra 450 nm dalga boyunda OD değerleri bakılıp sonuçlar hesaplandı.

## 4.BULGULAR

Çalışma 15.09.18- 15.12.18 tarihleri arasında yaşları 6 ile 12 arasında değişmekte olan, 31'i (%37.8) kız ve 51'i (%62.2) erkek olmak üzere Adenotonsiller Hipertrofi/ATH grubu ve Kontrol/K grubu olacak şekilde toplamda 2 grupta ve toplam 82 çocuk ile yapılmıştır. Olguların yaşları ortalaması  $8.52 \pm 2.21$ 'dir.

**Tablo 3:** Olguların genel özelliklerinin değerlendirilmesi

		KONTROL GRUBU (n=40)		ADENOTONSİLLER HİPERTROFİ (ATH) GRUBU (n=42)		P
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Kız	14	35,0	17	40,5	0.609
	Erkek	26	65,0	25	59,5	
Kilo Percantil	3p altı	0	0,0	1	2,4	0.001
	3-10	0	0,0	2	4,8	
	10-25	0	0,0	7	16,7	
	25-50	6	15,0	20	47,6	
	50-75	13	32,5	10	23,8	
	75-90	13	32,5	2	4,8	
	90-97	3	7,5	0	0,0	
	97p üstü	5	12,5	0	0,0	
Boy Percantil	3p altı	0	0,0	4	9,5	0.001
	3-10	0	0,0	1	2,4	
	10-25	0	0,0	6	14,3	
	25-50	9	22,5	18	42,9	
	50-75	9	22,5	9	21,4	
	75-90	11	27,5	2	4,8	
	90-97	4	10,0	2	4,8	
	97p üstü	7	17,5	0	0,0	
Adenoid Grade	Yok	27	67,5	0	0,0	0.001
	Koanayı %25'den az dolduran	13	32,5	0	0,0	
	Koanayı %25-50 dolduran	0	0,0	25	59,5	
	Koanayı %50-75 dolduran	0	0,0	15	35,7	
	Koanayı %75 ve üstü	0	0,0	2	4,8	
Tonsil Grade	Yok	31	77,5	0	0,0	0.001
	Havayolunu %25'den az obstrükte eden	9	22,5	0	0,0	
	Havayolunu %25-50 obstrükte eden	0	0,0	38	90,5	
	Havayolunu %50-75 obstrükte eden	0	0,0	2	4,8	
	Havayolunu %75'den fazla obstrükte eden	0	0,0	2	4,8	

- ATH ve kontrol gruplarının cinsiyet dağılımı benzer bulundu ( $P=0.609$ ).
- Kilo Percentile dağılımları gruplar arasında anlamlı farklılık göstermekteydi ( $P=0.001$ ) ve 10 percentile altındakilerin, 40-75 percentile arasında olanların ve 90-97 percentile arasında olanların dağılımı her iki grupta benzer çıktı. Buna karşın 10 ile 50 percentile arasında olanların ATH grubunda anlamlı düzeyde daha yüksek oranda olduğu ve 75-90 percentile arasındaki bireylerin ve 97 percentile üzerinde olanların sağlıklı gruptaki olgularda anlamlı düzeyde daha yüksek oranda olduğu görüldü. Bu sonuç genel olarak ATH grubundaki olguların daha düşük kiloda olduğunu göstermektedir.
- Boy Percentile dağılımları gruplar arasında anlamlı farklılık göstermekteydi ( $P=0.001$ ). 3 percentile altı olan ve 10 ile 50 percentile arasında olanların oranı ATH grubunda anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu. Buna karşın 75-90 percentile arasındaki olguların ve 97 percentile üzerinde olanların kontrol grubundaki olgularda anlamlı düzeyde daha yüksek oranda olduğu görüldü. Ancak 3-10 percentile arasında bulunan, 50-70 percentile arasında bulunan ve 90-97 percentile arasında olanların oranı her iki grupta da benzer çıktı. Boy percentile dağılımı için genel bir değerlendirme yapıldığında ATH grubundaki olguların daha kısa boyda olduğu söylenebilir.
- Adenoid grade sonuçlarının gruplara göre dağılımı incelendiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu görüldü ( $P=0.001$ ). Adenoid dokusu olmayan (grade 0) ve adenoid dokusu koanayı %25'den az doldurmuş (grade 1) olanların oranı kontrol grubunda, koanayı %25-50 (grade 2) ve %50-75 (grade 3) doldurmuş olanların oranı ATH grubunda anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu.

- Tonsil grade sonuçlarının gruplara dağılımı incelendiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu görüldü (P=0.001). Tonsil grade 0 olan ve havayolunu %25'den az obstrükte eden tonsilli olanların (grade 1) oranı kontrol grubunda, tonsiller havayolunu %25-50 obstrükte eden (grade 2) oranı ATH grubunda anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu.

**Tablo 4:** Adenotonsiller Hipertrofi ve Kontrol grubundaki olguların sayısal özelliklerine ait tanımlayıcı değerler

	KONTROL GRUBU						ADENOTONSİLLER HİPERTROFİ GRUBU						P
	N	Mean	SD	Percentiles			N	Mean	SD	Percentiles			
				25 <sup>th</sup>	Median	75 <sup>th</sup>				25 <sup>th</sup>	Median	75 <sup>th</sup>	
Yaş	40	8,7	2,2	7,0	8,5	11,0	42	8,4	1,8	7,0	8,0	9,3	0,438
Boy	40	136,1	16,5	122,8	134,5	147,8	42	128,5	11,6	120,0	127,5	136,5	<b>0,020</b>
Kilo	40	34,8	12,5	24,0	33,5	45,0	42	27,4	7,1	22,8	25,0	30,5	<b>0,002</b>
VKI	40	18,2	3,0	16,1	17,0	20,3	42	16,1	1,7	15,1	16,2	16,9	<b>0,001</b>
Leptin Düzeyi	40	8,2	9,2	0,1	1,1	18,8	42	4,8	7,9	0,2	0,6	6,1	<b>0,049</b>
Ghrelin Düzeyi	40	1059	391,3	790,2	1014,1	1389	42	1181,3	451,2	848,7	1276,5	1482,9	0,193
IGF-1 Düzeyi	40	19,2	18,9	6,9	10,8	29,3	42	16,6	13,5	6,9	10,9	22,1	0,478

ATH ve kontrol gruplarındaki olguların sayısal tipteki özellikleri karşılaştırıldığında; Boy, Kilo, VKI ve Leptin düzeylerinin kontrol bireylerinde anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görüldü. Tablo 4' de yer alan diğer özellikler bakımından iki grup arasında anlamlı farka rastlanmadı.

