

**T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ
ve
BAŞ BOYUN CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**ADENOİDEKTOMİ, TONSİLLEKTOMİ VEYA ADENOTONSİLLEKTOMİ
YAPILAN HASTALARDA
SERUM IGF-1 (İNSÜLİN LİKE GROWTH FAKTÖR 1)
VE
IGFBP-3 (İNSÜLİN LİKE GROWTH FAKTÖR BAĞLAYICI PROTEİN 3)
DÜZEYLERİ**

**Dr. Sezgin ÇELEBİ
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Muzaffer KIRIŞ**

VAN - 2007

İÇİNDEKİLER

1.ÖNSÖZ.....	4
2. ÖZET.....	5
3. SUMMARY	6
4. GİRİŞ ve AMAÇ	7
GENEL BİLGİLER.....	8
5.1. FARENGEAL TONSİL (ADENOİD)	8
5.1.a. Adenoid Doku Anatomisi	8
5.1.b. Adenoidit	9
5.1.c. Adenoid hipertrofisi	9
5.1.d. Adenoidektomi endikasyonları.....	10
5.1.e. Adenoidektomi kontrendikasyonları	10
5.1.f. Adenoidektomi komplikasyonları	11
5.1.g. Farengeal Tonsillerin Histolojik Yapısı	11
5.2. TONSİLLA PALATİNA	12
5.2.a. Tonsillerin kanlanması:	13
5.2.b. Akut Tonsillit.....	13
5.2.b.i. Tedavi	15
5.2.b.ii. Ayırıcı Tanı	15
5.2.c. Kronik Tonsillit	16
5.2.c.i. Tedavi	16
5.2.c.ii. Ayırıcı Tanı	17
5.2.d. Komplikasyonlar	17
5.2.e. Tonsiller Hipertrofi	17
5.2.f. Faringeal Hiperkeratoz	18
5.2.g. Palatin Tonsillerin Histolojik Yapısı	18
5.2.h. Tonsillektomi Endikasyonları.....	19
5.3. LİNGUAL TONSİL.....	20
5.3.a. Lingual Tonsillerin Histolojik Yapısı	20
5.4. Tubal Tonsillerin Histolojik Yapısı.....	20
5.5. TONSİL İMMÜNOLOJİ ve FİZYOLOJİSİ	21
5.5.a. Histolojik Özellikler	22
5.5.a.i. Kript Epiteli	22
5.5.a.ii. Foliküler Germinal Merkez	22
5.5.a.iii. İnterfoliküler Alan	23
5.5.b. İmmünoloji	23
5.5.b.i. İmmün Cevapta İlk Basamak (Lenfoepitelyum)	24
5.5.b.ii. İmmün Cevapta İkinci Basamak	24
5.5.c. İmmünopatoloji.....	25
5.6. BÜYÜME HORMONU	27
5.6.a. İNTRAUTERİN BÜYÜME	27
5.6.a.i. İnrauterin Büyümeyi Etkileyen Faktörler	27
5.6. b. POSTNATAL BÜYÜME.....	29
5.6. b.i. Postnatal Büyümeyi Etkileyen Faktörler.....	29
5.6.b.ii. Postnatal Dönemde Büyüme	30
5.6.c. BÜYÜME FAKTÖRLERİ	32
5.6.d. BÜYÜME HORMONU TEDAVİSİ.....	37
6. MATERYAL ve METOD	39

7. BULGULAR	41
8. TARTIŞMA.....	57
9. SONUÇ.....	62
10. KAYNAKLAR.....	63
11. ÖZGEÇMİŞ.....	70

1. ÖNSÖZ

Bu çalışmada değişik nedenlerle adenotonsillektomi yapılmış hastalarda, ameliyat sonrası 3 - 6 aylık süreçte, büyüme ve gelişmenin hormonal göstergesi olan IGF-1 (İnsülin like growth faktör 1) ve IGFBP-3 (İnsülin like growth faktör bağlayıcı protein 3) değerlerinin ameliyat öncesi değerler ile karşılaştırılması amaçlandı. Adenoid vejetasyon, kronik tonsillit ve hipertrofik tonsil nedeni ile opere edilen 96 hasta çalışmaya alındı. Tüm hastaların hem ameliyat öncesi hemde ameliyat sonrası IGF-1 ve IGFBP-3 hormon değerleri tayini için kan alındı, boy ve kiloları kaydedildi. Değişik nedenlerle adenotonsillektomi yapılan çocuklarda büyüme ve gelişme olumlu yönde etkilendiği gibi, operasyon sonrası çocukların hayat kaliteside yükselmektedir.

Uzmanlık eğitimim süresince yetişmem ve kendimi geliştirmem açısındanengin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım ve tezimin hazırlanmasının her aşamasında büyük özveri gösteren, çalışmamda sabırla yol gösteren ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Muzaffer Kırış'a saygı ve şükranlarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince kendimi geliştirmem açısındanengin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocalarım; Sayın Doç. Dr. Hakan ÇANKAYA'ya, Sayın Doç Dr. Köksal YUCA'ya, Sayın Yrd. Doç. Dr. Ahmet Faruk KIROĞLU'na, istatistik çalışmalarım ve teknik konularda emeği geçen Sayın Yrd. Doç. Dr. Murat KAYRI'ye, klinikte beraber çalıştığım tüm doktor arkadaşlarıma, hemşire ve personele, beş yıllık uzmanlık eğitimim süresince beni yalnız bırakmayan aileme sonsuz teşekkürler sunarım.

2.ÖZET

Kulak burun boğaz (K.B.B), pratiğinde en sık yapılan operasyon olan adenotonsillektominin, ameliyat sonrası kişide oluşturacağı olumlu ve olumsuz etkilerin iyi bir şekilde ortaya konması gereklidir. Söz konusu ameliyattan sonra çocuklarda büyüme ve gelişmenin hızlandığı pratikte çok iyi bilinmesine rağmen teorik olarak bu konuda yapılan çalışmalar az sayıdadır. Bu çalışmanın amacı değişik nedenlerle adenotonsillektomi yapılmış hastalarda, ameliyat sonrası 3 - 6 aylık süreçte, büyüme ve gelişmenin hormonal göstergesi olan IGF-1 (İnsülin like growth faktör 1) ve IGFBP-3 (İnsülin like growth faktör bağlayıcı protein 3) değerlerini ameliyat öncesi değerler ile karşılaştırmaktır.

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi K.B.B. Kliniği'nde Ekim 2005- Haziran 2006 tarihleri arasında adenoid vejetasyon, kronik tonsillit ve hipertrofik tonsil nedeni ile opere edilen 96 hasta çalışmaya alınmıştır.

Tüm hastaların anamnez ve bulguları kaydedildikten sonra, ameliyat öncesi IGF-1 ve IGFBP-3 hormon değerleri tayini için kan alındı, boy ve kiloları kaydedildi. Ameliyattan sonra en erken 3 ay olmak üzere, 3-6 aylar arasında hastalar kontrole çağrılarak tekrar IGF-1 ve IGFBP-3 hormon değerleri tayini için kan alındı, boy ve kiloları ölçülülerek kaydedildi. Boy ve kilo açısından çalışma grubu, benzer yaş grubundaki tonsil ve adenoid hastalığı ve kronik bir hastalığı olmayan sağlıklı bireylerle karşılaştırıldı. Çalışma grubunda kilolar daha düşük iken boy açısından fark yoktu.

Çalışmada cinsiyet, yaş, anne sütü ile beslenme, operasyon türü, operasyonda çıkan adenoid miktarı, tanı ve tonsil büyüklüğü gibi 7 değişkenin her birinin ayrı post op IGF-1 ve IGFBP-3 hormon düzeyleri üzerindeki etkileri değerlendirildi. Hemen hemen tüm değişkenlerde ameliyat öncesine göre ameliyat sonrasında hormon seviyesinde artış tespit edildi.

3. SUMMARY

In Otorhinolaryngology (ORL) practice the most common operation is adenotonsillectomy, it is usually needed whether it has advantages or not. After this operation there has been reports of increased developments of growth in children, but still inadequate research to prove to it. Our studies aim is in the patients who had adenotonsillectomy for several reasons-compare Insulin like growth factor 1(IGF-1) and Insulin like growth factor binding protein 3 (IGFBP-3) levels which are sign of development and growth of children between 3-6 month surgery and presurgical levels.

This study includes 96 patients who was admitted to Yüzüncü Yıl University (Y.Y.U) of Medicine ORL Clinic between October of 2005 and June of 2006, of which was diagnose with adenoid vegetation, chronic tonsillitis and hypertrophic tonsil.

We gather all the patients history and record it, then we take blood samples for any detection of IGF-1 and IGFBP-3, hormone levels we record their weight and height. After the operation between 3-6 monts the patient was called back, and blood samples was taken again and their weight an height will be recorded again also. According to the weight end height, study group, compared with healthy no cronic illness, adenoids or tonsils diseased individuals, in this study group the weight was less, but there was no difference in height.

In this study was the results of 7 variables including sex- age- breast milk feeding- operation shape- adenoid size in operation- diagnose and tonsil size on post operative IGF-1 and IGFBP-3 hormone levels. Nearly for all variables, there is an increase in hormones levels post operative period compared with pre operative levels.

4. GİRİŞ ve AMAÇ

Adenotonsillektomi çocukluk çağında en sık yapılan ameliyatlarda yer almaktadır. Bu kadar sık uygulanmakta olan bir ameliyatın, daha sonra oluşturacağı olumlu ve olumsuz etkilerinin detaylı bir şekilde açıklığa kavuşturulması son derece önemli bir konudur. Tonsilloadenoidektomi sonrası gelişmenin hızlandığı gösterilmiştir. Çünkü tonsil ve adenoid hastalıkları hem gelişme geriliği, hem de yetersiz ağırlık ve uzunluk artışı gibi komplikasyonlara neden olmaktadır. Bu durum daha çok anormal growth hormon (GH) salınımına bağlanılmaktadır. Dolayısı ile tonsilloadenoidektominin büyüme ve gelişme üzerindeki etkinliğini araştırmanın en iyi yolu ameliyat öncesi ve sonrasında GH seviyelerinin takibi ile mümkün görülmektedir. Ancak GH kan seviyelerinin gün içinde değişiklik göstermesi nedeni ile, GH'nun ortalama günlük değerini gösteren IGF-1 ve IGFBP-3 kan değerlerinin bakılmasının daha sağlıklı bir sonuç vereceği bilinmektedir(1,2).

Bu çalışmanın amacı tonsil ve adenoid hastalıkları (yalnızca hipertrofi değil) nedeni ile adenotonsillektomi yapılmış hastaların, ameliyat sonrası 3-6 ayları arasındaki IGF-1 ve IGFBP-3 kan değerlerini ameliyat öncesi değerleri ile karşılaştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

5.1. FARENGEAL TONSİL (ADENOİD)

5.1.a. Adenoid Doku Anatomisi

Nazofarenks posterior duvarında yerleşmiş üçgen şeklinde lenfoid doku kitlesi, adenoid olarak adlandırılır. Nazofarenks üst kısmından yumuşak damağın serbest kenarına kadar uzanır. Yanlarda rosenmüller fossanın lenfoid dokusu ve lateral faringeal bantlarla devamlılık gösterir (3,4).

Doğumda mevcut olan adenoid embriyogenezin 4 ile 7. ayları arasında oluşur. Adenoid doku yaşamın ilk birkaç haftasında bakterilerle kolonize olur (5). Çocuklarda 3 – 6 yaş civarında en büyük boyutuna erişerek, puberteden sonra gittikçe küçülür ve erişkinde tamamen kaybolur (3,5). Çocuk büyüdükçe adenoidin küçülmesi ve nazofarenks büyümesi ile adenoid nedenli obstrüktif durumun azaldığı bilinmektedir (6,7). Waldeyer halkasının neden gerileyip küçüldüğü ise bilinmemektedir (8).

Adenoidler, yalancı çok katlı silyalı prizmatik epitel (solunum epiteli), çok katlı yassı epitel ve değişici (transizyonel) epitel olmak üzere üç tip yüzey epiteline sahiptir. Kronik olarak enfekte veya büyümüş adenoidlerde, özelleşmiş yassı epitel oranında artma eğilimi ve respiratuar epitel oranında da azalma eğilimi vardır(5). Adenoidlerin kanlanması, eksternal karotid arterin dalları olan faringea ascendans, internal maksiller arter ile fasial arterden olmaktadır. Venöz drenajı, faringeal pleksus yoluyla internal jugüler vene olur. Lenfatik drenaj, önce retrofaringeal lenf nodlarına ve oradan derin jugüler lenf nodlarına doğru bir akış izlemektedir. Adenoidlerin afferent lenfatikleri yoktur. Duyusal innervasyonu nervus glossofaringeus ve nervus vagus ile sağlanmaktadır(4,5).

Üst solunum yolundan giren bakteriyel ve viral antijenlere karşı organizmanın korunmasında adenoidler önemli rol oynamaktadırlar. Bu lenfoid dokunun orta kulak ve sinüslerdeki enfeksiyonları engelleyen ve kontrolünü sağlayabilen immünkompetan hücreler için bir kaynak olduğu bilinmektedir(9). Bu lokal mukozal defans sistemi, özgün olmayan defans sisteminin yanı sıra salgısal ve hücre aracılı immün defans mekanizmalarından oluşur(10). Defans, lokal üretilen ve sekrete edilen immünglobülinler yoluyla sağlanmaktadır. Adenoidlerin kesin olmamakla birlikte mukozal immün sistemin bir parçası olabileceği ileri sürülmektedir(11,12).

Adenoid doku ile ilgili hastalıklar aşağıdaki gibi sıralanabilir:

5.1.b. Adenoidit

Adenoid, çocuklarda normal olarak hipertroftiktir. Adenoid büyümesinin antijenik uyarılara yanıt olarak oluştuğu bildirilmektedir(5,13). Enfeksiyonlara verdiği yanıt ise germinal merkezin hem sayıca hem de ebat olarak artması şeklindedir. Adenoidler ancak burun solunumu engellendiği veya östaki obstrüksiyonu sonucu effüzyonlu veya akut otitis mediaya yol açtığı durumlarda önem kazanmaktadır.

Akut adenoidit'de pürülan rinore, nazal obstrüksiyon, ateş ve sık otitis media görülebilir. Akut enfeksiyon esnasında yüksek sesli horlama görülmesi, epizoddan sonra ise horlama kaybolması veya azalması akut enfeksiyon olma ihtimalini arttıran bir bulgudur(5). Rekürren akut adenoidit, altı aylık periyotta dörtten fazla ayrı akut adenoidit atağı olması halidir(5).

Kronik adenoidit, inatçı burun akıntısı, kötü kokulu nefes, postnazal akıntı, öksürük, uvula arkasında ve üzerinde kurutlar ve kronik konjesyon görülen adenoid enfeksiyonu durumudur(5). Bu saydığımız semptomlar kronik sinüzitlerde de bulunduğundan ayırıcı tanı yapılması oldukça güçtür.

5.1.c. Adenoid hipertrofisi

Obstrüktif adenoid hiperplazisi, horlama, hem gündüz hem de gece zorunlu ağız solunumu ve hiponazal konuşmanın oluşturduğu semptom triadı, büyümüş adenoidler tarafından oluşturulan nazofarengeal obstrüksiyon ile uyumludur. Rinore, postnazal akıntı ve kronik öksürük, yaygın görülmekte ama bu semptomlar nonspesifiktir.

Adenoid hipertrofisinde, nazal obstrüksiyon sonucu solunum güçlüğü, gece horlamaları ve burun kanatlarının solunuma katılmasında belirginlik görülmektedir. Adenoid hipertrofisi, östaki tüpünde tıkanıklığa neden olarak tekrarlayan akut otitis media veya effüzyonlu otitis mediaya neden olabilmektedirler. Adenoidit ile birlikte nazal, postnazal akıntı, öksürük, uvula arkasında ve üzerinde kurutlar görülebilir.

Bilindiği üzere adenoiditler genellikle tonsillit ile birlikte seyretmektedirler. Çocukta ağızdan nefes alma, nazal konuşma görülmektedir. Çocuklarda ilerleyen zaman içerisinde maksilla gelişimi üzerine olan olumsuz etki sonucu karakteristik yüz görünümü oluşup, bu oluşan duruma da "adenoid yüzü" denilmektedir(14,15). Görünüm olarak çocuklarda aptal bir görünüm ve ağzı açıklık vardır.

Haemophilus influenzae, A grubu β hemolitik streptokok, Staphylococcus aureus,

Moraxella catarrhalis ve Streptococcus pneumoniae adenoid doku kültürlerinde yaygın olarak üreyen patojen mikroorganizmalardır (5,16).

Adenoid doku hastalıklarında tedavi medikal veya cerrahi olmak üzere iki şekilde yapılır. Adenoid'in akut inflamatuvar hastalıklarında medikal tedavi uygulanmaktadır. Medikal tedavide; antibiyoterapi, analjezik - antiinflamatuvar ilaçlar uygulanır. Cerrahi tedavi ise (Adenoid'in akut inflamatuvar hastalıkları için), genellikle medikal tedaviye yanıt vermeyen olgularda tercih edilmektedir. Adenoid doku hastalıklarının cerrahi endikasyonları aşağıdaki gibi sıralanabilir:

5.1.d. Adenoidektomi endikasyonları(13,17)

Enfeksiyon

- a- Pürülan adenoidit
- b- Effüzyonlu kronik otitis media
- c- Kronik rekürren otitis media
- d- Perforasyonlu kronik otitis media
- e- Otore veya kronik tüp otore
- f- Rekürren, kronik alt solunum yolu enfeksiyonları
- g- Solunum yolu alerjileri, astım.

Obstrüksiyon

- a- Adenoid hipertrofisine bağlı horlama ve kronik ağız solunumu
- b- Tıkayıcı uyku apnesi sendromu veya uyku huzursuzluğu
- c- Adenoid hipertrofi ile ilişkili:
 - i- Kor pulmonale
 - ii- Büyüme geriliği
 - iii- Yutma güçlüğü
 - iv- Konuşma anomalileri
- d- Anormal dentofasyal/orofasyal gelişime neden olan (ortodontist tarafından saptanmış)

Diğer

- a- Neoplazi şüphesi
- b- Kronik sinüzit ile ilişkili adenoid hipertrofi

5.1.e. Adenoidektomi kontrendikasyonları(3,5,6,18)

- a- Yarık damak
- b- Akut adenoidit
- c- Kardiyovasküler, pulmoner rahatsızlıklar
- d- Regüle edilemeyen diabetes mellitus
- e- Kanama diatezleri

Yarık damaklı hastalarda velofarengal yetmezlik ihtimali olması nedeniyle adenoidektomi yapılmamalıdır.