**Tablo 5:**Kontrol grubunda ölçülen özellikler arasındaki korelasyonlar

		Boy_Percantil	Adenoid_Grade	Tonsil_Grade	Leptin_Düzeıı	Ghrelın_Düzeıı	IGF_1_Düzeıı
Kilo Percantil	r	<b>,604</b>	,055	,135	,034	,198	,056
	P	<b>,000</b>	,735	,407	,837	,221	,731
	N	<b>40</b>	40	40	40	40	40
Boy Percantil	r		,154	,191	,134	-,138	,299
	P		,342	,237	,408	,397	,061
	N		40	40	40	40	40
Adenoid Grade	r			<b>,777</b>	-,053	-,208	-,132
	P			<b>,000</b>	,744	,198	,418
	N			<b>40</b>	40	40	40
Tonsil Grade	r				-,101	-,148	-,091
	P				,535	,363	,578
	N				40	40	40
Leptin Düzeıı	r					-,088	-,262
	P					,589	,102
	N					40	40
Ghrelın Düzeıı	r						-,246
	P						,126
	N						40
IGF-1 Düzeıı	r						
	P						
	N						

Kontrol grubunda, olguların; kilo persentile ile boy persentile arasında, adenoid grade ile tonsil grade arasında anlamlı pozitif korelasyon bulundu buna karşın kontrol grubunda diğer ilişkiler anlamlı bulunmadı.

**Tablo 6:** Adenotonsiller Hipertrofi grubunda ölçülen özellikler arasındaki korelasyonlar

		Boy_Percantil	Adenoid_Grade	Tonsil_Grade	Leptin_Düzeiy	Ghrelın_Düzeiy	IGF_1_Düzeiy
Kilo Percantil	r	,620	-,102	-,175	,058	,014	,144
	P	,000	,521	,269	,717	,930	,363
	N	42	42	42	42	42	42
Boy Percantil	r		-,226	-,017	-,071	,016	,156
	P		,150	,915	,653	,920	,323
	N		42	42	42	42	42
Adenoid Grade	r			-,101	,052	,034	,259
	P			,524	,745	,830	,098
	N			42	42	42	42
Tonsil Grade	r				,199	,151	-,151
	P				,207	,340	,340
	N				42	42	42
Leptin Düzeiy	r					,001	-,169
	P					,994	,283
	N					42	42
Ghrelın Düzeiy	r						-,388
	P						,011
	N						42
IGF-1 Düzeiy	r						
	P						
	N						

Adenotonsiller hipertrofi grubunda, olguların; kilo persentile ile boy persentile arasında anlamlı pozitif korelasyon bulundu buna karşın ghrelın düzeiy ile IGF-1 düzeiy arasında anlamlı negatif korelasyon bulundu. ATH grubunda diğeri ilişkiler anlamlı bulunmadı.

## İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilere ait uygun tanımlayıcı istatistikleri hesaplandı ve tablolar halinde verildi. Sayısal tipteki özelliklerin normal dağılıma uyumu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Sayısal özelliklerin iki gruptaki varyansları Levene testi ile karşılaştırıldı. Yaş, boy, kilo ve VKI ölçümlerinin her iki grupta da normal dağılım gösterdiği bulundu. Ancak diğer sayısal türdeki özelliklerin hasta ve kontrol gruplarında normal dağılıma uymadığı belirlendi. Ayrıca bu özellikler bakımından grupların varyanslarının da homojen olmadığı görüldü. Parametrik testlere ilişkin bu iki varsayım yerine gelmediği için sayısal özellikler bakımından iki grubun karşılaştırılmasında Welch testi kullanıldı. İki grupta sayısal özellikler arası ilişkiler Spearman rank korelasyon analizi ile değerlendirildi. Kategorik özelliklerin kategorilerinin gruplara dağılımı Fisher-Freeman-Halton testi ile incelendi. İstatistik anlamlılık düzeyi olarak  $P<0.05$  alındı ve hesaplamalarda SPSS (ver. 23) programı kullanıldı.

## 5.TARTIŞMA

Adenoid ve tonsil lenfoid dokusu insan organizmasının en önemli savunma sistemlerindedir. Doğumda çok küçük bir lenfoid doku iken bağışıklık sisteminin gelişmesi ve sık bakteriyel enfeksiyonlar ile karşılaşma sonucu hipertrofiye uğrayabilir. Bu duruma adenotonsiller hipertrofi denmektedir (89).

Adenotonsiller hipertrofiye sahip olan çocuklarda büyüme gelişme geriliği sık görülen bir durumdur. Leptin, ghrelin ve IGF-1 çocuklarda büyüme ve gelişmede rol alan önemli faktörlerdir. Bundan dolayı, “Adenotonsiller hipertrofiye sahip olan çocuklarda normal çocuklara göre büyüme gelişmeyle ilişkili olan leptin, ghrelin ve IGF-1 düzeylerinin arasındaki ilişki nasıl?” sorusu akla gelmektedir.

IGF-1, büyüme hormonu ile birlikte hücreleri yenileyen ve çoğaltan hormondur ve büyüme-gelişmenin direk göstergesi olarak kullanılabilir. IGF-1 temel olarak karaciğer ve periferik dokulardan salgınır ve serum IGF-1 seviyesinin ölçümü teorik olarak GH eksikliğini belirlemek için kullanılabilir. Ancak; yaş, pubertal ve beslenme durumu sonuçlar değerlendirilirken göz önünde bulundurulmalıdır. Dolaşımdaki IGF-1 ve IGFB-3 seviyeleri, GH salgılanmasındaki fizyolojik değişikliklerle uyumludur ve diurnal GH salgılanması ile aralarında güçlü bir ilişki vardır. Bu nedenle IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri, ortalama günlük GH miktarını yansıtır (80,81). Literatürde adenotonsiller hipertrofisi olan hastalarda büyüme ve gelişmenin değerlendirilmesi açısından adenotonsillektomi öncesi ve sonrası IGF değerlerinin incelendiği çok sayıda çalışma bulunmasına rağmen; adenotonsiller hipertrofisi olan ve olmayan gruplarda IGF düzeyinin araştırıldığı az sayıda çalışma bulunmaktadır. Şen TA ve ark., yaptıkları çalışmada; adenotonsiller hipertrofisi olan çocuklarda serum IGF-1 ve ghrelin seviyelerinin normal sağlıklı çocuklara göre düşük olabileceği hipotezini ortaya atmışlardır. Çalışmaya; 8-12 yaş aralığında adenotonsiller hipertrofisi olan 44 çocuk ve aynı yaş aralığında 40 sağlıklı çocuk dahil etmişlerdir. Çalışma sonucunda adenotonsiller hipertrofisi olan çocuklarda serum IGF-1 ve ghrelin düzeylerinin adenotonsiller hipertrofisi olmayan kontrol

grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğunu bildirmişlerdir ve ghrelinin ATH grubunda daha düşük olmasının, bu grupta iştahın daha az olmasına bağlı olabileceğini ifade etmişlerdir (90). Bizim çalışmamızda kontrol grubu ve ATH grubu arasında serum IGF-1 ve ghrelin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Ancak yine de serum IGF-1 düzeyleri kontrol grubunda ATH grubuna göre daha yüksek bulundu (Kontrol grubunda:19.2 ng/ml, ATH grubunda 16.6 ng/ml). Bununla birlikte bizim çalışmamızda ghrelin düzeyleri ise ATH grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu (ATH grubunda: 1181 ng/ml, Kontrol grubunda: 1059 ng/ml). Bu açıdan bakıldığı zaman bizim çalışmamız; IGF-1 sonuçları açısından Şen TA ve ark.'nın yapmış olduğu çalışma ile paralellik göstermekle birlikte ghrelin sonuçları açısından farklılık göstermektedir. Bizim çalışmamızın ghrelin düzeyleri sonuçlarından yola çıkarak; ATH'si olan çocuklarda oral alım ve iştah azlığı olduğu için, bu çocuklarda oral besin alımını arttırmak için ghrelin seviyelerinin yükselmiş olabileceği hipotezini bize düşündürmektedir.

Fiziksel gelişim çocukların büyüme takibini yönetim açısından çok önemli bir parametredir. Çocuklarda büyüme ve gelişme geriliğinin altta yatan birçok sebebi bulunmaktadır. Çocuklarda havayolu obstrüksiyonuna bağlı nefes alma sorunları ve uyku bozuklukları göz ardı edilebilmektedir. Çocuklarda büyüme gelişme bozukluklarının adenotonsiller hipertrofi ile ilişkisi olabilir ancak günümüzde bunun patofizyolojisi ile ilgili net bir mekanizma bulunmamaktadır. Adenotonsiller hipertrofisi olan çocuklar genellikle; büyüme geriliği, sık havayolu enfeksiyonu ve ağız açık solunum şikayetleri ile polikliniğe başvurmaktadır. Literatürde adenotonsiller hipertrofisi ile ilişkili büyüme gelişme geriliğinin prevalansı %1-46 arasında bildirilmiştir (91-93).

Adenotonsil hipertrofisi, gelişme dönemindeki çocuklarda boy uzaması ve kilo alımında geri kalmaya neden olur. Vücut Kitle İndeksi (VKİ); kilo ve boy arasındaki ilişkiyi göstermesi nedeniyle çocuklarda büyüme gelişmenin takibinde kullanılan çok önemli bir parametredir.Ersoy ve arkadaşları adenotonsil hipertrofili çocuklarda büyüme gelişme üzerine

yapmış oldukları çalışmada, çok fazla anlamlı olmasa da, bu çocukların aynı yaştaki sağlıklı çocuklardan daha kısa olduklarını bulmuşlardır (94). Bizim çalışmamızda kontrol grubunda VKİ, boy persentil ve kilo persentil değerleri ATH grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek gözlenmiştir. Bunun yanında literatürde obstüriktif adenotonsil hipertrofisi olan çocuklarda adenotonsillektomi sonrası besin alımının arttığı, büyüme ve gelişmede iyileşme olduğunu gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır (95-99).

Ghreltin, 28 aminoasit olarak mideden salgılanır. Aktif formu, büyüme hormonu serbestleştirici reseptör (GHS-R) tip 1a üzerinde güçlü bir aktivite gösterir. Asıl aktif parçasını, gly-ser-ser-p segmentleri oluşturur. Ghreltinin primer hedefi hipotalamustaki arcuate nükleus olmasına rağmen, hipofizden de lokal olarak sentezlenip, GH salınımı üzerine otokrin ve parakrin etki yapabilir (37-41).

Ghreltin, temel olarak; yiyecek alımı, enerji balansı ve büyüme üzerine etki eder. Ayrıca, ghreltin stimülasyonu sonucu artan büyüme hormonu, yağ kullanımını azaltıp yağ dokusu oluşumuna katkıda bulunur. Literatürde, insanlarda intravenöz yoldan ghreltin verilmesi, laktotropik ve kortikotropik etki gösterdiğini gösteren çalışmalar vardır. Yine intravenöz ghreltin infüzyonunun aldosteron ve kortizolü artırdığı gösterilmiştir (100-102).

GH' un hipofizden salınımı, hipotalamustan kaynaklanan GH serbestleştirici hormon (GHS-R) ve somatostatinin kontrolü altındadır. Somatostatin, GH salınımını inhibe ederken, GHS-R aktive eder. Açlık sırasında serum ghreltin konsantrasyonundaki değişiklikler GH seviyesindeki değişikliklere benzerdir. Bu nedenle, açlık sırasında GH sekresyonu için ghreltin önemli bir faktördür (103).

Ghreltin, intrauterin hayatta, ağırlıklı olarak plasentadaki sitotrofoblastlardan ve bazı sinsityotrofoblastlardan salgılanır ve intrauterin 3. haftadan itibaren ghreltin düzeyi tespit edilebilir (38).