5.1.f. Adenoidektomi komplikasyonları(13,18)

- a- Hemoraji
- b- Otitis media
- c- Nazofarengal skatrisyel stenoz
- d- H ipernazal konuşma

Adenoidektomide oluşan hemoraji kendiliğinden durma eğilimi göstermektedir. Ancak nadir de olsa posterior tampon gerektiren vakalar olabilmektedir. Adenoidektomi komplikasyonu olarak Otitis media, nazofarenkste infeksiyonun orta kulağa geçmesi ile meydana gelir. Nazofarengal sikatrisyel stenoz ise, adenoidektomi sonrası 3/100000'de oranında bildirilmiş olup, oluşum nedeni olarak aşırı mukoza destrüksiyonu, akut infeksiyon sırasında adenoidektomi yapılması ve lateral farengal bantların çıkarılması sonucu oluşmaktadır. Yine Adenoidektomi komplikasyonlarından olan hipernazal konuşma da velofarengal yetersizlik sonucu ortaya çıkmaktadır. Bunu önlemek için operasyon öncesi sert ve yumuşak damak kısalığı, yumuşak damak kaslarının durumu, yarık damak varlığı tam olarak değerlendirilmelidir. Çünkü bu kişilerde adenoid dokusu nazofarenksi daraltmakta ve velofarengal istmusun yeterli kapanmasını sağlamaktadır. Adenoidektomi yapıldığında ise kapanma yeterli olmayarak hava kaçışına neden olacaktır. Aşırı hipertrofi mevcudiyetinde ise kısmi olarak adenoidektomi yapılabilmektedir. Adenoidektomi sonrası ağrı nedeniyle de hipernazal konuşma görülebilmektedir. Bu durum ağrının geçmesi ile düzelme gösterir. Düzelme olmaz ise konuşma terapisi yapılmalıdır(6).

5.1.g. Farengal Tonsillerin Histolojik Yapısı

Farengal tonsil hipertrofisi, adenoidler olarak da ifade edilmektedir. Yunanca aden,

bez anlamını taşımaktadır. Bu nedenle, tonsilin lenf foliküllerinin büyümesi, ona bez benzeri bir görünüm kazandırır. Adenoid doku, nazofarenksin tavanında ve posterior duvarında yer almaktadır. Serbest yüzeyi, solunum yollarındaki goblet hücreli, silli,yalancı çok katlı prizmatik epitelle kaplıdır. Bazen de, çok katlı yassı epitel adacıklarına rastlamak mümkün olabilmektedir. Farengeal tonsilin yarım kapsülü, palatin tonsillere kıyasla daha incedir. Kapsül altı bağ dokusunda, sero-müköz karışık bezler yer alır ve 10 adet genişlemiş kanalları, serbest yüzeye ya da katlantılar arası oluklar içine açılırlar. Bu tonsilde yüzey epiteli kriptalar yerine, pli (pleat) denilen uzunluğuna katlantılar yapmaktadır. Genellikle, lenf folikülleri içeren ve 2 mm kalınlıktaki yaygın lenfoid doku tabakası, epitel altında yer alır ve katlantıların yapısına katılır. Adenoidler, solunum yolunu tıkayabilir ve ağızdan nefes almaya neden olabilir. Büyüyen farengeal tonsil, daima enfektedir(19).

5.2. TONSİLLA PALATİNA

Tonsilla palatina, orofarenks yan duvarına yapışmış lenfoid oluşumlardır. Waldeyer lenfatik halkasının en büyük parçaları olan tonsilla palatina doğumda belirgindir ve 4–5 yaşına kadar hacmi artmaktadır. 5–12 yaş arası hacmi sabit kalır ve gelişimini 18–20 yaşına doğru tamamlar (20).

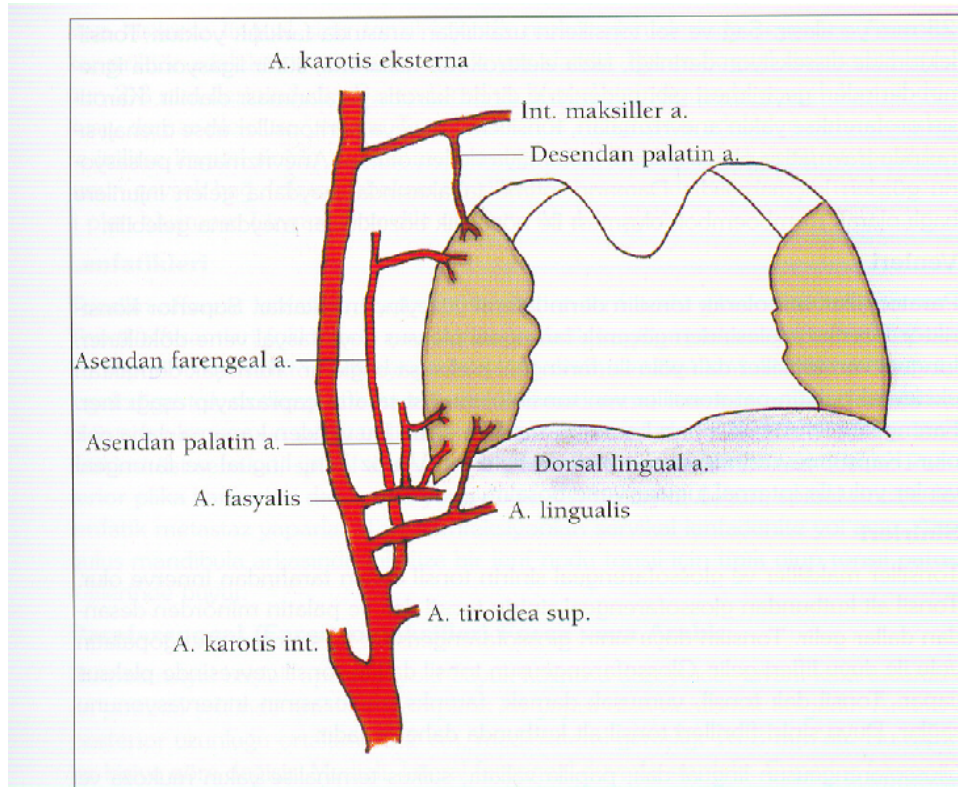
Tonsilla palatina, ön ve arka plikalar arasındaki fossa tonsillariste yerleşmiştir. Şekil olarak pedinküllü veya yassılaştırmış bir formda olabilmektedir. Tonsilin lateral yüzü fibröz bir kapsülle çevrilmiş olup, superior konstriktör faringeus kasının üzerini kaplayan pharyngobasilar fasya ile gevşek bir şekilde tutunur. Tonsilla palatina kapsülü, tonsilin derin dokusu ile sıkı bir ilişki içindedir ve tonsil dokusu içine doğru girerek septaları oluşturmaktadır. Bu septalar tonsillar sinir ve damarları içerir. Tonsillerin medial yüzleri çok katlı yassı epitelle döşelidir ve tonsiller kriptlerin oluşturduğu çukurları bulundurur (21).

Palatin tonsiller, lenfoid doku ve konnektif dokudan ibaret olup, değişik gelişim evrelerinde değişik tipte lenfoid hücreler içermektedirler. Tonsillar kriptler doku içine uzanan tübüler invajinasyonlardır. Düzensiz bir yapıda tonsil derinlerine kadar uzanırlar ve etraflarında lenfoid nodüller bulunmaktadır. Kriptler içinde yabancı partiküller, epitelyal döküntüler ve keratin debrisler bulunabilmektedir(21).

5.2.a. Tonsillerin kanlanması:

External karotis arterden gelen zengin bir arteriyel ağ ile tonsiller kanlanmaktadır. Bu arterlerin orijinleri genelde tonsil lateralinde bulunur. A. karotis interna tonsilin yaklaşık olarak 2 cm posterolateralinde seyredir. Tonsili besleyen majör arterler, tonsiller fossa derininde uzanan ascending pharyngeal arter ve ascending palatin arterlerdir. Diğer dallar; dorsal lingual arterin anterior tonsiller dalları, fasial arterin inferior tonsiller dalları ve descending palatin arterin superior tonsiller dallarıdır. Venöz drenaj, lingual ve faringeal venlerin oluşturduğu perikapsüler pleksustan internal juguler vene doğru olmaktadır(21). Tonsile gelen afferent lenfatik yoktur. Efferent lenfatikler peritonsiller pleksus tarafından oluşturulur. Tonsillar kriptlerden uzanan lenfatik kanallar daha sonra derin servikal nodlara ve derin juguler nodlara ulaşır.

Palatin tonsil, duysal innervasyonunu lasser palatin sinirden almaktadır. Afferentler sfenopalatin gangliona gelir. Ayrıca glossofaringeustan gelen tonsiller dallar da innervasyonda rol oynamaktadır(21).



şekil 1. Palatin tonsil arteriyel kanlanması

5.2.b. Akut Tonsillit

Akut foliküler tonsillit, tonsillerin her ikisini ya da birini tutan, kendi kendini

sınırlayan bir enfeksiyondur. Şiddeti, etken patojenin virölansına ve konağın rezistansına bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir. Etkilenen hastalardan en sık izole edilen mikroorganizmalar β hemolitik streptokoklar, bunun yanında stafilokoklar, pnömokoklar ve hemofilus türleridir. Ayrıca izole edilen mikroorganizmalar arasında anaeroblar da bulunabilmektedir. Viral patojenler de sık görülür; influenza, parainfluenza, herpes simpleks, coksackie virus, rhinovirus ve respiratory syncytial virüs en sık rastlanan virüsler arasında yer almaktadırlar. Douglas ve arkadaşlarının (1984) çalışmalarında, okul öncesi dönem çocuklarda viral nedenlerin, sonraki yaşlarda ise bakteriyel nedenlerin daha sık rastlandığı gösterilmiştir (22,23).

Klinik olarak akut tonsillit daha çok adolesan ve genç yetişkinlik döneminde görülür. Aşırı yorgunluk, sıcaklık değişikliklerine maruz kalmak, üst solunum yolu enfeksiyonu varlığı, metabolik ve immünolojik hastalıklar tonsillite predispozisyon oluşturan durumlardır. Başlangıcı genelde çok anidir ve yüksek ateş, üşüme titreme ile birlikte görülebilmektedir. Bunu boğaz ağrısı, yutma güçlüğü izler. Ayrıca kırgınlık, baş ağrısı ve eklem ağrısı gibi sistemik yakınmalar da görülebilmektedir. Herhangi bir komplikasyon oluşmadığı takdirde bu semptomlar 4-6 gün içinde azalma gösterir(21,24).

Akut dönemdeki fizik muayenede; tonsillerde büyüme vardır ve üzerleri beyaz eksuda lekeleri ile kaplıdır. Bu eksudalar genellikle tonsiller fossada sınırlıdır. Özellikle kript ağızlarında bulunur ve kolayca kaldırılabilirler. Ayrıca parankimal ülserasyonlar da görülebilir. Multiple küçük lekelenmeler görülürse folliküller, bunlar birleşme gösterirlerse membranöz ya da pseudomembranöz olarak tanımlanmaktadırlar.

Tonsillerdeki enflamasyon ya da enfeksiyona ilave olarak, hemen hemen daima farenjit ve boyun bölgesi lenfatiklerinde de tutulum vardır. Dil üzeri kaplanmıştır ve oral kavite içinde koyu kıvamlı mukoid sekresyon bulunur. Sıklıkla hassas servikal lenfadenopati vardır. Laboratuvar tetkiklerinde enfeksiyon yönünde bulgular vardır. Değişik derecelerde lökositöz saptanır ve erken akut safhada target cell'ler görülür. Bakteriyel tonsillitlerin tanısında gram boyama yapılabilir. Viral etken düşünülen olgularda spesifik aglutinasyon çalışmaları yapılabilir ancak bunlar pahalı ve kesin sonuç vermeyen yöntemlerdir. Ampirik tedaviye cevap vermeyen olgularda bakteriyel kültürler oldukça yararlı bulunmuştur (21,22).

Genellikle kendi kendini sınırlayan bir enfeksiyon olmakla birlikte, akut tonsillitin persistan enfeksiyonu, bazı komplikasyonlara yol açabilmektedir. Bunlar peritonsillar abse,

derin boyun enfeksiyonu, septisemi şeklinde olabilmektedir. Peritonsiller ödem solunum yolu obstrüksiyonu oluşturabilir. Beyin, kalp, akciğer gibi diğer uzak yerlerde de enfeksiyona neden olabilmektedirler.

5.2.b.i. Tedavi

Akut tonsillitin tedavisi, enfeksiyonun eradikasyonu ve destek tedavisinden ibarettir. Sıcak bir ortam, yeterli sıvı alımı ve uygun hijyen önemlidir. Dilüe(%3) hidrojen peroksit ya da ılık salin solüsyonu ile lavaj, oral hijyenin sağlanması için uygundur. Ağrının giderilmesi için analjezikler kullanılabilir. Sistemik antibiyotik tedavisinde genellikle penisilin, eritromisin ya da tetrasiklin yeterli olabilmektedir. Tetrasiklin, dişlerde diskolorasyona yol açacağından çocuklarda kullanılmamalıdır. Antibiyotik dozu hastanın yaşı ve ağırlığına göre ayarlanmalıdır. Tedaviye dirençli hastalarda medikasyona başlamadan önce kültür alınabilir ve tedavi 7–10 gün olarak tamamlanmalıdır, aksi halde antibiyotiklere karşı direnç gelişimi söz konusudur (21).

5.2.b.ii. Ayırıcı Tanı

Difteri; daha tedrici olarak başlar ve sistemik bulgular o kadar belirgin değildir. Sıklıkla stridor ve krup tarzında öksürük vardır. Difterik membranlar kirli beyaz görünümde ve tonsile sıkı bir şekilde yapışık olup bu görünüm difteri için patognomoniktir. Membranlar kaldırıldığında alttaki dokuda kanama olabilmektedir. Nörotoksik ve kardiyotoksik etkileri olan exotoxin üretilir. Enfeksiyonun tanısı Klebs-löfler basilinin gram boyaması ile ya da kültürüyle konur (21,22).

Vincent's Angina; farenjitte birlikte ülseratif gingivostomatit vardır. Spiroketler ve bakteroidesler tarafından oluşturulur. Kötü dental ve oral hijyen ortamında görülmektedir. Tonsil ya da faringeal mukoza üzerinde gri nekrotik pseudomembranlar oluşur. Tanı klinik olarak (karakteristik ülserler) ve sorumlu patojenlerin uygun kültürlerde üretilmesiyle ya da direk yaymada metilen mavisi kullanılarak konur.

Kızıl (Scarlet fever); kalın-sert kıvamlı membranöz tonsillit ve orofarinkste belirgin eritemle kendini göstermektedir. Dil papillalarında belirginleşme ve karakteristik çilek dili görünümü vardır. Ayrıca eritematöz papüler deri döküntüleri vardır. Tanı β hemolitik streptokokun boğaz kültüründe gösterilmesi ve immün testlerle (Dick testi, Schultz-Charlton sönme reaksiyonu) konur.

Enfeksiyöz Mononükleozis (EMN); hafif inflamasyon ya da belirgin ülserasyonlar şeklinde ortaya çıkabilir. Membranöz tonsillite benzer tarzda düzensiz beyaz membranlar görülebilir. Tanı genelde eşlik eden diğer klinik bulgularla konur. Bunlar arasında en sık görülenler; generalize lenfadenopati, splenomegali sayılabilmektedir. Periferik yaymada karakteristik olarak lenfositöz ve büyük immatür mononükleer hücreler görülebilir. Aglütinasyon testleri (Paul-Bunnell ya da Wampole testi) pozitifdir.

Membranöz ya da pseudomembranöz tonsillit oluşturan diğer patolojiler; agranülositoz, lökoplaki, pemfigus, lösemi ve epitelyal malignansiler şeklinde olabilmektedir. Fungal enfeksiyonlar, sifilis (gummöz) ve tüberküloz da tonsiller lezyonlar gösterebilir ancak bunlar kronik enfeksiyon olarak kabul edilirler (21).

5.2.c. Kronik Tonsillit

Kronik tonsillit, rekürren akut tonsillit ya da subklinik enfeksiyonlara bağlı olarak oluşan persistan inflamasyondur. Tonsillerde büyüme, parankimal hiperplazi ya da kriptlerde obstrüksiyon oluşturan fibrinoid dejenerasyona bağlı olarak gelişir. Bununla birlikte kronik olay atrofiye de neden olabilir. Kronik tonsillit sıklıkla adultlerin hastalığı olmakla birlikte herhangi bir yaşta görülebilir. Neden olan organizmalar akut olgularla benzerlik gösterir ve sıklıkla gram pozitifler etken olmaktadır. Bunun yanında diğer bakteriyel ve viral ajanlar da izole edilebilmektedir. Bu durum, uygun tedavi seçimi açısından önemlidir. Hastalar sıklıkla tekrarlayan boğaz ağrısından şikayet ederler ve destek tedavisi ile kısmen rahatlama sağlanabilmektedir. Birlikte ateşli ataklar ya da sistemik şikayetler (halsizlik, eklem ağrısı) görülebilir. Servikal adenopati nadir değildir ancak, akut ataklar sırasında daha belirgindir. Halitozis tonsiller kriptleri obstrükte eden debrislerden kaynaklanır (23,24).

Orofarenks muayenesinde tonsiller değişik büyüklüklerde görülebilmektedir. Tonsiller kriptler pürülan materyal ya da kazeöz debrislerle tıkanmış olabilir. Tonsiller plikalarda kronik inflamasyon bulguları, skarlaşmalar görülebilir.

5.2.c.i. Tedavi

Kronik tonsillitte kesin tedavi tonsillektomidir; çünkü, tonsil kronik enfeksiyon odağı haline gelmiştir ya da tonsilin kan akımı medikal tedavinin etkinliğini azaltacak şekilde bozulmuştur. Semptomatik tedavide ise akut tonsillitte olduğu gibi istirahat, bol sıvı,

analjezik ve antibiyotikler kullanılabilir (21).

5.2.c.ii. Ayırıcı Tanı

Vincent's angina, IMN gibi pseudomembran oluşturan hastalıklar göz önünde tutulmalıdır. Bununla birlikte granülomatöz hastalıklar da sıklıkla karıştırılabilir. Bunlar; tüberküloz, sifiliz, patojenik mikozlar ve kollajen hastalıklardır.

5.2.d. Komplikasyonlar

Enfeksiyon regional ve uzak bölgelere yayılım gösterebilir. Bu durum daha çok tedavi edilmeyen olgularda görülür. Lokal venöz tromboz, tromboflebit, endokardit, nefrit, peritonit ve beyin absesi görülebilir. Enfeksiyonun yayılımı ile supraglottik ödem oluşabilir, trakeotomi gerekebilir. Faringomaksiller boşluğun tutulumunda eksternal drenaj gerekebilir. Drenaj submandibuler üçgenden yapılabilir. Nekrotizan fasciitis fatal bir komplikasyon olarak görülebilir. Tiroid kartilajlarda perikondritis oluşabilir. Pü'nün aspirasyonu ile pnömoni, pulmoner abse gelişebilir. Dramatik bir tablo olarak karotis arter ya da juguler venden hemoraji görülebilir (21).