Adenotonsiller hastalık, immün hücreleri aktive ederek inflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olur. İmmün hücrelerden salınan bu sitokinler, santral sinir sistemini etkileyerek gıda alımı ve enerji balansı üzerine negatif etki yapabilir. İnfamatuvar sitokinlerin

regülasyonu hastalık seyrinde önemli değişikliklere yol açabilmektedir. Ghrelinin immün cevaptaki fonksiyonel yeri tam olarak aydınlatılamamış olmasına rağmen yapılan bazı çalışmalarda IL-1B, IL-6 ve TNF $\alpha$  gibi anorektik proinflamatuvar sitokinleri inhibe ettiği gösterilmiştir. Ayrıca GHS-R salınımını artırarak T lenfositlerinden leptin tarafından uyarılan sitokin salınımını da inhibisyona uğratar (37-40). Bu hastalara adenotonsillektomi ameliyatı uygulanması sonrasında inflamasyonun azalması, anorektik sitokinleri azaltarak büyüme gelişmeyi artırıcı yönde etki yapabilir. Bu da inflamasyona yanıt olarak yükselen ghrelin düzeylerinin ameliyat sonrası azalmasını açıklayan nedenlerden birisi olarak düşünülebilir.

Ghrelin serum seviyesi açlıkta yükselip, yemekten sonra ise düşer. Bu bilgi göstermiştir ki, serum ghrelin seviyesi açlıkta ve GH' un yükseldiği, gestasyon ve erken ektrauterin yaşam gibi diğer durumlarda önemli bir rol oynar. Ayrıca insülin, insülin benzeri faktör (IGF 1) ve onların bağlandıkları peptidler (IGFBPs) fetal hayatta GH salınımında önemli bir rol oynar. Bu faktörler ektrauterin yaşamda GH değerlerinin belirlenmesi ve nutrisyonel bozuklukların tespiti için faydalı birer belirteçtir (104,105). Ghrelin ve insülin seviyeleri arasında açlıkta ve hafif kahvaltı sonrası korelasyon bulunamamıştır. Çocuklarda ghrelin seviyesi ve IGF-1 seviyesi arasında ise negatif bir ilişki tespit edilmiş fakat bu durum GH ile ilişkili bulunmamıştır (37). Bizim çalışmamızda, biz de ATH grubunda; ghrelin seviyesi ile IGF-1 seviyesi arasında anlamlı negatif korelasyon tespit ettik. Bu bulgu bize ATH olan çocuklarda azalan IGF-1 düzeyine bağlı olarak, diğer faktörlere ek olarak ghrelin düzeyindeki atıştan sorumlu olabileceğini düşündürdü. Ghrelin'in postnatal dönemdeki önemli metabolik etkileri bilinmekle birlikte yenidoğanlarda kord plazma ghrelin seviyeleri ile ilgili bilgiler henüz çok yeni ve birkaç tanedir. Buna göre ghrelin ile antropometrik ölçüler, büyüme ve beslenme bozuklukları arasında ilişki vardır. Ghrelin'in fetüsten puberteye kadar büyüme üzerindeki etkisi incelenmiştir. Kord plazma ghrelin seviyeleri term ve preterm yenidoğanda antropometrik ölçüler, insülin, leptin ve IGF-1 seviyeleri araştırılmış ve bazı sonuçlar elde edilmiştir. Buna göre erkek ve kız yenidoğanda ghrelin seviyeleri ile cinsiyet arasında fark bulunmazken, Tanner sınıflandırmasında birden beşe doğru ghrelin seviyeleri progresif olarak azalmıştır. Regresyon

analizi yapıldığında yaş ve ghrelin seviyeleri arasında ve Tanner evreleri ve ghrelin seviyeleri arasında her ikisinde de negatif korelasyon bulunmuştur. Term infantlarda ghrelin seviyeleri düşük doğum ağırlıklı çocuklarda (DDA), yüksek doğum ağırlıklı çocuklara (YDA) göre önemli derecede yüksek bulunmuştur. Literatürde yapılmış olan çalışmalarda çocukluk çağı ve adolesan dönemde VKİ ile ghrelin seviyeleri arasında negatif korelasyon bulunmuş olup ghrelin seviyeleri VKİ düşük olanlarda en yüksek bulunmuştur (99). Ancak bizim çalışmamızda VKİ ile ghrelin seviyeleri arasında negatif korelasyon tespit edilmedi.

Leptin sekresyonunu regüle eden en önemli faktör vücut ağırlığıdır. Serum leptin seviyeleri ile adipoz dokunun total kütlesi arasında pozitif bir korelasyon mevcuttur. Leptinin vücuttaki başlıca rolü, beyin (özellikle hipotalamus) üzerine negatif feedback etki ile gıda alımını ve enerji metabolizmasını düzenlemek ve obezite gelişmesini engellemektir. Leptin reseptörleri başta hipotalamus olmak üzere serebellum, beyin korteksi, hipokampus, talamus, koroid pleksus, leptomeninkste bulunur ki bu alanların beslenme alışkanlığı üzerine önemli görevleri vardır (85). Leptin reseptörlerine bağlandığında, beslenme davranışı düzenlenir, metabolizma hızı ayarlanır, sempatik sinir sistemi aktive edilir, anjiyogenez uyarılır, termogenez artar, sonuçta hücre büyümesi ve proliferasyonu gelişir(83). İnsülin, glukokortikoidler, proinflamatuvar sitokinler, akut enfeksiyon, doku hipoksisi ve prolaktin leptin sentezini stimüle ederken; tiroid hormonları, testosteron, büyüme hormonu, somatostatin, serbest yağ asitleri, uzun süre soğuğa maruz kalma ve katekolaminler leptin üzerinde inhibitör etki gösterirler (86).

Leptin eksikliğinin obezite ile sonuçlandığı günümüzde artık oldukça iyi bilinen ve kabul edilmiş bir gerçektir. Obez olan Ob/ob farelerdeki leptin genindeki bir mutasyon obezite, artmış gıda alımı ve diyabet gelişmesi ile sonuçlanmaktadır. Aynı farelerde adipositlerden leptin sentez ve sekresyonunun bozuk ve yetersiz olduğu da saptanmıştır. Benzer şekilde leptine direnç gösteren db/db fareler de obezdirlir ve tıpkı ob/ob fareleri gibi bunlarda da leptin yeterli fonksiyon gösterememektedir. Obez insanlarda leptin geninde henüz farelerdeki gibi bir mutasyon saptanamasa da, serum leptin konsantrasyonları obezite göstergeleri olan VKİ ve

vücut yağ kütlesi oranı ile pozitif bir korelasyon göstermektedir. Obez insanların büyük çoğunluğunda serum leptin konsantrasyonları yüksektir ve kilo verilmesi ile tekrar azalır. Leptin antiobezite etkisini başlıca enerji alımını azaltarak ve enerji harcanmasını artırarak (sempatik sinir sistemi aktivasyonu, termogenezis, artmış oksijen tüketimi) göstermektedir (83).

Literatürde Salman ve ark., yapmış oldukları çalışmada; adenotonsillektomiden 3 ay sonra, preoperatif döneme göre; leptin düzeylerinin yükseldiğini ve ghrelin seviyelerinin de düştüğünü tespit etmişlerdir. Aynı zamanda; preoperatif ATH grubunda kontrol grubuna göre leptin düzeylerini daha düşük, ghrelin düzeylerini ise daha yüksek bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda ise kontrol grubunda, ATH grubuna göre leptin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek tespit edilmiştir. Ghrelin düzeyleri açısından ise 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiş olmakla birlikte; ghrelin düzeyi ATH grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek tespit edilmiştir (ATH grubunda: 1181 ng/ml, Kontrol grubunda: 1059 ng/ml). Bu açıdan bizim çalışmamızın sonuçları Salman ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmanın sonuçları ile paralellik göstermektedir (106).

Literatürde yapılmış olan çalışmalarda VKİ ile leptin düzeyi arasında pozitif korelasyon olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda bu 2 parametre arasında pozitif korelasyon tespit edilmemiş olmakla birlikte kontrol grubunda VKİ ve Leptin düzeyleri ATH grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek gözlenmiştir ( $p < 0.05$ ). Bu sonuç bize adenotonsiller hipertrofisi olan çocuklarda adipoz dokunun daha az bulunması ve leptinin adipoz dokudaki yağ hücrelerinden sentezlenip salınması nedeniyle; ATH olan çocuklarda VKİ'nin ve leptinin daha düşük olduğunu göstermektedir.

## 6. SONUÇ

- 1) Çalışmamıza dahil edilen 6 ile 12 yaş aralığındaki toplam 82 çocuğun; 31'i (%37.8) kız ve 51'i (%62.2) erkek çocuktur.
- 2) Kilo Persentile dağılımları gruplar arasında anlamlı farklılık göstermekteydi ( $P=0.001$ ); kontrol grubunda, ATH grubuna göre daha yüksek bulundu. Bu sonuç genel olarak ATH grubundaki olguların daha düşük kiloda olduğunu göstermektedir.
- 3) Boy Persentile dağılımları gruplar arasında anlamlı farklılık göstermekteydi ( $P=0.001$ ); kontrol grubunda, ATH grubuna göre daha yüksek bulundu. Boy persentile dağılımı için genel bir değerlendirme yapıldığında ATH grubundaki olguların daha kısa boyda olduğu söylenebilir.
- 4) Leptin düzeyi kontrol grubunda adenotonsiller hipertrofi grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu.
- 5) VKI düzeyi kontrol grubunda adenotonsiller hipertrofi grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu.
- 6) Ghrelin düzeyi açısından 2 grup arasında yapılan istatistiksel analizler sonucunda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı. Ancak yine de çalışmamızda serum ghrelin düzeyleri ATH grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek tespit edildi (ATH grubunda: 1181 ng/ml, Kontrol grubunda: 1059 ng/ml).
- 7) IGF-1 düzeyleri açısından 2 grup arasında yapılan istatistiksel analizler sonucunda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı. Ancak yine de çalışmamızda serum IGF-1 düzeyleri kontrol grubunda ATH grubuna göre daha yüksek tespit edildi (Kontrol grubunda: 19.2 ng/ml, ATH grubunda 16.6 ng/ml).
- 8) Kontrol grubunda, olguların; kilo persentile ile boy persentile arasında anlamlı pozitif korelasyon bulundu.
- 9) Kontrol grubunda, olguların; adenoid grade ile tonsil grade arasında anlamlı pozitif korelasyon bulundu.

- 10)** Kontrol grubunda diğer ilişkiler anlamlı bulunmadı.
- 11)** Adenotonsiller hipertrofi grubunda, olguların; kilo persentile ile boy persentile arasında anlamlı pozitif korelasyon bulundu.
- 12)** Adenotonsiller hipertrofi grubunda, olguların; ghrelin düzeyi ile IGF-1 düzeyi arasında anlamlı negatif korelasyon bulundu.
- 13)** ATH grubunda diğer ilişkiler anlamlı bulunmadı.



## 7. KAYNAKLAR

- 1) Alatas N, Baba F. Proliferating active cells, lymphocyte subsets, and dendritic cells in recurrent tonsillitis: their effect on hypertrophy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;134(5):477-83.
- 2) Kaya S. Tonsil. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2005: 38-48.
- 3) Alan D, Kornblut A. Non neoplastic diseases of the tonsils and adenoids. In: Paparella M, Shumrick DA, Gluckman JL, Meyerhof WL (eds). *Otorhinolaryngology*. W. B. Saunders Company, 1991;3:2129-47.
- 4) Ersoy B, Yüçetürk AV, Taneli F, Urk V, Uyanik BS. Changes in growth pattern, body composition and biochemical markers of growth after adenotonsillectomy in prepubertal children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2005;69(9):1175-81.
- 5) Soultan Z, Wadowski S, Rao M, Kravath RE. Effect of treating obstructive sleep apnea by tonsillectomy and/or adenoidectomy on obesity in children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1999;153(1):33-7.
- 6) Fernandes AA, Alcântara TA, D'Avila DV, D'Avila JS. Study of weight and height development in children after adenotonsillectomy. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2008;74(3):391-4
- 7) Smith DF, Vikani AR, Benke JR, Boss EF, Ishman SL Weight gain after adenotonsillectomy is more
- 8) Yoshihara F, Kojima M, Hosoda H, Nakazato M, Kangawa K. Ghrelin: a novel peptide for growth hormone release and feeding regulation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002;5:391-5.
- 9) Korbonits M, Goldstone AP, Gueorguiev M, Grossman AB. Ghrelin-a hormone with multiple functions. *Frontiers in Neuroendocrinology* 2004;25:27-68.