5.2.e. Tonsiller Hipertrofi

Tonsiller hipertrofi, erken çocukluk döneminde başlar ve puberteye kadar devam etmektedir. Daha sonra atrofik değişiklikler görülebilir. Bu değişimin nedeni kesin olarak bilinmemekle birlikte değişik nedenler sayılabilir; diet, genetik, humoral değişiklikler gibi. Tonsiller, lokal ya da sistemik enfeksiyon ataklarını takiben büyüme gösterebilir. Tonsiller hiperplazide büyüme, parankimal hücre sayısındaki artışa bağlıdır. İnflamatuvar değişikliklere bağlı hipertrofide ise büyüme daha çok konnektif doku artışı, kriptleri tıkayan sellüler debrisler ya da inorganik depositlere bağlıdır.

Tonsil büyüklüğü mekanik obstrüksiyon, solunum ve yutma güçlüğü oluşturmadağı sürece klinik olarak çok önemli değildir. Büyümüş tonsiller malignite bulgusu olabilir ve biopsi (tonsillektomi) ile doğrulanabilmektedir. Şu özellikle vurgulanmalıdır ki; diğer klinik bulgular olmaksızın tonsillerde büyüme tek başına tonsillektomi endikasyonu değildir. Bazı anksiyöz (tedirgin, huzursuz) hastalarda psikolojik tatmin önemlidir. Bu tür olgularda birtakım minör faringeal şikayetlerin tonsiller enfeksiyona bağlanması gereksiz olup, çoğu zaman bir postnazal akıntıya bağlı sekonder farenjit ya da tonsillit bulgusu olabilmektedir. Bu tür durumlarda destek tedavisi ve takip yeterli bir yaklaşımdır (21).

5.2.f. Faringeal Hiperkeratoz

Faringeal lenfoid dokular üzerinde, tonsiller ve adenoidlerin üzerinde beyaz-sert oluşumlarla karakterizedir. Daha çok genç yetişkinlerde görülmekle birlikte daha ileri yaşlarda da görülebilir. Düşkün hastalarda görülme eğilimi vardır. Klinik olarak foliküller tonsillitle karıştırılabilir. Funguslardan *Leptothrix buccalis* bu duruma neden olarak düşünülmüş olmakla birlikte, şu an şüpheli karşılanmaktadır. Metabolik bozukluklara da bağlı olabilmektedir. Semptomlar genelde belirgin değildir. Faringeal irritasyon bulguları ve yabancı cisim hissi olabilmektedir. Keratotik çıkıntılar rekürren öksürük nöbetleri ya da sık sık yutkunma ihtiyacı oluşturabilir. Yabancı cisim hissi görülebilmektedir. Karotis artere bası dolaşımı etkileyebilir. Lokal hassasiyet ve baş ağrısı bulunabilir. Otalji ya da tinnitus görülebilmektedir.

5.2.g. Palatin Tonsillerin Histolojik Yapısı

Boğaz tonsilleri, çift ve oval lenfoid doku toplulukları olup, palatoglossal ve palatofarengial katlantılar arasında, oral boşluk ve oral farenks sınırında yer almaktadırlar. Serbest yüzeyleri, ağız ve farenks epitel örtüsünün devamı olan, çok katlı yassı epitel ile kaplıdır. Bu epitel, derinlere doğru inerek, 10-20 adet primer kriptaları ve bunların epitel örtüleri de komşu lenfoid doku içine uzayarak, sekonder kriptaları meydana getirir. Epitel bir bazal lamina üzerine oturur ve altında ince, fibröz bir bağ dokusu yer almaktadır. Her bir palatin tonsilin derin yüzü, kas dokusundan, fibröz yarım bir kapsülle ayrılır. Tonsil parenkiması yaygın bir lenfoid dokuya gömülü, 1-2 mm kalınlığında pek çok lenf foliküllerinden oluşmaktadır ve kriptaların epiteli altında tek bir tabaka halinde dizilmektedirler. Foliküller, germinal merkezli ya da germinal merkezsiz olabilirler, birbirlerine çok yakın veya birleşmiş olarak ya da birbirlerinden daha gevşek lenfoid bir doku ile ayrılabilirler (19).

Epitel kriptaları, sardıkları lenfoid doku tabakalarıyla, kapsüladan, invagine olan gevşek bağ dokusu ince bölmeleriyle birbirinden ayrılmaktadırlar. Bu bağ dokusunda daima, farklı büyüklükte çok sayıda, lenfositler, mast hücreleri ve plazma hücreleri bulunmaktadır. Çok çekirdekli lökositlerin, çok sayıda gözlenmesi, tonsiller için çok olağan olan enflamasyonun bir göstergesidir.

Kripta lümenleri, dökülen yassı epitel hücreleri, granüler artıklar ve mikroorganizmalarla karışık, canlı ve dejenere lökositleri içerebilirler. Bu kitleler,

sonradan peynirimsi plaklar biçiminde atılabilmektedirler. Bunlar, uzun bir zaman, kripta lümenlerinde kalacak olurlarsa kireçlenebilirler. Mikroorganizmalar, bazen tonsillerin enflamasyonuna ve iltihaplanmasına neden olurlar ve vücudun başka yerlerine taşınarak, genel enfeksiyonların kaynağı olabilirler. Palatin tonsillerin enfeksiyonlara karşı duyarlı olmalarının nedeni, muköz salgı yapan bez kanallarının, kripta lümenlerine açılmamasından kaynaklanmaktadır. Kriptalar, bu kanal salgılarıyla yıkanıp temizlenemediklerinden, içlerindeki içerikleriyle, palatin tonsilleri, enfeksiyonlara meyilli kılarlar(19).

5.2.h. Tonsillektomi Endikasyonları (17)

Kesin:

- a- Kronik obstruktif tonsil hipertrofisi,
- b- Uyku ile ilgili solunum bozuklukları (sleep-related breathing disorder),
 - i- Tıkayıcı uyku apnesi sendromu,
 - ii- Üst solunum yolu direnç artış sendromu (upper airway resistance syndrome)
- c. Malignite şüphesi,
- d. Peritonsiller abse,
- e. Hemorajik tonsillit.

İsteğe bağlı:

- a- Reküren akut tonsillit,
- b- Kronik tonsillit,
 - i- Reküren akut tonsillitin eşlik ettiği,
 - ii- Reküren akut tonsillitin eşlik etmediği,
- c- Ağız kokusu,
- d- Persiste servikal lenfadenomegali,
- e- Magma, tonsil debris,
- f- Tonsil kistleri,
- g- Tonsillolitiyazis,
- h- Nonobstruktif tonsil hipertrofisi (aşağıda bildirilen sorunlara neden olan),
 - i- Yutma sorunu,
 - ii- Horlama,
 - iii- Konuşma bozukluğu,
 - iv- Diğer nedenlerle açıklanamayan gelişme geriliği ve kor pulmonale

- i- Febril konvülziyonlara neden olan tonsillit atakları,
- j- Difteri/ β hemolitik grup A streptokok taşıyıcılığı,
- k- Eagle sendromu,
- l- Tüberküloz lenfadenit.

5.3. LiNGUAL TONSİL

Lingual tonsil, dil kökünde yerleşmiş bulunan nonkapsüle, nodüler lenfoid doku kitlesinden ibarettir. Sulkus terminalis tarafından dilin ön kısmından ayrılmaktadır. Lenfoid doku aralarında tübüler girintiler (çok katlı yassı epitelden oluşan kriptler) bulunur. Lingual tonsil, irregüler büyüklük ve şekilde 30 ila 100 kadar lenfoid folikül içerir (21).

Lingual tonsilin arteriyel beslenmesi eksternal karotid arterin lingual dalları tarafından sağlanır. Venöz drenaj lingual venler aracılığıyla internal juguler vene olmaktadır. Tonsillar folliküller etrafında lenfatik pleksuslar bulunur ve esas olarak süperior derin servikal nodlara ya da Juguler nodlara drene olurlar. Sensorial innervasyonu n. glossofaringeusun lingual dalından gelir, ayrıca superior laringeal sinirden de bazı küçük dallar alabilmektedir (21).

5.3.a. Lingual Tonsillerin Histolojik Yapısı

Lingual tonsiller, dilin temelinde, 1/3 posterior dorsal yüzünde, papilla sirkumvallata arkasında yer alırlar. Farklı sayıdadırlar ve yüzeyleri keratinize olmamış çok katlı yassı epitel ile kaplıdır. Lingual tonsillerin derin yüzleri, temellerindeki bağ dokusundan, ince ve dayanıksız kapsülle ayrılırlar. Lenfoid dokuları yaygın olup, germinal merkezli lenf foliküllerini içerirler. Lenf folikülleriyle bağ dokusu arasında, lenfositler ve plazma hücreleri bulunur. Lenfoid dokuyu örten çok katlı yassı epitel, kriptalar biçiminde, aşağıya, lenfoid dokuya kadar uzanırlar. Her bir lingual tonsil, tek bir kriptaya sahiptir . Kriptaların temeline, küçük müköz tükrük bez kanalları açılır. (19).

5.4. Tubal Tonsillerin Histolojik Yapısı

Tubal tonsiller (tonsil of Gearlach), farengotimpanik ya da Eustachian borusu deliği etrafında, küçük lenfoid doku topluluklarıdır. Farengeal tonsillerin lateral uzantılarını oluştururlar. Yüzeyleri, silli, yalancı çok katlı prizmatik epitelle kaplıdır (19).

5.5. TONSİL İMMÜNOLOJİ ve FİZYOLOJİSİ

Çoğunluğu zararsız olan antijenlere hem ağız hem de solunum yoluyla sürekli maruz kalınmaktadır. Tehlike arz edebilecek antijenlerin hızlı ve etkili bir biçimde elimine edilerek kalıcı bağışıklık oluşması gerekmektedir. Bu nedenle müköz membranlarda anatomik ve fonksiyonel olarak bağımsız bir immün sistem gelişmiştir. Vücudun iç yüzeyini kaplayan bu lenfoepitelyal sistem mukoza assosiye lenfoid doku (MALT) şeklinde adlandırılmaktadır. Alt ve üst solunum yolları ve gastrointestinal sistemde sırasıyla; nazofarenks assosiye lenfoid doku (NALT), bronş assosiye lenfoid dokular (BALT) ve gastrointestinal sistem assosiye lenfoid doku (GALT) bu entegre immün sistemin parçasıdır. Bu sistem, hem antijenin yakalanması hem de efektör ve hafıza immün cevabın oluşmasını sağlar (25).

NALT, solunum ve gastrointestinal sistem için ortak giriş yeri olan ağız ve orofarenksi içeren bölgede farengeal duvarın lamina propriasına lokalize lenfoid hücre agregatlarından oluşan sekonder lenfoid dokudur. Waldeyer halkası olarak da bilinen bu doku; farenksin arka duvarına yerleşmiş nazofarengeal tonsil, Eustachian borusunun farengeal ostiumunda bulunan bir çift tubal tonsil, orofarenkse lokalize bir çift palatin tonsil ve glossoepiglottik boşlukta yer alan lingual tonsil olmak üzere dört ayrı tonsil dokusundan oluşmaktadır. Meyer, "salgı bezine benzeyen vejetasyonlar" anlamına gelen farengeal tonsillerin patolojik olarak büyümesiyle oluşan adenoid vejetasyonu tanımlamış ve daha sonra bu yapı "adenoidler" olarak anılmaya başlanmıştır. Bu halka tonsil çiftlerinden oluşmasına rağmen genellikle klinisyenler "tonsil" terimini daha çok palatin tonsiller için kullanmaktadırlar (25).

Tonsillerin diğer lenfoid dokulardan bazı ayırt edici özellikleri vardır (25);

1. Dalak veya lenf nodlarının aksine tamamen kapsüllü değildir.
2. Dalağa benzer şekilde ancak lenf nodlarının aksine afferent lenfatik içermezler.
3. Dalak ve lenf nodları gibi lenforetiküler yapılar olmalarına rağmen onların aksine aynı zamanda lenfoepitelyal organlardır.
4. Tonsiller epitel sadece yüzeyi koruyan bir yapı olmayıp aynı zamanda kıvrımlar yaparak tonsiller kriptleri kaplar.

NALT'ın fizyolojisi, fonksiyonu ve immünolojisi hakkında bilinenler giderek artmaktadır. Bu dokuda nazo veya orofarenkse tropizm gösteren viral ve bakteriyel patojenlere önce lokal sonra sistemik spesifik antikor cevaplarının geliştiği bilinmektedir.

İntranazal ve intratonsiller aşılama sonrasında, tonsillerde aşıya spesifik antikor salgılayan hücre cevabı gelişirken parenteral immünizasyonun tonsiller cevap oluşturmadığı gösterilmiştir. Gelişen lokal B hücre cevabı, immunoglobulin G (IgG) ve IgA tipi antikor üretimi şeklinde olup hemen arkasından bunu sistemik aşı-spesifik antikor cevabı takip eder. Üretilen, özellikle IgA tipi antikorlar tüm MALT'a dağılır. Yine ikincil tonsiller immünizasyon daha efektif cevapla sonuçlanır.

NALT'ın sadece lokal ve sistemik antikor cevabının indüklendiği bölge olmayıp aynı zamanda sistemik immün sistemden bağımsız olarak immünolojik hafızanın geliştiği bir bölge olduğu çeşitli gözlemlerle kanıtlamıştır (25).

5.5.a. Histolojik Özellikler

Tonsiller histolojik olarak iyi tanımlanmış dört mikrokompartmentten oluşmuştur. **Kript epiteli**, ona paralel yerleşim gösteren büyük oranda B lenfositlerden oluşan **foliküler germinal merkez**, bunları çevreleyen taç şeklinde "**mande zone**" ve bunların arasında daha çok T lenfositlerin bulunduğu **interfoliküler** bölgeler. Tonsillerin anatomik ve histolojik yapısı antijenin direkt yakalanabilmesine uygundur (25).

5.5.a.i. Kript Epiteli

Kript epiteli immün antijenin yakalanmasını takiben immün cevabın başlatılmasında anahtar rol oynamaktadır. T ve B hücreleri epitelin her bölgesinde bulunmaktadır. İntraepitelyal lenfositlerin %50'si immunoglobulin üreten B hücreleridir. Plazma hücreleri ağırlıklı olarak intraepitelyal kapillerlerin etrafında yerleşmiştir. Kript epitelinde az miktarda spesifik T hücre popülasyonu mevcuttur. Bu hücrelerin antijenle modifiye olmuş epitelyal hücrelere karşı sitolitik aktivite gösterdiği bilinmektedir. Dağınık yerleşimli makrofajlar ve dendritik (daha çok immatür) hücreler non-epitelyal hücre popülasyonuna dahildir (25).

5.5.a.ii. Foliküler Germinal Merkez

T hücre bağımlı antijen cevapları sırasında, primer lenfoid foliküllerde germinal merkezler gelişerek sekonder lenfoid foliküller meydana gelir. Lenfoid foliküller, bir foliküler dendritik hücre (FDH) ağını da içerir. Lenfoid foliküllerde ultrayapısal olarak yedi ayrı özellikte FDH belirlenmiştir. Ancak bunların fonksiyonel farklılıkları olup olmadığı bilinmemektedir (25).

5.5.a.iii. İnterfoliküler Alan

Bu alan; çoğunlukla CD4+ olmak üzere T hücreleri, "interdigitating" (matur) dendritik hücre (IDH), makrofaj ve "high endotelyal venül (HEV)" olarak adlandırılan özelleşmiş venüller içerir. HEV, T ve B hücrelerin kandan tonsil dokusuna girişinde oldukça önemli fonksiyona sahiptir. Bu alanda yer alan hücreler belli sitokinleri salgılamaktadır (25).

5.5.b. İmmünoloji

Tonsillerde en belirgin immünolojik aktivite 3-10 yaş civarında gözlenmektedir. Maksimum postnatal büyüme, tubal tonsil ve nazofarengeal tonsil için 4-7 yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Tonsil dokusunun boyutları çocukluk çağında bakteriyel yük ve T ve B hücre sayısı ile orantılı olarak daha büyüktür. Adenoid ve tonsiller predominant olarak B lenfosit organlarıdır. B lenfositler adenoid ve tonsillerdeki lenfositlerin % 50 - 65 'ini, T lenfositler adenoid ve tonsillerdeki lenfositlerin % 40 'ını, mature plazma hücreleri % 3'ünü oluştururken, periferik kanda T lenfositler % 70 oranında bulunur (26). Altmış yaşına kadar immunoglobulin pozitif B hücreleri tüm tonsil kompartmanlarında azalırken T hücre sayısındaki değişim sınırlıdır. Böylece yaşa bağımlı olarak tonsil boyutlarında küçülme gözlenmektedir. Palatin tonsil 14 yaşından itibaren küçülmeye başlarken bu süre lingual tonsil için dördüncü dekada uzamaktadır (25). Farenksten alınan sekretuar materyel içinde IgG, IgA ve IgM, gestasyonun beşinci haftası gibi erken bir dönemde tespit edilmektedir. Yaşla immunoglobulin seviyelerinin arttığı gösterilmiştir. Farenks mukozası kompleks bir sekretuar immün sisteme sahiptir. B hücreleri MALT içinde antijen ile uyarıldıktan sonra immunoglobulin üreten hücreler olarak glandüler bölgelere göç etmektedir. Burada üretilen immunoglobulinin büyük çoğunluğu IgA polimerleri şeklindedir ve salgı bezi hücrelerinden bir epitelyal protein reseptör kompleksi olarak lümene salınmaktadır. Hem bakteri hem de virüslerin farengeal epitele tutunmasını önleyen sekretuar IgA (sIgA) mukozayı korumayı başarılı bir şekilde sağlamaktadır.

Enfekte olmayan bir tonsilde belli bir antijene spesifik çok az sayıda immünkompetan (immün yetenekli) hücre olması nedeniyle lenfosit trafiği immün cevabın sürekliliği için şarttır. Lenfositlerin kandan tonsillere ve tonsilden kana geri dönmesi immün yeteneklilik için gereklidir. Hayvan deneylerinde, lenfositlerin devamlı olarak kandan tonsillere HEV aracılığıyla göç ettiği ve aynı şekilde lenf yoluyla dolaşıma döndüğü gösterilmiştir. Lenfosit göçü birçok sitokin ve adhezyon molekülü aracılığı ile olur (25).

Dalak ve lenf nodülleri gibi sekonder bir lenfoid organ olan tonsiller, antijenin işlendiği bölgelerdir. Kript epitelinde M hücreleri tarafından yakalanıp dendritik hücrelere ulaşan antijenler bu hücreler tarafından işlendikten sonra ekstrasfoliküler bölgeye ulaşır ve orada HEV aracılığıyla dokuya geçen naif T hücrelerine sunulur. Lenfositlerde sinyal iletimi ve aktivasyonda birçok reseptör ve kostimulatör molekül yer alır. Ekstrasfoliküler alanda aktive T hücreler tarafından aktive edilen, spesifik antijeni tanıyan B hücreleri germinal merkeze yerleşir. Orada proliferasyon olarak antikoru üreten plazma hücreleri haline gelirler. Buradan diğer mukozal bölgelere dağılırlar. Bir kısım B hücresi ise hafıza hücrelerine dönüşür (25).