- 10) Alver A. Sıçan Yağ Hücrelerinde Leptin Hormonu ile Karbonik Anhidraz 3 İzoenzimi Arasındaki Etkileşiminin İn Vitro İncelenmesi. Doktora Tezi, Karadeniz üniversitesi sağlık bilimleri enstitüsü . Trabzon, 2003.
- 11) Kaya S. Tonsil. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 2005 ; 13.
- 12) Kaya S. Tonsil. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 2005 ; 14-17.
- 13) Özşahinoğlu C, Soylu L, Seçinti E. Pratik Pediatrik Otolaringoloji. Adana: Çukurova Üniversitesi Basımevi, 1993.
- 14) Kornblut AD. The Pharynx: Non- neoplastic disease of the tonsils and adenoids. In: Paparella MM, Shumrick DA. Gluckman JL, Meyerhoff WL. Eds Otolaryngology vol 3: Head and Neck, 3 nd ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1991; 2129–2147.
- 15) Brodsky L. Tonsillitis, tonsillectomy, and adenoidectomy. In: Bailey BJ, Calhoun KH. Eds. Head and Neck Surgery-Otolaryngology Vol 1, 2 nd Ed., New York: Lippincott-Raven Press, 1998 ; 1221-1235.
- 16) Gates CA. Adenoidectomy for otitis media with effusion. Ann Otol Rhinol Laryngol (Suppl 16) ,1994; 5 : 54–58.
- 17) Gerwat J. The structure and function of the nasopharyngeal lymphoid tissue with special reference to the etiology of secretory otitis..J Laryngol Otol, 1975 ; 89: 169- 174.
- 18) Casselbrant ML What is wrong in chronic adenoiditis/ tonsillitis anatomical considerations. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology, 1999 ; 49 : 133- 135.
- 19) Bernstein JM, Rich GA, Odziemiec C, Ballou M. Are thymus-derived lymphocytes (Tcells) defective in the nasopharyngeal and palatina tonsils of children? Otolaryngol Head Neck Surg 1993; 109:693 – 700.
- 20) Brandtzaeg P. Immune function of human nasal mucoza and tonsils in health and disease. In: Bienestock J Eds: Immunology of Lung and Upper Respiratory Tract, New York: McGraw-Hill, 1984; 28 – 95.

- 21) Bernstein JM, Scheeren R, Schoenfeld E, Albini B. The distribution of immunocompetent cells in the compartments of palatine tonsils in bacterial and viral infections of the upper respiratory tract. *Acta Otolaryngol Suppl (Stoch)*, 1988; 454: 153- 162.
- 22) Bernstein JM. Immunologic reactivity in the middle ear in otitis media with effusion. *Otolaryngol Clin North America Review*, 1991; 24 : 845- 58.
- 23) Kaya S. Tonsil. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 2005 ; 22-26.
- 24) Kaya S, Tonsil. Ankara: Bilimsel Tıp 2005;13-132.
- 25) Potsic WP. Assessment and treatment of adenotonsillar hypertrophy in children *Am J Otolaryngol* 1992;13:259-64.
- 26) Kara CO, Tonsil-Adenoid ve Farenks Enfeksiyonları, Koç C, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi, 1, Ankara, Güneş Kitabevi, 2004;825-32.
- 27) Ruveyda B. Normal Büyüme. Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S. *Pediatric Endokrinoloji. Pediatric Endokrin ve Oksoloji Derneği Yayınları 1. Kayseri. 2003, 39-64.*
- 28) Mac Gillivray MH. Disorders of growth and development. In. P. Felig, LA. Frohman (eds). *Endocrinology and Metabolism. (4th ed.)*, New York. London. Mc Grow-ill inc. 2002:1265-1314.
- 29) Strabl JS, Thomas MJ. Human growth hormone. *Pharmacol Rev* 1994;46:1-34.
- 30) Matkovic V. Skeletal development and bone turnover revisited (editorial). *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2013-6.
- 31) Kelch RP, Lindholm UB. Juffe RB. Testosterone metabolism in target tissue es: II. Human fetal and adult reproductive tissues, perineal skin and skeletal muscle. *J Clin Endocrinol Metab* 1971;32:449.
- 32) Tanner JM, Whitehouse RH, Marshall WA, et al. Prediction of adult height, from height, bone age, and occurrence of menarche at age 4 to 16 with allowance form mid parent height. *Arch Dis Child* 1975;50:14.

- 33) Smith DW. Shifting linear growth during infancy: illustration of genetic factors in growth from fetal life through infancy. *J Pediatr* 1976;89:225-30.
- 34) Marshall WA, Tanner JM. Puberty. In: F. Falkner, JM Tanner(Eds). *Human Growth*, (2nd ed). Vol 2. New York, London: Plenum Press. 1986: 171-203.
- 35) Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA, et al. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2988-91.
- 36) Ukkola O. Endocrinological activities of ghrelin: new insights. *Eur J Inter Med* 2003;14:351-6.
- 37) Broglio F, Arvat E, Benso A, Papotti M, et al. Ghrelin: endocrine and non-endocrine actions. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15:1219-27.
- 38) Muccioli G, Tschöp M, Papotti M, Deghenghi R, Heiman M, Ghigo E. Neuroendocrine and peripheral activities of ghrelin: implications in metabolism and obesity. *Eur J Pharmacol* 2002;440:235-54.
- 39) Inui A. Ghrelin: an orexigenic and somatotrophic signal from the stomach. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2:551-60.
- 40) Yoshihara F, Kojima M, Hosoda H, Nakazato M, Kangawa K. Ghrelin: a novel peptide for growth hormone release and feeding regulation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002;5:391-5.
- 41) Korbonits M, Goldstone AP, Gueorguiev M, Grossman AB. Ghrelin-a hormone with multiple functions. *Frontiers in Neuroendocrinology* 2004;25:27-68.
- 42) Date Y, Kojima M, Hosoda H, et al.. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinol* 2000;141: 4255-61.
- 43) Dornonville C, Bjorkqvist M, Sandvik AK, et al. A-like cells in the rat stomach contain ghrelin and do not operate under gastrin control. *Regul Pept* 2001; 99:141-50.

- 44) Leonetti F, Silecchia G, Iacobellis G, et al. Different plasma ghrelin levels after laparoscopic gastric bypass and adjustable gastric banding in morbid obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:4227–31.
- 45) Sun Y, Ahmed S, Smith RG. Deletion of ghrelin impairs neither growth nor appetite. *Mol Cell Biol* 2003; 23:7973–81.
- 46) Nwokolo CU, Freshwater DA, Hare PO, Randeva HS. Plasma ghrelin following cure of *Helicobacter pylori*. *Gut* 2003; 52 : 637–40.
- 47) Suzuki H, Masaoka T, Hosoda H, et al. *Helicobacter pylori* infection modifies gastric and plasma ghrelin dynamics in Mongolian gerbils. *Gut* 2004;53:187–94.
- 48) Korbonits M, Bustin SA, Kojima M, et al. The expression of the growth hormone secretagogue receptor ligand ghrelin in normal and abnormal human pituitary and other neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:881–7.
- 49) Papotti M, Cassoni P, Volante M, Deghenghi R, Muccioli G, Ghigo E. Ghrelin-producing endocrine tumors of the stomach and intestine. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5052–9.
- 50) Corbetta S, Peracchi M, Cappiello V, et al. Circulating ghrelin levels in patients with pancreatic and gastrointestinal neuroendocrine tumors: identification of one pancreatic ghrelinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:3117–20.
- 51) Fazio S, Sabatini D, Capaldo B, et al. Preliminary study of growth hormone in the treatment of dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1996; 334:809–14.
- 52) Katugampola SD, Kuc RE, Maguire JJ, Davenport AP. Gprotein- coupled receptors in human atherosclerosis: comparison of vasoconstrictors (endothelin and thromboxane) with recentlyde- orphanized (urotensin-II, apelin and ghrelin) receptors. *Clin Sci Lond* 2002;103:171–5.
- 53) Katugampola SD, Pallikaros Z, Davenport AP. Ghrelin, a novel radioligand for localizing GHS orphan receptors in human and rat tissue: up-regulation of receptors with atherosclerosis. *Br J Pharmacol* 2001; 134:143–9.

- 54) Bisi G, Podio V, Valetto MR, et al. Acute cardiovascular and hormonal effects of GH and hexarelin, a synthetic GH-releasing peptide, in humans. *J Endocrinol Invest* 1999; 22:266–72.
- 55) Enomoto M, Nagaya N, Uematsu M, et al. Cardiovascular and hormonal effects of subcutaneous administration of Ghrelin, a novel growth hormone-releasing peptide, in healthy humans. *Clin Sci* 2003;105:431–5.
- 56) Muccioli G, Broglio F, Valetto MR, et al. Growth hormone-releasing peptides and the cardiovascular system. *Ann Endocrinol* 2000; 61: 27–31.
- 57) Nagaya N, Kojima M, Uematsu M, et al. Hemodynamic and hormonal effects of human ghrelin in healthy volunteers. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001;280:1483–7.
- 58) Nagaya N, Kangawa. Ghrelin improves left ventricular dysfunction and cardiac cachexia in heart failure. *Curr Opin Pharmacol* 2003; 3:146–51.
- 59) Nagaya N, Kangawa K. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing peptide, in the treatment of chronic heart failure. *Regul Pept* 2003; 114:71–7.
- 60) Sibilio V, Cocchi D, Pagani F, et al. Hexarelin, a growth hormone-releasing peptide, counteracts bone loss in gonadectomized male rats, *Growth Horm. IGF Res* 1999; 9:219–27.
- 61) Lehto-Axtelius D, Chen D, Surve VV, Hakanson R. Postgastrectomy osteopenia in the rat: bone structure is preserved by retaining 10–30% of the oxyntic gland area. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:437–43.
- 62) Date Y, Nakazato M, Hashiguchi S. Ghrelin is present in pancreatic alpha-cells of humans and rats and stimulates insulin secretion. *Diabetes* 2002;51:124–9.
- 63) Broglio F, Avrat E, Benso A. Ghrelin, a natural GH secretagogue produced by the stomach, induces hyperglycemia and reduces insulin secretion in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:5083–6.

- 64) Tassone F, Broglio F, Destefanis S, et al. Neuroendocrine and metabolic effects of acute ghrelin administration in human obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 ; 88:5478–83.
- 65) Lall S, Tung LYC, Ohlsson C, Jansson JO, Dickson SL. Growth hormone (GH)-independent stimulation of adiposity by GH secretagogues. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 280:132–8.
- 66) Tschop M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000; 407:908–13.
- 67) Wren AM, Small CJ, Thomas EL, et al. Continuous subcutaneous administration of ghrelin results in accumulation of adipose tissue, independent of hyperphagia or body weight gain. *Endocrine Abstracts Spring* ;2004: 35.
- 68) Avrat E, Maccario M, Di Vito L, et al. Endocrine activities of ghrelin, a natural GH secretagogue, in humans: comparison and interactions with hexarelin, a non natural peptidyl GHS, and GH-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1169–74.
- 69) Korbonits M, Trainer PJ, Beser GM. The effect of an opiate antagonist on the hormonal changes induced by hexarelin. *Clin Endocrinol* 1995;43:365–71.
- 70) Cassoni P, Papotti M, Catapano F, et al. Specific binding sites for synthetic growth hormone secretagogues in non-tumoral and neoplastic human thyroid tissue. *J Endocrinol* 2000;165:139–46.
- 71) Cassoni P, Papotti M, Ghe C, et al. Identification, characterization, and biological activity of specific receptors for natural (ghrelin) and synthetic growth hormone secretagogues and analogs in human breast carcinomas and cell lines. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1738–45.
- 72) Volante M, Allia E, Fulcheri E, et al. Ghrelin in fetal thyroid and follicular tumors and cell lines: expression and effects on tumor growth. *Am J Pathol* 2003;162: 645–54.
- 73) Muccioli G, Tschop M, Papotti M, Deghenghi R, Heiman M, Ghigo E. Neuroendocrine and peripheral activities of ghrelin: implications in metabolism and obesity. *Eur J Pharmacol* 2002;440: 235– 54.