5.5.b.i. İmmün Cevapta İlk Basamak (Lenfoepitelyum)

Orofarengeal kaviteye giren antijenler, kript epiteli tarafından yakalanarak ilk cevap başlatılır. M hücrelerinin görevi, antijenin yakalanması ve transportudur.

5.5.b.ii. İmmün Cevapta İkinci Basamak

Antijenler kript epitelinin geçtikten sonra ekstrasfoliküler bölge veya lenfoid foliküllere ulaşır. Ekstrasfoliküler bölgede özelleşmiş HEV bulunmaktadır. Bu venüllerde adhezyon moleküllerinden biri olan ICAM- 1 belirgin olarak eksprese edilmekte ve LFA- 1 taşıyan lenfositlerin bölgede tutulmasını sağlamaktadır (25).

Uyarılmış T hücrelerin bir kısmı efektör veya hafıza hücresi haline gelerek tonsili terk eder. Ancak etkin T hücre proliferasyonu ve hafıza T hücre üretimi uyarılmış T hücrelerin B hücreler ile etkileşimiyle mümkündür. T hücreden zengin ekstrasfoliküler bölgenin dış kısımlarında naif B hücreleri bulunur. Yakalanmış antijenlerden birisine spesifik olan B hücre reseptörünü (BCR) taşıyan B hücre, antijeni alarak işler. Yapılan son çalışmalar direkt T ve B hücre teması dışında DH' nin de B hücre büyüme ve farklılaşmasını düzenlediğini göstermiştir (25).

Ekstrasfoliküler bölgenin dış kısmında bulunan T hücre bölgesinde aktive olan B hücreler proliferasyon olur veya kemotaktik gradient boyunca lenfoid foliküle göç ederek germinal merkez oluşturur ya da ekstrasfoliküler bölgede kalır. Ekstrasfoliküler bölgede kalan B lenfositler klonal olarak çoğalmaya devam eder ve ömrü iki-üç gün kadar kısa olan düşük affinite antikoru üreten plazma hücresi haline gelir. Benzer şekilde aktive T hücreleri de lenfoid foliküllere göç ederek orada çoğalırlar. Antijenin girişinden bir hafta

sonra antijen spesifik T hücreleri tonsiller foliküllerde bulunmaktadır. Yine antijen sunumu tamamlandıktan sonra DH'nin, T hücreler tarafından öldürüldüğü veya apoptoz ile öldüğü bilinmektedir (25).

T ve B hücrenin hem aktivasyon hem de birbiriyle etkileşimini takiben lenfoid foliküle girmesiyle primer lenfoid folikülde germinal merkezler oluşur ve sekonder lenfoid folikül haline gelir. Germinal merkezler B hücrelerin, proliferasyon, somatik mutasyon, BCR affinite maturasyonu ve immunoglobulin izotip değişimi sonucu hafıza, B hücre ve plazma hücresi haline dönüşmesi için uygun mikroçevreyi sağlamaktadır. Tonsildeki germinal merkez reaksiyonunda Liu ve arkadaşları (1994) tarafından fenotipik olarak beş farklı B hücre alt grubu tanımlanmıştır (25).

Yüksek affiniteli izotip değişimi yapan sentrositler ya hafıza B hücrelerine ya da değişik tipteki plazma blastlara dönüşürler. Bu hafıza hücrelerin büyük bir kısmı kemokinler aracılığıyla germinal merkezden ektrafoliküler bölgeye doğru göç ederler. Yine plazma hücre öncülleri de germinal merkezi terk ederek bu bölgelere yol alır. Bu plazma hücrelerinin bir kısmı nazal mukoza, tükürük ve lakrimal bezlere yerleşerek immunoglobulin üreten plazma hücrelerine farklılaşırlar. Buralarda üretilen immunoglobulinler büyük oranda IgA polimerleri şeklindedir.

Başlangıçtaki antijen uyarısını takiben 3–4 hafta içinde germinal merkez boyutları küçülür. Geriye sadece FDH'ye yakın yerleşimli az sayıda antijen spesifik B-blastlar kalır (25).

5.5.c. İmmünopatoloji

İmmün sistemin bir parçası olarak NALT, üst solunum yolunu antijenlerden korumakta önemli rolü olan organize bir lenfoepitelyal yapıdır. Ancak bu fonksiyonun gerçekleşmesi için diğer lenfoid organlarda olduğu gibi ASH ve lenfositler arasında komplike bir etkileşim gerekmektedir. Özellikle de CD40-CD40L etkileşimi, germinal merkez oluşumu, somatik mutasyon, yüksek affinitedeki mutantların seleksiyonu ve izotip değişimi için oldukça temel bir basamaktır. Tonsiller de immün sistemde rol alan hücre ve moleküllerdeki defektlerden diğer lenfoid dokulara benzer şekilde etkilenir. Bazı B ve T hücre yetmezliklerinde tonsillerin hipoplazik oluşu ve immün cevap oluşturmaması bu duruma örnektir. Sağlıklı palatin tonsilde sürekli bir lenfoid hücre uyarımı gerçekleşmekte ve bu sabit aktivasyon hali de tonsillerin "**fizyolojik inflamasyonu**" olarak bilinmektedir. Eğer tonsiller lenfoid dokuda patojenlerin aktivite ve çoğalması, aktive lenfositler ve immunoglobulin üreten hücrelerin koruyucu potansiyelini aşarsa "**tonsillit**" halinden

bahsedilmektedir. Kronik veya reküren enfeksiyonlu vakalarda cerrahi olarak tonsillerin çıkarılması bir tedavi yöntemi olarak kabul edilmekteyse de tonsillektomi endikasyonunun dikkatle konulması gerekmektedir. Çok sayıda immünkompetan hücrenin elimine edilmesi sonucu serum IgA seviyelerinin tonsillektomiye takiben bir miktar azaldığı bilinmektedir. Hem humoral (immunoglobulin üretimi) hem de selüler (CD8/CD4 oranı, gecikmiş tip deri reaksiyonu) immünolojik parametrelerde adenotonsillektomiye takiben istatistikî olarak anlamlı düşme gözlenirken altı ay içerisinde bu değerlerin normale döndüğü tespit edilmiştir. Yapılan bir çalışmada, kronik tonsillitli hastalarda tonsillektomi öncesi ortalama kemotaktik indeksin sağlıklı kontrollere göre anlamlı düşük iken postoperatif dönemde istatistiki olarak önemli derecede arttığı gösterilmiştir. Tonsiller çocukluk çağında yetişkinlere oranla daha büyük boyutlardadır ve tonsil büyüklüğü tek başına enfeksiyon, obstruksiyon bulguları eşlik etmiyorsa bir cerrahi tedavi endikasyonu olarak kabul edilmemelidir (25). Tonsillektomi endikasyonları açıklık kazandıktan sonra araştırmacıların dikkati tonsillektominin uzun dönemde ortaya çıkan istenmeyen etkilerine odaklanmıştır. Örneğin operasyondan sonra nasofarenkste bulunan polio virüsüne karşı oluşturulan spesifik IgA antikor azalmaktadır. Tonsillektomi yapılmış ve yapılmamış olan çocuklarda polio virüsüne karşı nazofarengeal antikor cevabı karşılaştırıldığında, tonsillektomi yapılmamış olanlarda antikor cevabı belirgin derecede yüksek olarak bulunmuştur (27). Adenotonsillektomililerde polio virüsüne karşı immün cevapta ölçülebilir bir azalma görülmektedir. Küçük çocuklarda tonsillektomi sonrası respiratuvar sistemdeki antipolio savunma mekanizmasında yetersizlik ortaya çıktığı düşünülmektedir. Lokal immün sistemdeki bu yetersizlik ,nasofarenkste poliovirüsün sinir kökleri aracılığıyla MSS yayılımını arttırmaktadır. Poliomyelit epidemileri sırasında tonsillektomi yapılması paralizi insidansını arttırmaktadır(27).

Başka bir çalışmada tonsillektomize olgularda Hodgkin lenfoma insidansının daha yüksek olduğu bulunmuştur(28). Ayrıca tonsillektomili olguların orofarengeal mukozasından alınan kültürlerde patojenik mikroorganizmaların üreme insidansı daha yüksek olarak tespit edilmiştir (29). Geçmiş sayılara bakılacak olursa antibiyotik öncesi dönemde tonsil ve adenoidlerin alınma endikasyonları, çeşitlilikler göstermektedir. 1970 'lerde bu operasyonların çok azaldığı görülmektedir. 1980 'lerde ise çok daha rasyonel bir yaklaşımla sadece seçilmiş hastalarda uygulanmaya başlanmıştır. Antimikrobial tedavinin

gelişimiyle süpüratif tonsil ve adenoid infeksiyonlarının korkulan komplikasyonları olan derin boyun absesi, glomerulonefrit, romatizmal ateş azalmıştır.

5.6. BÜYÜME HORMONU

5.6.a. İNTRAUTERİN BÜYÜME

İntrauterin dönem büyümenin en hızlı olduğu dönemdir. Döllenmiş tek bir hücre ile hayata başlayan fetus 200'den fazla değişik hücre tipine farklılaşır ve boyu ise 500 kat artış göstermektedir. İlk trimestirin 1–3. haftasında emrionik diskten ektoderm, mesoderm ve endoderm gelişir. 4–8. haftalarda ise hızlı bir büyüme ve farklılaşma ile organ sistemleri gelişir. İkinci trimestirde ise fetusta en belirgin olay hücre hiperplazisidir. Bu dönem fetal büyümenin en hızlı olduğu dönemdir. 16–20. haftalarda ayda 10–11 cm'lik bir büyüme hızı görülür. 3. trimestirde ise bu büyüme hızı azalmaya başlar ve ayda 2 cm'e düşer (30). Buna karşılık son trimestirde yağ ve kas dokusundaki artış nedeni ile vücut ağırlığı belirgin olarak artar ve miadında bir yeni doğan ortalama 3300 gr olarak doğar.

5.6.a.i. İnrauterin Büyümeyi Etkileyen Faktörler

İntrauterin büyüme; genetik, hormonal, büyüme faktörleri, beslenme ve anneye ait birçok faktör tarafından kontrol edilir.

I. Genetik Faktörler: Embriyo döneminde büyüme genetik olarak programlanmış bir dizi olay sonucu gelişir(31). Emrional dönemdeki hızlı hücre bölünmesi ve farklılaşması ile organ gelişimi homeoboks gen ailesi tarafından yönlendirilir (32).

Fetal büyüme ise genetik faktörlerden çok, beslenme ve metabolik etmenler ile anne ve plasentadan sağlanan oksijen ve hormonlara bağlıdır. Buna en güzel örnek doğum ağırlığının anne-baba boy ortalamasından çok annenin doğum öncesi ağırlığı ile ilişki göstermesidir (33).

II. Hormonlar ve büyüme faktörleri: Doğumsal hipotiroidi ve panhipopituitarizmde doğum ağırlığı normal veya normale yakın olduğundan BH ve tiroid hormonunun intrauterin dönemde somatik büyüme üzerine bir etkisinin olmadığı düşünülmektedir (34).

Fetal büyüme üzerine en önemli etkiyi hücre çoğalmasını ve farklılaşmasını uyaran insüline benzer büyüme faktörleri (IGF'ler) gösterir. Prenatal dönemdeki serum IGF

düzeyleri postnatal döneme göre düşük olup, hamilelik süresince artar ve doğum ağırlığı ile pozitif korelasyon gösterir (35). IGF 2, IGF 1 'e göre fetal büyüme üzerine daha etkilidir. Fetusta kan IGF 2 düzeyi IGF 1 'e göre daha yüksektir (36).

Prenatal dönemde BH 'nın IGF-1 düzeyleri üzerine etkisi yok gibidir. IGF-1 salınımı daha çok beslenme ile ilişkilidir. Beslenme sonrasında kan glükoz düzeyinde artış ve buna yanıt olarak insülin salgısındaki artış IGF-1 salınımını tetiklemektedir (31,35). Plasentanın fetuse oksijen ve yeterli besin sağlaması dışında hormon ve büyüme faktörlerinin regülasyonunu sağlama görevi vardır. Plakental somatotropinler (plakentalaktojenler) IGF-1 ve IGF-2 sentezini uyarır.

IGF'lerin prenatal dönemdeki etkileri Tip 1 IGF reseptörleri aracılığı ile biyolojik etkileri ise IGF bağlayıcı proteinler (IGFBP) tarafından düzenlenmektedir (37,38). IGFBP-1 ve IGFBP-2'nin fetal kanda ve amniyotik sıvıda yüksek olması bu faktörlerin fetal büyüme üzerine etkili olduğunu düşündürmektedir. IGFBP-3 ise ancak son trimestirde artmaya başlar. Sonuç olarak IGF-2, IGFBP-1 ve IGFBP-2 fetal büyüme üzerine etkili en önemli büyüme faktörleridir. IGF'ler dışında epidermal büyüme faktörü, sinir büyüme faktörü, fibroblast pnömonosit faktör, fibroblast büyüme faktörü ve endotelin gibi faktörlerin de fetal büyüme üzerine etkili oldukları bildirilmektedir.

İnsülin de fetal büyüme ve doğum ağırlığı üzerine etkili olmaktadır. İnsülinin fetal lipojenik etkisi, 3. trimestirde yağ dokusunun oluşmasını sağlar, protein sentezinin ve hepatik glikojen deposunun oluşmasına neden olur. İnsülin ayrıca besinin alımını ve kullanımını direkt anabolik etkisi ile sağlar. Fetal dokudan büyüme faktörlerinin salınımına neden olmaktadır (31).

III. Uterus içi ortam faktörleri: Dölllenmiş yumurtanın normal bir yenidoğan durumuna gelebilmesi için gebe annede çocuğa zararlı olabilecek bozukluklar bulunmaması, uterus ve plasenta fonksiyonlarının normal olması gerekir. Özellikle organogenez çağı olan ilk 10 haftadaki zararlar, embriyonun ölümüne, gelişme bozukluklarına ve konjenital anomalilere yol açmaktadır. Gebe annenin beslenme durumunun yetersiz olması ile doğum tartısının düştüğü, ölü doğum ve düşük oranlarının arttığı, yaşayan çocukların ise ilk 6 ayda infeksiyonlara dirençsiz oldukları bildirilmiştir. Demir eksikliği anemisi olan annelerin çocukları demir depoları eksik doğar, iyot eksikliği olan annelerin çocukları ise guatrli doğmaktadır.

5.6. b. POSTNATAL BÜYÜME

5.6. b.i. Postnatal Büyümeyi Etkileyen Faktörler

I.Genetik Faktörler: Prenatal dönemde olduğu gibi postnatal dönemde de büyümeyi etkiler . Gerek X ve gerekse Y kromozomu üzerinde büyümeyi düzenleyen genler vardır. X kromozomu üzerinde büyümeyi ve vücut oranlarını düzenleyen genler bildirilmiştir(39,40). Ayrıca 17. kromozomun uzun kolunda BH genini oluşturan birbirine benzer 5 gen vardır(41). Bu genlerden 2'si BH, 2'si plasental laktojenleri biri de plasental laktojenlere benzer proteinler içindir. Genetik faktörler erişkin boyunu etkilemektedir. Kısa boylu ailelerin çocukları kısa, uzun boylu ailelerin çocukları uzun olmaktadır. Buna en güzel örnek çocuğun boyu ile anne-baba boy ortalamasının iyi bir korelasyon göstermesidir. Çocuk genetik potansiyeline uygun persantil eğrisine 18 aylıktan sonra yerleşir(42).

II.Beslenme: Ağır malnütrisyonunda bazı endokrin değişiklikler olmaktadır. Büyüme hormonu reseptörlerinde ve IGF 1 düzeyinde azalma izlenmektedir. Malnütrisyonun en tipik bulgusu artmış büyüme hormonu ve azalmış IGF-I düzeyleridir.

Normal hücre büyümesi için protein alımı önemlidir. Kemik mineralizasyonu için dengeli bir Ca P metabolizması gereklidir. A ve D vitaminleri normal büyüme için önem arz etmektedir. Çinko ve bakır gibi eser elementler birçok enzim için kofaktör olduğundan normal büyüme ve cinsel gelişim için gereklidirler.

III.Hormonal Faktörler: Büyümeyi sağlayan başlıca hormon BH ve IGF'lerdir. Bunun dışında tiroid hormonu, adrenal androjenler, seks steroidleri, glukokortikoid, leptin ve insülin büyümeyi sağlamaktadır. BH ön hipofizden salgılanmaktadır. BH'nin salgılanmasını hipotalamustan salgılanan büyüme hormonu salgılatan hormon (GHRH) ve somatostatin düzenlemektedir (41). BH, büyümeyi IGF 1 ve onun ana bağlayıcı proteini olan IGFBP-3'ü uyarmak yolu ile sağlamaktadır. Beslenmesi normal bir organizmada IGF-1 'in ana düzenleyicisi BH'dur. Beslenme bozukluğu olanlarda IGF-1 düzeyi düşüktür. Ayrıca karaciğerden salgılanan IGF 1 düzeyi üzerine insülin tiroid hormonu ve kortizolün etkisi vardır. Puberte döneminde artan seks hormonları IGF 1'i de arttırmaktadır.

Tiroid hormonu postnatal dönemlerin hepsinde büyümeyi sağlayan ana hormonlardan biri olarak ele alınmaktadır. Ancak BH olmadan tek başına hücre çoğalmasını sağlayamamaktadır. BH ile tiroid hormonu arasında sinerji mevcuttur. Tiroid hormonu eksikliğinde somatotrop hücrelerde ve BH salınımında azalma olmaktadır. Bu durumda

BH uyarı testleri cevapsız kalmaktadır. Postnatal hipotiroidizmde büyüme ve kemik olgunlaşmasında gerilik gözlenmektedir. Tiroid hormonu doğrudan epifiz kıkırdağını etkilediği gibi dolaylı olarak BH-IGF -1 aksını da etkileyerek büyümeyi sağlamaktadır.

Ergenlikte büyümenin hızlanmasını sağlayan ana etken BH ve cins steroidleridir. Kızlarda overlerden salgılanan, erkeklerde ise testosterondan ekstraglandüler dokularda aromataz enzimlerinin etkisi ile dönüşen estradiol BH salgısını artırmaktadır.

Androjenler ise doğrudan IGF-1 üretimini uyarır. Cins stroidleri osteoblastları da etkileyerek kemik olgunlaşmasını ve sonuçta epifiz plağının kapanmasını sağlayarak uzun kemiklerde büyümenin sonlanmasına neden olmaktadır. Ergenliğin önemli bir olayı olan bu durum daha çok östrojen tarafından sağlanır (43). Testosteron ise doğrudan kas büyümesini sağlamaktadır (44).