- 74) Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2002;346:1623–30.
- 75) Hansen TK, Dall R, Hosoda H, et al. Weight loss increases circulating levels of ghrelin in human obesity. *Clin Endocrinol* 2002;56:203–6.
- 76) Tschöp M, Weyer C, Tataranni PA, Devanarayan V, Ravussin E, Heiman ML. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes* 2001;50:707–9.
- 77) Barkan AL, Dimaraki EV, Jessup SK, Symons KV, Ermolenko M, C.A. Jaffe CA, Ghrelin secretion in humans is sexually dimorphic, suppressed by somatostatin, and not affected by the ambient growth hormone levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2180–4.
- 78) Cowley MA. Hypothalamic melanocortin neurons integrate signals of energy state, *Eur J Pharmacol* 2003;480:3–11.
- 79) Bellone S, Rapa A, Vivenza D, et al. Circulating ghrelin levels as function of gender, pubertal status and adiposity in childhood. *J Endocrinol Invest* 2002;25:13-15.
- 80) Cohen, P. and Rosenfeld RG. Growth regulation In: Griffin JE and Ojeda SR (eds) *Textbook of Endocrine Physiology* (4th ed) Oxford: Oxford University Press, 2000; 286–302.
- 81) Clemmons DR. Insulin-like growth factors- 1 and its binding proteins. In: DeGroot LJ and Jameson JL (eds). *Endocrinology* (4th ed) vol 1 Philadelphia: W.B. Saunders Co, 2001; 439-460.
- 82) Meier U and Gressner AM. Endocrine Regulation of Energy Metabolism: Review of Pathobiochemical and Clinical Chemical Aspects of Leptin, Ghrelin, Adiponectin, and Resistin. *Clin Chem* 2004;50: 1511-1525.
- 83) Kralisch S, Bluher M, Paschke R. Adipokines and Adipocyte Targets in the future management of obesity and the metabolic syndrome. *Mini- Reviews in Medicinal Chemistry* 2007;7: 39-45.

- 84) Pan W, Kastin AJ. Diurnal variation of leptin entry from blood to brain involving partial saturation of the transport. *System. Life Sci* 2001;68: 2705-2714. 42.
- 85) Bjorback C, Kahn BB. Leptin signalling in the central nervous system and the periphery. *Recent Prog Horm Res* 2004;59: 305-331.
- 86) Münzberg H, Björnholm M, Bates SH. Leptin receptor action and mechanisms of leptin resistance. *Cell. Mol. Life Sci* 2005;62: 642-652.
- 87) Guzik TJ. Adipocytokines - novel link between inflammation and vascular function? *J Physiol Pharmacol* 2006;57: 505-528.
- 88) Hekimoğlu A. Leptin ve fizyopatolojik olaylardaki rolü. *Dicle Tıp Dergisi* 2006;33: 259-267.
- 89) Kaymakçı M, Yazıcı S. Çocuklarda Adenotonsillektomiye Güncel Yaklaşım, *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi Cilt:1 Sayı:1, Nisan 2012.*
- 90) Şen TA, Ayçicek A. Do children with adenotonsillar hypertrophy have lower IGF-1 and ghrelin levels than the normal children? *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 74 (2010) 665–668.
- 91) R.T. Brouillette, D. Hanson, R. David, L. Klemka, A. Szatkowski, S. Fernbach, et al., A diagnostic approach to suspected obstructive sleep apnea in children, *J. Pediatr.* 105 (1984) 10-14.
- 92) J. Ahlqvist-Rastad, E. Hultcrantz, H. Melander, H. Svanholm, Body growth in relation to tonsillar enlargement and tonsillectomy, *Int. J. Pediatr. Otolaryngol.* 24 (1992) 55–61.
- 93) E.F. Williams 3rd, P. Woo, R. Miller, R.M. Kellman, The effects of adenotonsillectomy on growth in young children, *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 104 (1991) 509–516.
- 94) Ersoy B, Yüçetürk AV, Taneli F, Ürk V, Uyanık BS. Changes in growth pattern, body composition and biochemical markers of growth after adenotonsillectomy in prepubertal children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2005;69:1175-81.

- 95) B.J. Conlon, M.J. Donnelly, D.P. Mc Shane, Tonsillitis, tonsillectomy and weight disturbance, *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 42 (1997) 17–23.
- 96) C.L. Marcus, J.L. Carroll, C.B. Koerner, A. Hamer, J. Lutz, G.M. Loughlin, Determinants of growth in children with the obstructive sleep apnea syndrome, *J. Pediatr.* 125 (1994) 556–562.
- 97) J.R. Stradling, G. Thomas, A.R.H. Warley, P. Williams, A. Freeland, Effect of adenotonsillectomy on nocturnal hypoxaemia, sleep disturbance and symptoms in snoring children, *Lancet* 335 (1990) 249–253.
- 98) E.F. Williams, W. Peak, R. Miller, R.M. Kellman, The effects of adenotonsillectomy on growth in young children, *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 104 (1991) 509–516.
- 99) Takaya K, Ariyasu H, Kanamoto N, et al. Ghrelin strongly stimulates growth hormone release in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4908- 11.
- 100) Arvat E, Maccario M, Di Vito L et al. Endocrine activities of ghrelin, a natural growth hormone secretagogue (GHS), in humans: comparison and interactions with hexarelin, a nonnatural peptidyl GHS, and GH-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1169-74.
- 101) Broglio F, Gottero C, Benso A et al. Acetylcholine does not play a major role in mediating the endocrine responses to ghrelin, a natural ligand of the GH secretagogue receptor, in humans. *Clin Endocrinol* 2003;58:92-8.
- 102) Aimaretti G, Baffoni C, Broglio F, et al. Endocrine responses to ghrelin in adult patients with isolated childhood-onset growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol* 2002;56:765-71.
- 103) Baker J, Lui JP, Robertson EJ, Efstratiadis A. Role of insulin-like growth factors in embryonic and postnatal growth. *Cell* 1993;75:73-82.
- 104) LeRoith D. Insulin-like growth factors. *N Engl J Med* 1997;336:633-40.

- 105) Chanoine JP, Yeung LP, Wong AC, Birmingham CL. Immunoreactiveghrelin in human cord blood: relation to anthropometry, leptin and growth hormone. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35:282-6.
- 106) Salman N, Ozturk G, Akin I, Kilicaslan S, Demirel F, Delibas N. The effect of adenotonsilectomy on ghrelin, leptin, IGF-1 levels and growth parameters in children with adenotonsillar hypertrophy. *J Pediatric Endocrin Met* 2014; 27(9-10): 885-890.