Aşırı miktarda glükokortikoid hem BH salınımını somatostatini artırmak yolu ile baskılar, hem de doğrudan kondrositlerde büyüme hormonu ve IGF-I' in etkisini önleyerek büyümeyi bozmaktadır. Dihidroepiandrosteron sulfatın da kıkırdak kalsifikasyonunu etkilediği bildirilmiştir. Kemik mineralizasyonu için gerekli olan kalsiyum, fosfor metabolizmasının ana düzenleyicisi ise parathormondur.

IV.Kronik hastalıklar: Postnatal dönemde büyüme ve gelişmenin normal devamı için önemli koşullardan biri sağlık durumunun iyi olmasıdır. Doğumsal veya edinsel kronik hastalıklar kişide neden oldukları kronik hipoksi, beslenme bozukluğu, sık infeksiyonlar, hastalık için kullanılan tedaviler (kortikosteroid, radyoterapi vb.) nedeni ile büyüme ve gelişmeyi durdurur ve bozar.

V.Psikolojik faktörler: Aile içi huzursuzluklar, stresler veya psikiatrik hastalıklar gerek endokrin fonksiyonlarını bozarak gerekse beslenme bozukluğuna neden olarak büyümeyi durdurabilirler.

5.6.b.ii. Postnatal Dönemde Büyüme

ICP modeline göre postnatal büyüme farklı özelliklere sahip olup, kısmen örtüşen süt çocukluğu, çocukluk ve ergenlik dönemi olmak üzere 3 faza ayrılmaktadır.

I. Süt çocukluğu dönemi: Postnatal dönemin ilk yılında büyüme ve ağırlık artışı fetal yaşamdaki kadar olmamakla beraber hızlıdır. Bu hızlı büyüme intrauterin dönemin BH ve-tiroid hormonundan bağımsız hücre çoğalmasına bağlı hızlı büyümenin bir devamıdır. Büyümedeki en hızlı artış ilk aylarda görülmektedir. Büyüme 6. aydan sonra yavaşlar ve

çocuk 1 yaşına geldiğinde ağırlığı doğum ağırlığının 3 katına çıkar. Ortalama 25 cm'lik boy kazanır ki, 1 yaşında eriştiği boy doğum boyunun %50' si kadardır. 3-6 ay arası erkek çocukların kızlara göre daha hızlı büyüdüğü bunun nedeninin artmış testosteron olduğu ileri sürülmüştür. 12-24 ay arası büyümedeki düşüş devam etmekte ve 2 yaştan sonra büyüme hızı çocukluk dönemindeki durağan hızına düşmektedir.

Doğumdan sonraki ilk aylarda vücudun en hızlı büyüyen bölümü baştır. Sağlıklı bir çocukta baş büyümesi beynin büyümesini yansıtmaktadır. Doğumda baş uzunluğunun doğum boyuna oranı 1/4'tür. Vücut büyümesi ön plana geçtikçe bu oran küçülerek erişkinde 1/8'e iner.

II. Çocukluk dönemi: Çocukluk dönemi 2. yaştan pubertenin başladığı 8-9 yaşlara kadar olan dönem olarak kabul edilmektedir. Bu dönemde büyüme durağandır ve büyüme hızı diğer fazlara göre düşük olmasına rağmen süresi en uzun dönem olarak ele alınmaktadır. Bu dönemde büyüme, çocuğun genetik olarak belirlenmiş hedef boyuna uyan çizgide devam eder. Yıl içindeki büyüme sürekli aynı tempoda olmayıp, büyüme hızında yıl içinde mevsimsel farklılıklar ve değişken hızlanmalar görülmektedir. Bu nedenle büyüme hızının saptanması için 12 aylık izlem ideal olarak düşünülmektedir(45).

Çocukluk döneminde büyümeyi etkileyen çevresel faktörlere ek olarak büyümenin temel belirleyicileri tiroid hormonu ve BH'dur.

III. Puberte dönemi: Puberte döneminin en önemli özelliklerinden biri büyümenin hızlanması şeklinde düşünülmektedir. Bu hızlanmaya paralel olarak BH-IGF aksında değişiklikler olur. BH- IGF-1 ve IGFBP-3 puberte döneminde artış göstermektedir. Ergenlikteki büyümeyi BH ile birlikte cins steroidleri sağlamak ve tiroid hormonunun normal olması da büyüme için gerekli görülmektedir.

Ergenliğe kadar kız ve erkekler nihai boylarının % 80'ine ulaşmaktadırlar. Ergenliğin en önemli özelliklerinden biri büyüme hızlanması olarak düşünülüp, bu hızlanmanın en fazla olduğu evreye doruk büyüme hızı (DBH) denilmektedir. Pubertenin sonunda her iki cins, boyunun % 99'unu tamamlamıştır. Kızlar ergenlik boyunca 16-20 cm, erkekler 25-48 cm uzar ve kızlarda yaklaşık 16, erkeklerde yaklaşık 18 yaş civarı hızlanan kemik olgunlaşması ve büyüme kıkırdaklarının kapanması ile büyüme durmaktadır. Ergenliğin başlama yaşı ve temposu ulaşılabilecek nihai boyu belirlemektedir. Ergenlik süresince kızlar toplam ortalama 16 kg, erkekler ise 20 kg almaktadırlar(46). Bunların dışında vücut yapısında değişiklikler görülmektedir. Önce kollar ve bacaklarda uzama daha sonra da

gövde uzaması olmaktadır. Erkeklerde omuzlar, kızlarda kalçalar genişler. Baş büyümesi 10 yaş civarında erişkin değere ulaşır ama yüz gelişimi ergenlikte olur. Çene ve burun erkeklerde daha fazla olmak üzere her iki cinsten elmacık ve alın sinüsleri ile kaş kavsi gelişmektedir.

Türk kız çocuklarında ergenlik başlama yaşı ortalama 10.1 yaş, Türk erkek çocuklarda ise ergenlik başlama yaşı ortalama 11.6 yaş olarak kabul edilmektedir. Her iki cinsten de nihai boyu etkileyen en önemli faktör ergenliğin başlangıcındaki boy uzunluğudur.

5.6.c. BÜYÜME FAKTÖRLERİ

I. Büyüme hormonu

Büyümeye çeşitli hormonların etkisi olmakla birlikte, postnatal büyümeyi düzenleyen en önemli hormon büyüme hormonudur (BH). Büyüme hormonu (BH), büyüme ve metabolizma üzerine önemli etkileri olan bir polipeptid hormondur. BH, ön hipofiz somatotrop hücrelerinde sentez edilmektedir. Sadece iskelet ve organ büyümesini uyarmaz ayrıca hücre içi aminoasitlerin, protein sentezine girmelerini hızlandırır, yağ dokusundan mobilizasyonu artırır ve insülinin yağ dokusu ve iskelet kası üzerine olan etkisini antagonize eder. BH'nun sentezi ve sekresyonu multifaktöriyeldir.

Büyüme hormonu salınımı hipotalamusun kontrolü altındadır. Hipotalamus ise bu konuda yüksek kortikal merkezlerin denetiminde olup katekolaminerjik nörotransmitterlerle regüle edilmektedir. Çeşitli faktörler bu etkileşimler üzerine uyarıcı veya inhibe edici etki gösterirler (47,48). Glukoz büyüme hormonunun salgılanmasını baskılayarak, bazı aminoasitler salgılanmayı uyarır (arginin gibi). Büyüme hormonu bazı farmakolojik stress, egzersiz gibi bazı fizyolojik etkenlerle de uyarılmaktadır. Klonidin, L-dopa, propranolol, glukagon, pridostigmin, insülin büyüme hormonunu uyarmak için test amacı ile kullanılırlar (49,50).

Büyüme hormonunun büyük kısmı plazmada taşıyıcı proteinlere bağlanmış olarak dolaşmaktadır. (51).

Büyüme hormonunun temel düzenleyicileri GHRH (büyüme hormonu salgılatıcı hormon), GHS (büyüme hormonu sekretegoları) ve somatostatin (SST)'dir (48).

II. Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon (GHRH)

GHRH salgılayan nörosekretuar hücreler, hipotalamusta arkuat nukleustadır. GHRH nöronlarının aksonları hipofizer portal sistemin kapillerinde sonlanmaktadır. Beyinde birçok bölgede GHRH nöronları olup, bu GHRH'nın nöromodülatör bir rolünün de olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca ovaryum ve testiste, pankreasta ve gastrointestinal sistemde GHRH mRNA saptanmış olup granuloza ve sertoli hücresinde FSH, leyding hücresinde LH etkisini arttırdığı düşünülmektedir.

GHRH fetal yaşamın 18- 29. haftaları arasında belirlemektedir. Kordon kanında yüksek olup, puberteye kadar azalır. Puberte de erkeklerde 2, kızlarda 5 katı artar, daha sonra azalır bu azalmaya BH da eşlik eder (somatopoz).. GHRH yapımında azalma somatotrop hipoplaziye, artma ise somatotrop hiperplaziye neden olmaktadır (47,50).

Glukokortikoid eksikliğinde GHRH bağlanması ve dolayısıyla BH sekresyonu azalmaktadır. Ayrıca glukokortikoid fazlalığı da GHRH'ya BH yanıtını bozar ve büyümeyi baskılar. Tiroid eksikliğinde ise GHRH-R ekspresyonu ve BH sekresyonu belirgin şekilde bozulmuştur. Tiroid hormonunun somatotrop hücrelerin GHRH'ya duyarlılığını arttırdığı gösterilmiştir (52).

III. Ghrelin (GHS)

Büyüme hormonu sekretegog'u olan ghrelin (GHS) en çok mide hücrelerinde yapılır ve büyüme hormonunu hipofizden kendi reseptörlerine bağlanarak direkt olarak salgılatmaktadır(53). Gastrektomi ile ghrelin salgısı % 65 azalır. Morfin, enkefalin ve analogları Ghrelin salgısını uyarır. Ghrelinin bulunduğu diğer dokular hipofiz, hipotalamus, kalp, böbrek, pankreas immun hücreler ve plasentadır. Hipotalamusta arkuat nukleusta bulunur. İştah üzerine uyarıcı etkisinin olduğu bilinmektedir..

Ghrelin iştahı açar ve yağ kitlesini artırır ve hayvanlarda enerjinin büyük çoğunluğunu karbonhidratlardan alma dürtüsünü tetiklemektedir. Leptinin aksine obezlerde Ghrelin düzeyi azalmıştır ve malnutrisyonda artmıştır. Anoreksiya nervoza da kilo alımından sonra plazma ghrelin düzeyi azalır. Dolaşımdaki ghrelin.gıda alımı ile dalgalanma göstermektedir; bu durum yemekten önce artar, yemekten sonra azalır. Ghrelin BH eksenini ve gıda alımının regülasyonu üzerine olan dual etkisi ile enerji dengesi ve büyüme arasında önemli bir iletişim düzenleyicidir (54,55).

Ghrelin; uyku, davranış, gastrik motilite, insülin ve glikoz metabolizması üzerine de etkileri vardır (56).

IV. İnsüline benzer büyüme faktörleri (IGF'ler)

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 dolaşırlar. 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 kıkırdığı gibi hedef organları etkileyerek büyümeyi tetiklemektedirler. Hipofizde feedback etki göstererek BH salgısını baskırlar. 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 (48).

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 in vivo gerekse in vitro 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'ı 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 inutero 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 (48,57).

V. IGF Reseptörleri (IGF-R)

IGF'ler etkilerini özel reseptörleri aracılığı ile gösterirler. IGF reseptörleri tip 1 ve tip 2 olmak üzere iki çeşittir ve yapı olarak insülin reseptörüne benzemektedirler. Tip 1 IGF reseptörü, IGF-1'e büyük affinite göstermektedir. IGF-2'ye daha az, insüline çok daha az affinitesi vardır. İnsülin reseptörü, IGF-1 ve IGF-2'yi bağlar ancak affinitesi insüline oranla çok daha azdır. Tip 2 IGF reseptörü aynı zamanda mannoz-6 fosfat reseptörü görevini görür.

IGF-1 reseptör geninin yok edilmesi IGF-1 ve IGF-2 geninin yok edilmesi ile benzer sonuç verir ve ağır intrauterin büyüme geriliğine yol açar (normalin %30'u kadar kalır.) Son çalışmalar IGF- 1 reseptör ailesinden gelen ancak biyolojik etkileri insülin ve tip- 1 IGF reseptörüne benzerlik gösteren bir grup reseptörün varlığını göstermiştir. (48,50).

Tip 2 IGF reseptörü insülin reseptör ailesinden olmayıp, bazı sitokin reseptörleri ile benzerlik gösterir. Yapı olarak farklıdır ve özellikle IGF-2'ye bağlanma gösterirken, mannoz -6-fosfat yapısı olan ligandlarda buna bağlanma gösterir. Tip 2 IGF reseptörünün, fetal yaşamda, fazla IGF 2'nin lizozomda parçalanmasını sağlayıcı bir etkisi olduğu düşünülmektedir. Tip 2 reseptörünün harabiyeti kardeşlerinden daha iri sıçanların doğmasına yol açar ki bu da onun negatif büyüme yönlendirici etkisini göstermektedir (52,58,59).

VI. İnsüline Benzer Büyüme Faktörü Bağlayıcı Proteinler (IGFBP'ler)

IGF'lere büyük affinite gösteren önemli bir grup proteindir ve IGF'lerin hücre üzerindeki proliferatif ve mitojenik etkilerinin modülasyonunu sağlarlar. Bu moleküller, serbest IGF'lerin IGF reseptörü ile etkileşimini sağlar ve direkt olarak hücre fonksiyonunu etkilerler. İnsan IGFBP ailesi 6 proteinden oluşmaktadır. IGFBP-1 25 kDa büyüklüğünde bir proteindir, amniyotik sıvıda büyük miktarda bulunur ve karaciğer hücrelerinden salgılanmaktadır.

IGFBP-2'nin molekül ağırlığı 31 kDa'dır; serumda, serebrospinal sıvıda, seminal plazmada bulunur. Bir çok hücre tarafından salgılanır, fetal ve erişkin birçok dokuda bulunmaktadır. IGFBP-3 postnatal yaşamda en önemli bağlayıcı proteindir. Serumda bulunur, başta hepatositler olmak üzere birçok hücre cinsi tarafından sentez edilir. Plazmada 150 kDa'lık bir kompleks olarak bulunur. Bu komplekste ALS ve IGF molekülü de vardır ki, hepsi büyüme hormonuna bağımlıdır. IGFBP-4, 24 kDa'lık bir proteindir: Serumda ve seminal plazmada bulunur ve birçok hücre tarafından sentezlenmektedir. IGFBP-5 serebro spinal sıvıda ve az miktarda serumda bulunur. Hızlı büyüyen fetal dokularda gösterilmiştir. IGFBP-6 serebro spinal sıvıda bulunur ve transformasyona uğramış fibroblastlar tarafından üretilir. IGFBP-6'nın IGF-2 'ye, göreceli artmış bir spesifitesi vardır(50,52).

Bağlayıcı proteinler önemli oranda benzerlik gösterirler. IGFBP'ler çeşitli endokrin faktörler tarafından sıkı bir şekilde düzenlenir ve ontogenez boyunca da eksprese olurlar. IGFBP'ler IGF'ler ve reseptörleri arasındaki ilişkide üç muhtemel etkileşim söz konusudur. Birinci mekanizma, IGFBP'lerin serbest IGF'ler ile IGF reseptörleri arasındaki etkileşimi regüle etmesidir. IGFBP'ler fazla olduğunda IGF etkisini baskılayıcı etki göstermektedir. Ayrıca bazı trofik hormonların, kendi etki alanlarındaki hücrelerde, IGFBP yapımını baskıladığı gösterilmiştir. Örnek olarak TSH'nın tiroid hücresinde IGFBP-2'yi baskılaması, ve FSH'nın sertoli hücresinde IGFBP-3'ü baskılaması, ve FSH'nın IGFBP-5 üreten granuloza hücresini baskılaması verilebilir. Bunun aksine kemik hücresinde inhibitör etki gösteren 1.25 (OH)₂ D vitamini, IGFBP-4 yapımını uyarıcı etki gösterir. Bu örneklerde IGFBP'lerin baskılanması veya uyarılmasının hücre büyümesini uyardığı veya baskıladığı sanılmaktadır.

IGFBP-3'ün hücre içine girebildiği ve bazı hücrelerin nukleuslarında lokalize olabildiği gösterilmiştir. Nukleus içindeki IGFBP'nin rolü çok iyi bilinmemektedir. Gen

transkripsiyonunda rol oynayabilir. Sonuçta bazı invitro sistemlerde görüldüğü gibi IGFBP'ler IGF'den bağımsız bir hücre inhibisyonuna sahiptir. IGFBP-3'ün hücre membranında özel reseptörlere bağlanabildiği gösterilmiştir. IGFBP-3 bu reseptörleri ile IGF'den bağımsız olarak büyüme baskılayıcı etki gösterebilmektedir (60,61).

VII. IGFBP Proteazlar

IGF etkisini, potansiyel olarak yönlendiren bir grup enzim tanımlanmıştır. Bu enzimler IGFBP'leri parçalayabilme özelliğindedir. İlk defa gebe serumunda tanımlanmış ve IGFBP-3 üzerinde proteolitik aktivite göstererek gebelerin serumunda intakt IGFBP - 3'ün kaybolmasına yol açtığı gösterilmiştir. Ayrıca IGFBP proteazlar kaşeksiye girmiş ağır hastalarda büyüme hormonu reseptör eksikliği olan hastalarda, prostat kanseri ve diğer malign hastalıklarda da gösterilmiştir. Proteolitik aktivite, doku düzeyinde IGF etkisini, bağlayıcı proteinlerin büyüme faktörlerine olan affinitesini değiştirerek sağlayabilir, serbest IGF'ler açığa çıkarak reseptöre bağlanması artabilmektedir (48,57,62).

VIII. IGFBP Benzeri proteinler (IGFBP-rP' ler)

Son zamanlarda geniş IGFBP ailesinde bazı IGFBP- rP' ler tanımlanmıştır ki bunlar IGF'lere zayıf bir affinite ile bağlanır. IGFBP'ler ve IGFBP-rP'lerde iyi korunmuş sisteinden zengin bir N terminal kısmı vardır. Bu kısmın çeşitli biyolojik etkilerin oluşumunda kritik önemi vardır. IGFBP-rP₁ ve IGFBP-rP₂ formları başta olmak üzere, bunların dışında başka IGFBP-rP'ler de mevcut olup, bunların hücre büyümesinde kritik etkileri vardır ve öncelikli etkileri IGF'den bağımsızdır (48,52).

5.6.d. BÜYÜME HORMONU TEDAVİSİ

Büyüme hormonu eksikliği tanısı kesin ise büyüme hormonu tedavisi başlanması gerekmektedir. İnsanda ilk büyüme hormonu tedavisi 1950' li yılların sonlarında kadavra hipofizlerinden ekstrakte edilerek hazırlanan insan büyüme hormonunun enjektabl hale getirilmesi ile başlatılmıştır. Tedavi haftada 3 gün ve IM şeklinde yapılmaktaydı. Bu tedaviyi görmüş olan çocuklardan bazılarında, 50 yaşını geçirmiş İnsanlarda 1/1 000 000'da bir görülebilen ve öldürücü sponjiyöz bir ensefalopati olan Kruzt-Jakob hastalığının görülmesi ile 1985 yılında ABD ve birçok Avrupa ülkesinde hipofizer büyüme hormonu tedavisi yasaklandı. Hastalık priyon adını alan bulaştırıcı protein parçacıklarının

enfekte hipofizin ekstraksiyonu sırasında, hormona karışması ile oluşuyordu. Büyüme hormonu tedavisi alanlar arasında bu hastalıktan ABD'de 20/8000, Fransa'da 60/1700, İngiltere'de ise 32/1900 kişi kaybedildi (63,64,65).

Tedavi sırasında IGF-1, IGFBP 3 düzeylerini aralıklarla ölçmek yararlı görülmektedir. IGF-1 artarken IGFBP 3'ün artmaması malignite (prostat, meme, kolorektal) riskini arttırdığı ileri sürülmektedir. Kemik yaşının tespiti için radyolojik çekimin sık tekrarlanması gerekli görülmeyip, ancak tedaviyi kesme kararı verilmesi düşünüldüğü zaman çekilmelidir. Tedavide iyi büyüme hızı sağlanmamışsa; 1-tedaviye uyum kusuru, 2-hatalı enjeksiyon, 3- subklinik hipotiroidi, 4- kronik hasıalık, 5- glukokortikoid tedavi, 6-spinal ışınlama öyküsü, 7- epifizlerin kapanmış olması, 8- antikor oluşumu, 9- büyüme hormonu direnci, 10- yanlış tanı gibi olasılıklar düşünölmelidir. Büyüme hormonu enjeksiyonları enjektör, kalem ve deri içine iğnesiz püskürtme yöntemi gibi uygulamalar ile yapılabilmektedir. Tedavi maliyeti yüksek olup 20 kg.lık bir çocuğun bir yıllık tedavi gideri ABD'de yaklaşık 15000\$'dır. Bu gider yaklaşık olarak Türkiye için de geçerlidir (63,64,65).

6. MATERYAL ve METOD

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi K.B.B. Kliniği'nde Ekim 2005- Haziran 2006 tarihleri arasında adenoid vejetasyon, kronik tonsillit ve hipertrofik tonsil nedeni ile opere edilen 2 ile 14 yaşları arasındaki 52'si erkek, 44'ü kız olmak üzere toplam 96 hasta çalışmaya alınmıştır. (Ortalama yaş 7,66).

Operasyon endikasyonu konulan hastaların ebeveynlerinden beslenme durumu, hastalara ait cinsiyet ve yaş gibi demografik veriler yanında, özgeçmiş ve soy geçmişe yönelik bilgileri içeren detaylı anamnez alınmıştır. Özgeçmişinde alerjik rinit, astım, kalp veya böbrek yetmezliği ve diyabet gibi kronik hastalığa sahip olan çocuklar çalışmaya alınmamıştır. Klinik anamnezde; bir yılda geçirilen tonsillit atağı sayısı, horlama, ağzı açık uyuma, uyku apnesi, burun tıkanıklığı, burun akıntısı, sık hapşıрма, gözlerde yaşarma, burunda kaşıntı, iştme sorunu, yutma güçlüğü ve iştah durumu sorgulanmıştır.

Fizik muayenede tüm hastalara otoskopik muayene, gerekli durumlarda diyapazon testleri ve odyometri, timpanometri, anterior rinoskopi ve orofarenks muayenesi yapıldı. Ayrıca anterior rinoskopide burun tıkanıklığı yapacak konka hipertrofisi ve septum deviasyonuna sahip hastalar çalışmaya alınmamıştır. Yapılan çalışmada orofarenks muayenesinde kriptlerde magma olup olmadığı, ön plikaların hiperemik olup olmadığı, posterior faringeal duvarın granüle olup olmadığı değerlendirilmiştir. Tonsil büyüklüğünde Brodsky ve ark.'nın yapmış oldukları sınıflandırma referans olarak kabul edilmiştir (66). Bu sınıflandırmaya göre: tonsil hava yolunda görünmüyorsa tonsillerin büyüklüğü 0, %25'in altında hava yolu obstrüksiyonu yapan tonsiller 1+, %25-50 arasında hava yolu obstrüksiyonu yapan tonsiller 2+, %50-75 arasında hava yolu obstrüksiyonu yapan tonsiller 3+, %75 hava yolu obstrüksiyonu yapan tonsiller 4+ olarak değerlendirilmektedir

Çalışmaya alınan hastalar tanıya göre adenoid vejetasyon, kronik tonsillit ve hipertrofik tonsil olmak üzere üç grup altında incelenmiştir. Çalışma kapsamına yalnızca adenoid hipertrofisi nedeni ile opere edilen hastalar adenoid vejetasyonu grubuna dahil edilmiştir. Bu gruptaki hastaların büyük çoğunluğuna (%85) adenoid hipertrofisine bağlı obstrüksiyon nedeniyle, az bir kısmına (%15) ise obstrüksiyon olmaksızın kronik kulak patolojisi (seröz otitis media) nedeni ile adenoidektomi yapılmıştır. Tonsillektomi ile birlikte adenoidektomi de yapılan hastalar bu gruba dahil edilmemiştir. Tonsil büyüklüğü

3+ ve üstü olanlar rekürrens ataklarına bakılmaksızın hipertrofik tonsil grubuna dahil edilmiş olup, diğer tonsil hastaları kronik tonsillit grubu altında incelenmeye alınmıştır.

Hastaların adenoid hipertrofi düzeyleri yumuşak doku dozunda direkt yan servikal grafi, nazal endoskopi ve operasyon esnasında yapılan palpasyon ile tesbit edilmiştir. Uyumlu olan çocuklara ayrıca nazal endoskopi de uygulandı. Bütün hastalara operasyon esnasında palpasyon yapılarak adenoid miktarı değerlendirildi. Sonuçta film, palpasyon ve yapıdıysa endoskopik bulgular ile adenoid miktarı az, orta ve çok olarak sınıflandırıldı. Yine operasyon sonrasında çıkan adenoid miktarı az, orta ve çok olarak kaydedildi. Adenoid miktarının söz konusu hormonlar üzerindeki etkinliği araştırılırken yalnızca adenoid vejetasyon nedeni ile opere edilen hasta grubunun adenoid miktarları değerlendirme kapsamına alınmıştır.

Ameliyattan sonra, en erken 3 ay olmak üzere, ortalama 3 - 6 ay periyodunda hastalar kontrole çağrıldı. Bütün hastalardan ameliyat öncesi ve ameliyattan sonra kontrole geldiklerinde IGF 1 ve IGFBP 3 hormon düzeyleri için kan alındı, boy ve kiloları ölçülüp kaydedildi. Ayrıca çalışma kapsamındaki hastaların yaşlarına uygun, aynı sayıda, ancak herhangi bir hastalığı olmayan kontrol grubu oluşturularak, preop hastaların boy ve kiloları ile karşılaştırıldı.

Veri skalasına dahil edilen değişkenler; cinsiyet, yaş, anne sütü ile beslenme, operasyon türü, operasyonda çıkan adenoid miktarı, tanı ve tonsil büyüklüğü olarak 7 değişken şeklinde sınıflandırıldı. Her bir değişkenin ayrı bir şekilde IGF-1 ve IGFBP-3 hormon düzeyleri üzerindeki etkileri değerlendirildi. Bu çalışmadaki değişkenlere ait bir takım tanımlayıcı istatistikler elde edildi. Bu değişkenlerin ameliyat öncesi IGF-1 ve IGFBP-3 hormon düzeyleri ile ameliyat sonrası IGF-1 , IGFBP-3 hormon düzeyleri üzerindeki etkileri bilgisayar ortamında SPSS 13.0 ve Statistica 6.0 istatistik program desteği ile ortaya konulmuştur. İlgili değişkenlerin hormon düzeyleri üzerindeki etkileri “tekrarlamalı ölçümler (repeated measurement)” istatistiği ile yürütüldü. Ayrıca varyans unsurları da tekrarlamalı ölçümler bünyesinde varyans analizi ile (ANOVA) işleme tabi tutulmuştur.

7. BULGULAR

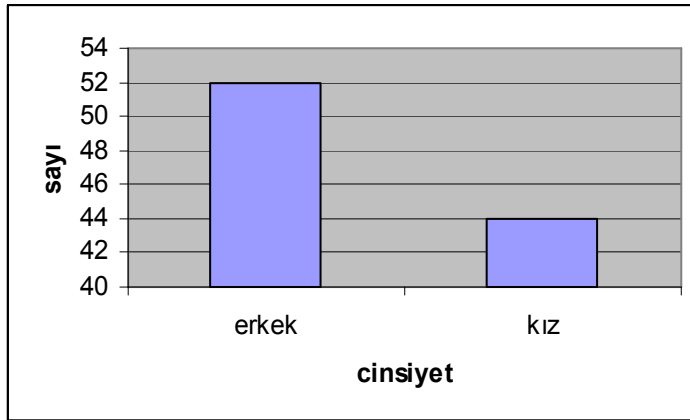
Bireylere ait bir takım tanımlayıcı istatistikler aşağıdaki gibi gösterilebilir:

Tablo 1. Cinsiyet değişkenine ait tanımlayıcı istatistik

			N	N %	Ortalama	SD*	Maks	Min
Cins	erkek	yaş	52	54.17	7.06	2.90	14.00	2.00
	bayan	yaş	44	45.83	8.36	3.40	14.00	3.00
	Toplam	yaş	96	100.00	7.66	3.19	14.00	2.00

* : Serbestlik derecesi

Tablo 1’de görüldüğü üzere, çalışma grubu 52 erkek (%54.17) ve 44 bayandan (%45.83) oluşmaktadır. Erkek hastaların yaş ortalaması 7.06 tespit edilirken, bayan hastaların yaş ortalaması ise 8.36 olarak tespit edilmiştir. Aynı şekilde cinsiyet değişkenine ait tanımlayıcı istatistik bulgularına göre; erkek hastalarda maksimum yaş 14 ve minimum yaş 2 olarak tespit edilmiştir. Bu durum bayanlarda maksimum yaş erkeklerde olduğu gibi 14, minimum yaş ise 3 olarak belirlenmiştir. Cinsiyet dağılımını gösterir grafik aşağıdaki gibidir:



Şekil 2. Cinsiyet dağılımı.

Cinsiyet değişkenine göre hormon düzeylerinin durumu (IGF-1 ve IGFBP-3) aşağıdaki gibi SPSS tarafından ortaya konulmuştur:

Tablo 2. Cinsiyet değişkeni açısından ameliyat öncesi ve sonrası IGF-1 ve IGFBP-3 hormon düzeylerine ait tanımlayıcı istatistikler

CİNSİYET		Zaman					
		preoperasyon		postoperasyon		Toplam	
		Ortalama	SD*	Ortalama	SD	Ortalama	SD
erkek	IGF1	88.91 A	48.53	110.05 B	58.60	99.48	54.59
bayan	IGF1	171.45 C	145.63	218.63 D	150.89	195.04	149.33
Toplam	IGF1	126.74	112.13	159.82	122.91	143.28	118.50
erkek	IGFBP 3	3.06	.88	3.23	1.01	3.14A	.95
bayan	IGFBP 3	3.68	1.37	3.98	1.21	3.83B	1.29
Toplam	IGFBP 3	3.34A	1.17	3.57B	1.16	3.46	1.17

* : Standart sapma

Tablo 2 dikkatle incelendiğinde, cinsiyet değişkeninin çok önemli ölçüde ameliyat öncesi ve sonrası IGF-1 hormon düzeyine etkisinin olduğu görülmektedir. Erkek hastalarda ameliyat öncesi IGF-1 hormon düzeyi ortalama olarak 88.91 iken bu durum ameliyat sonrası ölçümde 110.05'e yükselmiştir. Bayan hastalara ait IGF-1 hormon düzeyi ameliyat öncesi 171.45 olarak tespit edilmişken, ameliyat sonrası ölçümde de 218.63 olarak ortaya çıkmaktadır. Bu değerler cinsiyet değişkeninin ameliyat öncesi ve sonrasında (cinsiyet*zaman) cinsiyetin erkek ya da kız olmasına bağlı olarak farklı değişim etkilerine sahip olduklarını göstermektedir. Bu farklılık da çoklu karşılaştırma testlerinden (Post-Hoc) Bonferroni ile ortaya çıkarılmıştır. Aynı zamanda cinsiyet değişkeninin sadece kendi başına olan önem düzeyi ve zaman (preop, postop) yönündeki önem düzeyini gösterir tablo aşağıdaki gibi gösterilebilir (ANOVA):

Tablo 3. Cinsiyet değişkenine göre IGF-1 hormon düzeyinin değişimine ilişkin varyans analiz tablosu (ANOVA)

Varyans kaynakları	Kareler toplamı	Sd*	Kareler ortalaması	F	P değeri
zaman	55630.927	1	55630.927	50.951	.000**
Zaman*cinsiyet	8087.982	1	8087.982	7.408	.008**
Hata	102633.532	94	1091.846		

* : Serbestlik derecesi

** : <0.01

Tablo 3'e bakıldığında, cinsiyet değişkeninde ameliyat öncesi (pre-operasyon) ve ameliyat sonrası (post-operasyon) hormon değerlerinin değişim gösterdiği görülmektedir ($p<0.01$). Ayrıca bu değişimin oldukça kayda değer olduğu tablo 3'ten anlaşılmaktadır. IGF-1 ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası hormon değişiminde zaman*cinsiyet etkileşiminin de (interaction) ANOVA tablosuna göre önem arz ettiği fark edilmektedir ($p<0.01$). Yani burada cinsiyetin erkek ya da kız olması IGF-1 hormon düzeyinin preop ve postop. değişimini önemli düzeyde etkilemektedir. Analiz sonuçlarına göre (Bonferroni çoklu karşılaştırma) kızların erkeklere göre preop ve postop hormon değişimlerinde oldukça farklılık gösterdiği tespit edilmiştir.

Cinsiyet değişkenine göre IGFBP-3 hormon düzeylerinin preop ve postop farklılığında değişimin olduğu varyans analiz tablosu da tablo 4'teki gibi gösterilebilir:

Tablo 4. Cinsiyet değişkenine göre IGFBP-3 hormon düzeyinin değişimine ilişkin varyans analiz tablosu (ANOVA)

Varyans kaynakları	Kareler toplamı	Sd*	Kareler ortalaması	F	P değeri
zaman	2.588	1	2.588	9.335	.003*
Zaman*cinsiyet	.226	1	.226	.813	.369
Hata	26.060	94	.277		

* : Serbestlik derecesi

* : <0.05

Tablo 4, IGFBP-3 hormon düzeylerinin ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası ölçümlerine göre değişim gösterdiğine işaret etmektedir ($p = 0.003$; $p<0.05$). Ama bu hormon değişimlerinde cinsiyetin erkek yada bayan olması önemli bulunmamaktadır ($p = 0.369$; $p>0.05$). Ancak hatırlanacağı üzere bu durum IGF-1 hormon düzeyinde böyle değildi. Yani cinsiyet*zaman etkileşimi çok önem arz etmekteydi.

Araştırmanın amaçlarından bir diğeri de tanı faktörüne göre ameliyat öncesi ve sonrası hormon düzeylerinin (IGF-1 , IGFBP-3) incelenmesidir. İlk etapta tanı değişkeninin IGF-1 hormon düzeyi üzerindeki etkililiği üzerinde durulsun. Tanı faktörünün tek başına hormon düzeyleri üzerindeki değişim etkililiği ve tanının türüne göre ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası IGF-1 hormon düzeylerinin değişim oranları arasındaki

farklılığın tespit edilmesi araştırmanın detaylanması açısından önem arz etmektedir. Öncelikle incelenen hastalara konulan tanıların frekans aşağıdaki gibi gösterilebilir:

Tablo 5. Tanı türüne göre hasta dağılımı

	Tanı isimleri	N
Tanı	1.00 Adenoid vegetasyon	36
	2.00 Kronik tonsilit	16
	3.00 hipertrofik tonsil	44

Hastalarda tespit edilen tanı türünden sonra tanı değişkenine ait tanımlayıcı istatistikler de tablo 6'daki gibi gösterilebilir:

Tablo 6. Tanı değişkenine ait tanımlayıcı istatistikler (IGF-1 ve IGFBP-3 hormon düzeyleri için)

			Zaman					
			Preoperasyon		postoperasyon		Toplam	
			Ortalama	SD*	ortalama	SD	ortalama	SD
Tanı	Adenoid vegetasyon	IGF1	136.39	142.27	161.71	136.43	149.05	138.98
	Kronik tonsilit	IGF1	128.88	108.12	164.59	135.18	146.74	121.77
	hipertrofik tonsil	IGF1	118.06	84.08	156.53	108.77	137.30	98.57
	Toplam	IGF1	126.74 A	112.13	159.82 B	122.91	143.28	118.50
Tanı	Adenoid vegetasyon	IGFBP 3	3.36	1.33	3.48	1.24	3.42	1.28
	Kronik tonsilit	IGFBP 3	3.40	1.17	3.43	1.08	3.41	1.11
	hipertrofik tonsil	IGFBP 3	3.31	1.04	3.70	1.15	3.50	1.11
	Toplam	IGFBP 3	3.34A	1.17	3.57B	1.16	3.46	1.17

* : Standart sapma

Yukarıdaki tablo tanı değişkeninin IGF-1 hormon düzeyini ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası değiştirdiğini ancak tanı türünün (Bonferroni çoklu karşılaştırma) önem arz etmediğini göstermektedir. IGF-1 hormon düzeyinde tanı değişkenine ait varyans analiz tablosu da tablo 7'de gösterilebilir:

Tablo 7. Tanı değişkenine göre preop IGF-1 ve postop IGF-1 varyans analizi

Varyans kaynakları	Kareler toplamı	Sd	Kareler ortalaması	F	P değeri
zaman	43802.123	1	43802.123	37.392	.000**
zaman * tanı	1779.003	2	889.502	.759	.471
Hata	108942.511	93	1171.425		

** : <0.01

Tablo 7. tanı değişkeninin preop IGF-1 ve postop IGF-1 bağımlı değişkenleri üzerinde oldukça önemli olduğunu tespit etmektedir ($p < 0.01$). Ancak tanı türünün preop IGF-1 ve postop IGF-1 hormon düzeyleri üzerinde farklı değişimlere yol açmadığı istatistiki olarak anlaşılmıştır ($p > 0.05$).

Tanı değişkeninin preop IGFBP-3 ve postop IGFBP-3 hormon düzeyleri üzerindeki etki miktarı da aşağıdaki varyans analizi tablosu ile açıklanabilir:

Tablo 8. Tanı değişkenine göre preop IGFBP-3 ve postop IGFBP-3 varyans analizi

Varyans kaynakları	Kareler toplamı	Sd	Kareler ortalaması	F	P değeri
Zaman	1.298	1	1.298	4.787	.031*
zaman * tanı	1.062	2	.531	1.957	.147
Hata	25.224	93	.271		

* : <0.05

Tablo 8. tanı değişkeninin preop IGFBP-3 ve postop IGFBP-3 üzerinde etkili olduğunu gösterirken ($p < 0.05$), tanının türüne göre ilgili hormon düzeyleri arasındaki değişim miktarının farklı olmadığını göstermektedir ($p > 0.05$).

Tablo 9. Adenoid miktarı (adenoid vegetasyon tanısına göre) frekans dağılımı

	Adenoid miktarı	N
Adenoid miktarı	1.00	Az 3
	2.00	Orta 16
	3.00	Çok 17

Adenoid miktarının genel anlamda hormon düzeyleri üzerindeki etkisi de tablo 10'daki gibi ele alınabilir:

Tablo 10. Adenoid vegetasyon miktarı değişkenine ait tanımlayıcı istatistikler (IGF-1 ve IGFBP-3 hormon düzeyleri için)

			ZAMAN					
			Preoperation		postoperation		Toplam	
			M	SD	M	SD	M	SD
adenoidmiktarı	az	IGF1	215.97	232.38	354.50	292.04	271.38	232.55
	orta	IGF1	129.78	147.53	151.44	130.44	140.61	137.42
	çok	IGF1	128.58	125.80	153.68	119.01	141.13	121.25
	Toplam	IGF1	136.39 A	142.27	164.13 B	137.63	150.07	139.70
adenoidmiktarı	az	IGFBP3	3.86	1.10	4.30	1.02	4.04	.96
	orta	IGFBP3	3.31	1.38	3.43	1.33	3.37	1.33
	çok	IGFBP3	3.31	1.37	3.41	1.24	3.36	1.29
	Toplam	IGFBP3	3.36	1.33	3.47	1.26	3.42	1.29

Yukarıdaki tablo adenoid miktarı değişkeninin IGF-1 hormon düzeyini ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası değiştirdiğini ancak adenoid miktarı türlerinin (az, orta, çok) Bonferroni çoklu karşılaştırma testine göre önem arz etmediğini göstermektedir. Adenoid miktarı değişkeninin IGFBP-3 hormon düzeyi üzerinde ise ameliyat öncesi ve sonrası etkili olmadığı görülmüştür. IGF-1 hormon düzeyinde adenoid miktarı değişkenine ait varyans analiz tablosu da tablo 11'de gösterilebilir:

Tablo 11. Adenoid miktarı (Adenoid vegetasyon tanısı) değişkenine göre preop IGF-1 ve postop IGF-1 varyans analizi

Varyans	Kareler		Kareler		
kaynakları	toplamı	Sd	ortalaması	F	P değeri
zaman	7227.407	1	7227.407	5.324	.028*
zaman*adenoid miktarı	617.415	2	308.707	.227	.798
Hata	43443.277	32	1357.602		

Adenoid miktarı değişkeninin preop IGF-1 ve postop IGF-1 bağımlı değişkenleri üzerinde önemli olduğunu tespit etmektedir ($p < 0.05$). Ancak adenoid miktarının az, orta ya da çok olması preop IGF-1 ve postop IGF-1 hormon düzeyleri üzerinde farklı değişimlere yol açmadığı istatistiki olarak anlaşılmıştır ($p > 0.05$).

Adenoid vegetasyon miktarı değişkeninin preop IGFBP-3 ve postop IGFBP-3 hormon düzeyleri üzerindeki etki miktarı da aşağıdaki varyans analizi tablosu ile açıklanabilir:

Tablo 12. Adenoid miktarına (adenoid vegetasyon) göre preop IGFBP-3 ve postop IGFBP-3 varyans analizi

Varyans kaynakları	Kareler toplamı	Sd	Kareler ortalaması	F	P değeri
Zaman	.070	1	.070	.380	.542
zaman*adenoid miktarı	.003	2	.001	.008	.992
Hata	5.928	32	.185		

Tablo 12, adenoid miktarı değişkeninin preop IGFBP-3 ve postop IGFBP-3 üzerinde etkili olmadığını gösterirken ($p>0.05$), adenoid miktarındaki sınıflamanın (az, orta, çok) ilgili hormon düzeyleri arasındaki değişim miktarında etkili olmadığını göstermektedir ($p>0.05$).

Ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası ilgili hormon düzeyleri arasındaki farklılık operasyon türü açısından da ele alınmıştır. Genel anlamda operasyon türünün preop ve postop hormon düzeyleri üzerindeki etkinliğinin yanı sıra uygulanan operasyon türünün farklılık kaynağı oluşturup oluşturmadığı da bu çalışmada incelenmiştir. Bu doğrultuda operasyon türlerine tabi tutulan hastaların frekans dağılımları elde edilmiştir:

Tablo 13. Operasyon türü frekans dağılımı

	Operasyon türü	N
Operasyon türü	1.00 adenoidektomi	36
	2.00 tonsillektomi	8
	3.00 Adenotonsillektomi	52

Tablo 13'e göre hastaların çoğunluğuna (52 hasta; %54.16), adenotonsillektomi uygulanmıştır. En az hasta grubu da (8; %8.33) tonsillektomi'ye tabi tutulmuşlardır.

Geriye kalan 36 hastaya da (36; %37.5) adenoidektomi yapılmıştır. Operasyon türüne ait tanımlayıcı istatistik de tablo 14'teki gibi düzenlenmiştir:

Tablo 14. Operasyon türüne ilişkin tanımlayıcı istatistikler (IGF-1 ve IGFBP-3 hormon düzeyleri için)

			Zaman					
			Preoperasyon		postoperasyon		Toplam	
			ortalama	SD*	ortalama	SD	ortalama	SD
Operasyon türü	Adenoidektomi	IGF1	136.39	142.27	161.71	136.43	149.05	138.98
	Tonsillektomi	IGF1	150.85	120.87	204.00	138.08	177.43	128.33
	Adeno tonsillektomi	IGF1	116.35	85.19	151.71	111.25	134.03	100.19
	Toplam	IGF1	126.74 A	112.13	159.82 B	122.91	143.28	118.50
Operasyon türü	Adenoidektomi	IGFBP 3	3.36	1.33	3.48	1.24	3.42	1.28
	Tonsillektomi	IGFBP 3	3.50	1.69	3.78	1.52	3.64	1.56
	Adeno tonsillektomi	IGFBP 3	3.31	.96	3.60	1.07	3.46	1.02
	Toplam	IGFBP 3	3.34A	1.17	3.57B	1.16	3.46	1.17

* : Standart sapma

Çoklu karşılaştırma testlerinden Bonferroni testi operasyon türleri arasında bir farklılığın olmadığını tespit etmiştir ($p>0.05$). Ancak varyans analizi testi ile de, ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası hem IGF-1 hem de IGFBP-3 hormon düzeylerinin farklı çıktığı görülmüştür ($p<0.01$). Sırasıyla IGF-1 ve IGFBP-3 hormon düzeylerinde preop-postop farklılığını gösteren varyans analiz tablosu aşağıdaki gibi SPSS tarafından tespit edilmiştir:

Tablo 15. Operasyon türü değişkenine göre IGF-1 hormon düzeyleri varyans analizi

Varyans kaynakları	Kareler toplamı	Sd	Kareler ortalaması	F	P değeri
zaman	37663.420	1	37663.420	32.465	.000**
zaman*operasyon türü	2831.408	2	1415.704	1.220	.300
Hata	107890.107	93	1160.109		

** : <0.01

Tablo 16. Operasyon türü değişkenine göre IGFBP-3 hormon düzeyleri varyans analizi

Varyans kaynakları	Kareler toplamı	Sd	Kareler ortalaması	F	P değeri
zaman	1.372	1	1.372	4.921	.029*
zaman*operasyon türü	.354	2	.177	.635	.532
Hata	25.931	93	.279		

* : <0.05

Mevcut hastalarda tonsil büyüklüğü de bir değişken olarak hormon düzeyleri üzerinde ele alınmıştı. Tonsil büyüklüğüne ait tanımlayıcı istatistik tablo 17’de gösterildiği gibidir:

Tablo 17. Tonsil büyüklüğü frekans dağılımı (IGF-1 ve IGFBP-3 hormon düzeyleri için)

			Zaman					
			preoperasyon		postoperasyon		Total	
			ortalama	SD	ortalama	SD	ortalama	SD
Tonsil büyüklüğü	.00	IGF1	386.50	129.40	478.00	117.38	432.25	113.86
	1.00	IGF1	117.19	111.67	148.71	135.56	132.95	123.63
	2.00	IGF1	134.91	146.40	151.14	118.96	143.03	132.08
	3.00	IGF1	112.05	79.09	146.70	94.30	129.38	87.93
	4.00	IGF1	121.88	87.13	164.34	116.82	143.11	104.26
	Total	IGF1	126.74A	112.13	159.82B	122.91	143.28	118.50
Tonsil büyüklüğü	.00	IGFBP 3	4.80	.47	5.16	.20	4.98	.36
	1.00	IGFBP 3	3.27	1.20	3.27	.95	3.27	1.07
	2.00	IGFBP 3	3.47	1.28	3.50	1.24	3.49	1.25
	3.00	IGFBP 3	3.05	1.04	3.46	1.13	3.26	1.10
	4.00	IGFBP 3	3.47	1.14	3.84	1.23	3.66	1.19
	Total	IGFBP 3	3.34	1.17	3.57	1.16	3.46	1.17

Tablo 17, preop IGF-1 ile postop IGF-1 hormon düzeyleri arasında genel anlamda fark bulmuşken, preop IGFBP-3 ile postop IGFBP-3 hormon düzeyleri arasında fark tespit edememiştir. Bu durumu gösterir varyans analiz tablosu da aşağıdaki gibi gösterilebilir:

Tablo 18. Tonsil büyüklüğü değişkenine göre varyans analiz tablosu (IGF-1)

Varyans kaynakları	Kareler toplamı	Sd	Kareler ortalaması	F	P değeri
zaman	34811.615	1	34811.615	30.760	.000**
zaman * tonsil büyüklüğü	7735.922	4	1933.980	1.709	.155
Hata	102985.593	91	1131.710		

** : <0.01

Tablo 18’de görüldüğü gibi, tonsil büyüklüğü tek başına IGF-1 hormon düzeyi üzerinde etkili olmaktadır (preop IGF-1 ve postop IGF-1 açısından; $p<0.01$). Ancak farklı tonsil büyüklükleri aynı oranda bir etkiye sahiptirler ($p>0.05$). IGFBP-3 hormon düzeyleri için de varyans analiz tablosu SPSS tarafından aşağıdaki gibi elde edilmiştir:

Tablo 19. Tonsil büyüklüğü değişkenine göre varyans analiz tablosu (IGFBP-3)

Varyans kaynakları	Kareler toplamı	Sd	Kareler ortalaması	F	P değeri
zaman	1.037	1	1.037	3.835	.053
zaman * tonsil büyüklüğü	1.677	4	.419	1.550	.194
Hata	24.608	91	.270		

Tablo 19. tonsil büyüklüğünün preop IGFBP-3 ve postop IGFBP-3 hormon düzeyleri üzerinde bir farklılığının tespit edilemediğini göstermektedir ($p>0.05$). Ancak varyans analiz tablosunda elde edilen p değerinin 0.053 olması aslında farklılığın oluşma eğiliminde olduğu düşüncesini de beraberinde getirmektedir.

Bu çalışmada IGF-1 ve IGFBP-3 hormon düzeyleri arasında hastaların çocukluk dönemlerinde anne sütünün bir etkisinin olup olmayacağı da merak edilmiştir. Bu anlamda ele alınan beslenme değişkenine ait frekans dağılımı aşağıdaki gibi tespit edilmiştir:

Tablo 20. Beslenme değişkenine ait frekans dağılımı

		Beslenme düzeyleri	N
beslenme	1.00	üç aya kadar	13
	2.00	6 aya kadar	25
	3.00	bir yaşa kadar	30
	4.00	bir yaş üstü	28

Tablo 20. inceleme altına alınan hastalar arasında 3 aya kadar anne sütü alan 13 hastanın olduğunu bununla birlikte bir yaşına kadar anne sütü alan 30 hastanın da en yüksek frekansa sahip olduğunu göstermektedir. Diğer değişkenlerde olduğu gibi beslenme değişkenine ait tanımlayıcı istatistikler de tablo 21’de gösterilmiştir:

Tablo 21. Beslenme değişkenine göre tanımlayıcı istatistikler (IGF-1 ve IGFBP-3 hormon düzeyleri için)

			Zaman					
			Pre operasyon		Post operasyon		Total	
			Ortalama	SD	Ortalama	SD	ortalama	SD
beslenme	üç aya kadar	IGF-1	175.49 A	133.05	219.71 B	163.95	197.60	147.76
	6 aya kadar	IGF-1	117.90 B	84.30	160.87 A	120.72	139.38	105.31
	bir yaşa kadar	IGF-1	111.11 B	92.93	156.14 A	112.73	133.62	104.91
	bir yaş üstü	IGF-1	126.51 A	139.91	135.93 A	115.58	131.22	127.24
	Total	IGF-1	126.74	112.13	159.82	122.91	143.28	118.50
beslenme	üç aya kadar	IGFBP-3	4.18	1.22	4.20	1.18	4.19	1.17
	6 aya kadar	IGFBP-3	3.49	1.06	3.71	1.17	3.60	1.11
	bir yaşa kadar	IGFBP-3	3.10	.98	3.52	1.00	3.31	1.01
	bir yaş üstü	IGFBP-3	3.09	1.29	3.22	1.26	3.16	1.27
	Total	IGFBP-3	3.34	1.17	3.57	1.16	3.46	1.17

Tablo 21’de çok ilginç bulgular tespit edilmiştir. IGF-1 hormon düzeyleri üzerinde beslenme çok etkili iken ve beslenme türünün de farklı etkilere sahip olmasına karşın; beslenme değişkeni hiçbir şekilde IGFBP-3 hormon düzeyleri üzerinde bir etki unsuruna

sahip olamamıştır. PreopIGF-1 ve postopIGF-1 hormon düzeyleri arasındaki farklılık ANOVA (varyans analizi) ile tespit edildikten sonra beslenme türü arasındaki farklılık da diğerlerinde olduğu gibi çoklu karşılaştırma testlerinden Bonferroni ile yapılmıştır. Bu durumda Bonferroni beslenme süreleri arasında farklılıklar tespit etmiştir (Bknz. Tablo 21 ; A. B kodlamaları). İnceleme altına alınan örnekleme; 3 aya kadar, 6 aya kadar ve 1 yaşa kadar anne sütü almış hastaların preop-IGF-1 ve postop-IGF-1 düzeylerinde manidar bir artış gözlenmektedir ($p<0.05$). Bu duruma zıt olarak, 1 yaş üstü anne sütünü almış hastaların preop IGF-1 ve postop IGF-1 hormon düzeylerinde kayda değer bir artış gözlenmemiştir ($p>0.05$).

Preop IGF-1 ve postop IGF-1 hormon düzeyleri arasındaki farklılığı tespit etmeye çalışan varyans analiz tablosu aşağıdaki gibi gösterilebilir:

Tablo 22. Beslenme değişkenin beslenme türüne ait varyans analiz tablosu (IGF-1)

Varyans kaynakları	Kareler toplamı	Sd	Kareler ortalaması	F	P değeri
zaman	554.304	1	554.304	239.012	.000
beslenme	20.647	4	5.162	2.226	.032
Hata	211.042	91	2.319		

Tablo 22’de görüldüğü üzere beslenme değişkeninin tek başına preop IGF-1 ve postop IGF-1 hormon düzeyleri üzerine önemli düzeyde etkisi görülmektedir ($p<0.05$). Aynı zamanda beslenme türünün de bu hormon düzeylerine etkisi olduğu görülmektedir ($p<0.05$). Beslenme değişkeninin IGFBP-3 hormon düzeyleri üzerinde bir etkisinin olmadığı yukarıda ifade edilmişti. Bu ifade tarzını doğrular nitelikte ($p>0.05$) varyans analiz tablosu da aşağıdaki gibi gösterilebilir:

Tablo 23. Beslenme değişkeni ne beslenme türüne ait varyans analiz tablosu (IGFBP-3)

Varyans kaynakları	Kareler toplamı	Sd	Kareler ortalaması	F	P değeri
zaman	.202	1	.202	.728	.396
zaman* beslenme	1.024	4	.256	.922	.455
Hata	25.261	91	.278		

Ayrıca bu çalışmada yaş faktörü de dikkate alınmıştır. Hastalar arasındaki yaş farklılığının preop IGF-1 ve postop IGF-1 hormon düzeyleri üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Aynı şekilde IGFBP-3 hormon düzeylerine olan etkisi de diğer değişkenlerde olduğu gibi ele alınmıştır. Yaş değişkenine ait tanımlayıcı istatistik profili de tablo 24’te gösterilmiştir:

Tablo 24. Yaş değişkenine ait tanımlayıcı istatistikler (IGF-1 ve IGFBP-3 hormon düzeyleri için)

	Zaman					
	Preoperasyon		postoperasyon		Toplam	
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	ortalama	SD
IGF-1	126.74	112.13	159.82	122.91	143.28	118.50
IGFBP-3	3.34	1.17	3.57	1.16	3.46	1.17

Yaş değişkeninin ne preop IGF-1 postop IGF-1 hormon düzeyleri üzerinde ne de preop IGFBP-3 postopIGFBP-3 hormon düzeyleri üzerine olan etkilerinin de durumu varyans analizi ile test edilmiştir. Bunlara ilişkin analiz tablo 25 ve tablo 26’da gösterilmektedir:

Tablo 25. Yaş değişkenine ait varyans analiz tablosu (IGF-1)

Varyans kaynakları	Kareler		Kareler		
	toplamı	Sd	ortalaması	F	P değeri
zaman	1234.243	1	1234.243	1.079	.301
zaman * yaş	3238.067	1	3238.067	2.832	.096
Hata	107483.448	94	1143.441		

Tablo 26. Yaş değişkenine ait varyans analiz tablosu (IGFBP-3)

Varyans kaynakları	Kareler		Kareler		
	toplamı	Sd	ortalaması	F	P değeri
Zaman	.642	1	.642	2.302	.133
Zaman * yaş	.046	1	.046	.166	.685
Hata	26.239	94	.279		

Tablo 25 ve tablo 26'daki analiz sonuçları; yaş değişkeninin ne IGF-1 ne de IGFBP-3 hormon düzeyleri üzerinde etkili olmadığını göstermektedir ($p = 0.301$; $p = 0.133$). Ayrıca değişik yaş aralığı da (yaş*zaman) bu hormon düzeyleri üzerinde etkili olmamıştır ($p>0.05$).

Bu çalışmada ameliyat öncesi ve sonrasında boy ve kilo değerleri karşılaştırılarak anlamlı bir fark olup olmadığı araştırıldı. Bununla ilgili analiz sonuçları aşağıda sıralanmıştır:

Tablo 27. Hastaların operasyon öncesi ve sonrası kilo dağılım tablosu

	Ortalama(x)	N	Std sapma	Std hata
PREOPKILO	23.168	96	9.915	1.017
POSTOPKILO	24.978	96	10.488	1.076

Yukarıdaki tabloda 96 bireye ait preop ve postop-kilo dağılımı yer almaktadır. Tablo 27'e göre, çalışma grubundaki bireylerin operasyon öncesi ağırlık ortalamaları 23.168 iken, operasyon sonrası çalışma grubundaki bireylerin ağırlıklarında bir artışın olduğu gözlenmiştir (24.978). "Eşleştirilmiş t (paired t)" testi ile bu artışın istatistiki olarak anlamlı olup olmadığı araştırıldı. Bu analiz sonucu tablo 28'de gösterilmektedir:

Tablo 28. Preop-kilo ve postop-kilo ortalamaları arasındaki farkın düzeyi

Ortalamalar arası farklılık						t	Sd*	p
	Ortalama	Std. sapma	Std. hata	Farklılığın %95 güven aralığı				
				Alt	Üst			
PREOPKILO POSTOPKILO	-1,8105	1.438	,147	-2,103	-1,517	-12,265	94	,000

*: Serbestlik derecesi

Tablo 28 incelendiğinde çalışma grubunun (operasyon geçiren hastalar) preop ve postop-kiloları arasında oldukça yüksek düzeyde bir farklılığın olduğu anlaşılmaktadır ($p<0.01$). Önem seviyesinin (p) 0 (sıfır) çıkması, bu farklılığın çok yüksek olduğunu göstermektedir.

Çalışma grubundaki preop-boy ve postop-boy durumları tıpkı yukarıdaki gibi incelenecek olursa;

Tablo 29. Hastaların operasyon öncesi ve sonrası boy dağılım tablosu

	Ortalama	N	Std. sapma	Std.hata
PREOPBOY	121.347	96	19.233	1.973
POSTOPBOY	123.600	96	19.275	1.977

Kiloda olduğu gibi boyda da operasyon sonrası artış olduğu gözlenmektedir. Bu artışın istatistiki olarak anlamlı olup olmadığı incelenecek olursa;

Tablo 30. Preop-boy ve postop-boy ortalamaları arasındaki farkın düzeyi

	Ortalamalar arası farklılık					t	sd	p
	Ortalama	Std. sapama	Std. hata	Farklılığın %95 güven aralığı				
				Lower	Upper			
PREOPBOY POSTOPBOY	-2,252	1,328	,136	-2,523	-1,982	-16,525	94	,000

Kiloda olduğu gibi, preop-boy ve postop-boy arasındaki farklılık da istatistiki açıdan çok kayda değer bulunmuştur ($p<0.01$).

Çalışma kapsamındaki hastaların yaşlarına uygun, aynı sayıda, ancak herhangi bir hastalığı olmayan kontrol grubu oluşturularak, preop hastaların boy kiloları ile karşılaştırıldı.

Tablo 31. Çalışma (preop) ve kontrol gruplarına ait kilo dağılım tablosu

	KOD	N	Ortalama	Std. sapma	Std.hata
PREOPKILO	Çalışmagrubu	96	23.168	9.915	1.017
	kontrolgrubu	96	26.315	9.897	1.015

Çalışma grubunda yer alan hastaların kontrol grubundaki sağlıklı bireylerden daha az kiloya sahip oldukları tablo 31’den anlaşılmaktadır. Yaklaşık olarak 3 kg’ın üstünde bir ortalama farklılık görülmektedir. Bu farklılığın istatistiki açıdan önemli olup, olmadığı da “bağımsız örneklem t (independent samples t) “ testi ile incelenmiştir. Bu inceleme doğrultusunda farklılığın olup olmadığı tablo 32’de gösterilmiştir.

Tablo 32. Çalışma ve kontrol grupları arasındaki kilo farkının önem seviyesi

	t	Sd*	p	t-test		Farklılığın %95 güven aralığı	
				Ortalama lar arası fark	Farklılığın std hatası	Alt	Üst
Varyansların eşit olduğu varsayılmıştır	-2.190	188	.030	-3.147	1.437	-5.982	-.311

*: Serbestlik derecesi

Tablo 32, çalışma ve kontrol grubu arasında ağırlık açısından önemli bir fark tespit edilmiştir ($p < 0.05$).

Tablo 33. Çalışma ve kontrol grubuna ait boy dağılım tablosu

	N	Ortalama	Std. sapma	Std.hata
Çalışma grubu	96	121.347	19.233	1.973
Kontrol grubu	96	120.989	18.633	1.911

Tablo 33 incelendiğinde boy değişkeni için çalışma ve kontrol grupları arasında çok belirgin bir farklılık tespit edilememiştir. Çünkü, çalışma grubuna ait boy ortalaması 121.347 iken, kontrol grubuna ait ortalama ise 120.989 olarak gözlemlenmektedir. Bu da kayda değer bir farklılığın olmadığını göstermektedir. Kilo da olduğu gibi bağımsız 2 grubun kıyası için “bağımsız örneklem t (independent samples t)” test istatistiği yürütülmüştür. Bu analizin sonucu da tablo 34’te gösterilmektedir.

Tablo 34. Çalışma ve kontrol grupları arasındaki boy farkının önem seviyesi

	T	sd	p	t-test for Equality of Means		Farklılığın %95 güven aralığı	
				Ortalama lar arası fark	Farklılığın std hatası	Alt	Üst
Varyansların eşit olduğu varsayılmıştır	.130	188	.897	.357	2.747	-5.062	5.777

Tablo 34’e göre çalışma ve kontrol grubunun boy ortalamaları arasında hiçbir fark tespit edilememiştir ($p = 0.897$).

8. TARTIŞMA

Adenotonsillektominin çocuklarda büyüme ve gelişme üzerine olumlu etkileri olduğu yönünde gözlemler olmasına karşın literatürde bu ilişkiyi araştıran çalışmalara çok az rastlanmaktadır. Tonsil ve/veya adenoid hipertrofisinin çocuklarda Obstrüktif Sleep Apne Sendromunun en sık nedeni olduğu çok iyi bilinmektedir (67). Bu hastalığın patofizyolojik mekanizması, her ne kadar tam olarak aydınlatılamamışsa da, sıklıkla çocuklarda gelişmenin duraksamasıyla ilişkili olduğu netlik kazanmış olup, değişik çalışmalarda OSAS nedeniyle yapılan adenotonsillektomi operasyonları sonrasında büyüme ve gelişmede artışlar gözlemlendiği bildirilmiştir (68,69,70).

Postnatal dönemde büyüme ve gelişme ile doğrudan ilişkili olan büyüme hormonu (GH)'nın anabolik ve büyümeyi arttıran etkileri, başlıca karaciğer ve periferik dokulardaki IGF-1 ekspresyonunun stimülasyonu aracılığıyla oluşmaktadır (71,72). GH'nın diüral salınımı nedeniyle günün her saatinde kandaki seviyesi aynı olmayıp, değişik zaman dilimlerinde kan seviyeleri farklılık gösterir. Ayrıca GH salınımının uyku ve uyanıklık siklusu ile de yakın bir ilişkisi vardır. Bu nedenle günün herhangi bir saatinde alınan kan örneklerinde yapılacak GH ölçümleri gerçek GH değerlerini göstermeyecektir. Halbuki GH'nun dolaylı göstergeleri olan, IGF -1 ve IGFBP-3'ün kan seviyesi günün her saatinde aynı düzeydedir (1,2). Bu yüzden GH eksikliğinde tarama testi olarak GH'nun ortalama günlük değerini gösteren (73,74) serum IGF-1 ölçümü kullanılmaktadır. Ayrıca IGFBP-3'ün de günlük ortalama GH düzeyleri arasında benzer bir ilişki olduğu bildirilmiştir (1). Bununla birlikte sonuçlar değerlendirilirken yaş, puberte ve beslenme durumunun da göz önüne alınması gerektiği öne sürülmüştür (75).

IGFBP-3 'ün hücreler üzerinde bazı etkileri bulunabilse de esas rolü IGF-1'in yarılanma ömrünü uzatmaktır (76). IGFBP-3'ün teşhisteki en önemli avantajı IGF-1'e göre daha uzun bir periyod boyunca GH salınımının güvenilir bir biçimde ölçülmesine izin vermesidir (77). IGFBP-3 ve IGF-1 düzeyleri doğal olarak yaşa bağımlıdır, ancak IGFBP-3 düzeyleri IGF-1 düzeylerinden daha az yaşa bağımlılık gösterir. Protein enerji malnütrisyonu ve anoreksiya nevroza gibi beslenme eksikliklerinde GH salınımındaki azalmalar nedeniyle IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinde de azalma olduğu bulunmuştur (78,79).

Adenotonsiller hipertrofili çocuklarda hangi mekanizma ile somatotropik hormon salınımının bozulduğu tam olarak bilinmemektedir. Bu konuda bazı teoriler öne

sürülmüştür. Patofizyolojik olarak ileri sürülen teoriler; anoreksiya ve disfaji, nokturnal hipoksemi, nokturnal respiratuvar asidoz, beslenmedeki zorluklar, artmış kalorik harcama ve uyuma sırasında artmış solunum eforu nedeni ile oluşan nokturnal GH salınım bozukluğu şeklindedir. Bütün bu etkenlerin adenotonsiller hipertrofili çocuklarda gelişme geriliğine katkı sağladığı düşünülmektedir (69, 80,81). Bu durum boy gelişmesinden daha çok ağırlık artışında belirgin olarak görülmüştür (82). Bunun yanında adenotonsillektomi sonrası çocuklarda gelişmede belirgin şekilde düzelme olduğu da bildirilmiştir (70). Gelişmedeki bu düzelmenin bir nedeninin de GH salınımındaki artış olduğu öne sürülmektedir (83).

Pratikte bu durum fark edildiği halde literatürde çocuklarda yapılan adenotonsillektomi operasyonlarının büyüme ve gelişme üzerine etkisini hormonal düzeyde araştıran, bu amaçla ameliyat öncesi ve sonrası büyüme hormonu göstergeleri olan IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerini araştıran az sayıda çalışma mevcuttur(2,84).

Bar ve ark. (2) OSAS nedeniyle adenotonsillektomi yaptıkları prepubertal 13 çocukta ameliyat sonrası, 3-18 aylık takip döneminde, ağırlık ve IGF-1 düzeyinde anlamlı bir artış bulduklarını, ancak boy ve IGFBP-3 düzeyinde 18 ay sonra yapılan ölçümlerde ameliyat öncesine göre anlamlı bir artış olmadığını bildirdiler. Başka bir çalışmada, obstrüktif adenotonsiller hastalığı olan puberte öncesi 29 çocukta adenotonsillektominin 6 ay sonunda IGF-1 düzeyinde anlamlı bir artışa neden olduğu bildirilmiştir (82). Nieminen ve ark. (85) OSAS nedeniyle takip ettikleri 30 çocuğun Apne hipopne indeksi 2'nin üstünde olan 19 tanesine adenotonsillektomi operasyonu yapmışlar, Apne hipopne indeksi 2'nin altında olan 11 hastayı ise opere etmeden takip etmişler. 6 ay sonunda opere edilen grupta opere edilmeyen gruba göre boya göre ağırlık, BMI, vücut yağ indeksi ve yağsız kitle miktarının arttığını bildirmişlerdir. IGF-1 ve IGFBP-3 seviyeleri de opere edilen grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar OSAS da oluşan büyüme ve gelişme geriliğinin önceki çalışmalarda (69,80,81) öne sürülen patofizyolojik mekanizmaların geçerli olduğunu göstermektedir.

OSAS'lı hastalarda tonsilloadenoidektomi sonrası sirkülasyondaki IGF-1 konsantrasyonundaki anlamlı derecedeki bu artış obstrüksiyonun ortadan kaldırılmasından sonra nokturnal büyüme hormonu salınımının arttığını, normale yakın düzeylere geldiğini göstermektedir (82). Bizim çalışmamızda tonsil ve/veya adenoid hipertrofisi nedeniyle solunum sıkıntısı olan 70 hastanın ameliyat sonrası hem IGF-1 hem de IGFBP-3

düzeylerinde anlamlı bir artış tesbit edildi. Ancak IGF-1 deki artışın daha anlamlı olduğu göze çarpmaktadır. Bu da daha önceki çalışmalarla benzerlik gösteren bir durumdur.

Ersoy ve ark.(83) 3-8 yaşlarında +3 ve +4 hipertrofik tonsili bulunan 28 çocuğu benzer kontrol grubu ile karşılaştırmışlar ve bu çocuklarda boy ve kilonun kontrol grubuna göre daha az olduğunu belirtmişlerdir. Tedavi amacıyla adenotonsillektomi uygulanan bu 28 çocukta, post-op 6. ayda, kilo ve boy açısından kontrol grubuna göre artışlar olduğu bildirilmiştir. Kilo açısından ilk 6 ayda anlamlı artış görülmüşken, boy açısından da 6. ayda artış gözlenmekle birlikte anlamlı artış 12 ay sonunda gözlenmiştir. IGF-1 ve IGFBP 3 düzeylerinin de post-op 6. ayda ameliyat öncesine göre anlamlı derecede arttığı gözlenmiştir.

Yılmaz ve ark.(84) 3veya 4 pozitif tonsil hipertrofisi ve/veya obstrüktif adenoid hipertrofisi olan 4-8 yaş arası 32 çocukta adenotonsillektomi yapmışlar, 3-6 ay sonra yaptıkları değerlendirmede; IGF-1 düzeyinde anlamlı artış olduğunu IGFBP 3 düzeylerinde ise anlamlı bir artış olmadığını bildirmişlerdir. Çocukların boy ve kilo değerlendirmelerinin ise ameliyat sonrası geçen sürenin kısa oluşu nedeniyle yapılmadığı bildirilmiştir.

Bizim çalışmamızda 96 çocuk hastaya değişik nedenlerle adenoidektomi, tonsillektomi ve adenotonsillektomi yapılmıştır. Her üç gruptaki hastalarda post op İGF 1 ve IGFBP 3 düzeylerinde preop değerlere göre anlamlı artışlar görülmüştür. Ayrıca çalışmamızda bugüne kadar yapılmış çalışmalardan farklı olarak yaş aralığı geniş tutulmuştur(2-14 yaş arası). Bunun dışında yalnız adenotonsiller hipertrofili çocuklar değil, sadece adenoid hipertrofisi olanlar ve non obstrüktif rekürren tonsilliti olan çocuklar da çalışmaya dahil edilmiştir. Bunun yanında anne sütü ile beslenme de çalışmamızda değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda obstrüktif semptomları olmayan hastalarda da (örneğin; obstrüktif semptomları olmayıp da seröz otitis media nedeni ile adenoidektomi yapılan ve hipertrofik tonsili olmayıp rekürren ataklar nedeni ile tonsillektomi yapılan hastalar) operasyon sonrası IGF-1 ve IGFBP 3 seviyelerinde artış olduğu ve bu artışın anlamlı olduğu saptandı (IGF-1 için $p=0.000$, $p<0.01$; IGFBP-3 için $p=0.029$, $p<0.05$). Bu bulgular göstermektedir ki; adenotonsillektomi sonrası boy ve kilo artışının nedeni, önceki çalışmalarda öne sürüldüğü gibi, sadece obstrüksiyon nedeniyle düzensiz salınan GH aksının düzelmesi ile açıklanamaz.

Literatürde tonsil büyüklüğünün büyüme hormonu düzeyleri üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmaya rastlamadık. Çalışmamızda hastaları tonsil hipertrofisi açısından 1+, 2+, 3+ ve 4+ olmak üzere 4 grupta inceledik. Tüm gruplarda ameliyat sonrası hormon seviyesinde ameliyat öncesine göre, 3- 6 aylık süreçte, anlamlı artış gözlemlendi. Ancak tonsil büyüklüğünün bu artışta istatistiki açıdan bir önemi olmadığı saptandı. Buna benzer şekilde adenoidektomi yapılan hastalarda ameliyat sonrası gözlenen IGF- 1 ve IGFBP-3 düzeylerindeki artışta adenoid miktarının farklılık oluşturmadığı gözlemlendi. Bu sonuçlar adenotonsillektomi sonrası GH düzeylerindeki artışı açıklayan fizyopatolojiyi tekrar gözden geçirmemiz gerektiğini vurgulayan bir durumdur.

Çalışmada tanı türüne göre hastalar hipertrofik tonsil, kronik tonsillit ve adenoid vejetasyon olmak üzere 3 grup altında incelendi. Hormon düzeyleri hepsinde ameliyat sonrası artış gösterdi ve her üç grupta da artışlar ameliyat öncesine göre anlamlı idi (IGF-1 için $p=0.000$, $p<0.01$; IGFBP-3 için $p=0.031$, $p<0.05$). Ancak hormon düzeyleri arasındaki değişimin, tanı türüne göre farklı olmadığı görüldü (IGF-1 için $p=0.471$, $p>0.05$; IGFBP-3 için $p=0.147$, $p>0.05$).

İncelememizde dikkat çeken durumlardan biri de cinsiyet değişkeninin çok önemli ölçüde ameliyat öncesi ve sonrası hormon düzeylerine etkisinin olduğudur. Analiz sonuçlarına göre kızların erkeklere göre ameliyat öncesi ve sonrası IGF-1 değişimlerinde oldukça farklılık gösterdiği saptanmıştır. Ancak bu durum IGFBP-3 için söz konusu değildir. Yani IGFBP-3 değişimlerinde cinsiyetin önemi bulunmamaktadır. Ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası hormonal değişimlerde yaş değişkeninin etkili olmadığı görülmüştür.

Çalışmamızda adenoidektomi, adenotonsillektomi veya tonsillektomi sonrasında büyüme ve gelişme açısından beslenmenin rolü araştırılmıştır. Özellikle anne sütü ile beslenme sorgulanmıştır. Bir yıl ve daha kısa süre anne sütü alan çocuklarda ameliyat sonrası IGF-1 seviyesinde anlamlı bir artış gözlenirken, bir yıldan daha uzun süre anne sütü alanlarda post op IGF-1 düzeylerinde anlamlı bir yükselme görülmemiştir. Bu durum büyüme ve gelişme açısından anne sütünün önemini bir kez daha vurgular niteliktedir.

Büyüme ve gelişmenin en önemli göstergelerinden olan, boy ve kiloda hemen hemen tüm hastalarda ayameliyattan 3-6 sonra ameliyat öncesine göre artış tespit edilmiştir. İstatistiki olarak ta bu artışların anlamlı olduğu saptanmıştır (kilo için $p=0,000$ $p<0.01$; boy için $p=0,000$ $p<0.01$). Ancak izlem süresi kısa olduğundan bu artışın ameliyata bağlı

olup olmadığını anlamak mümkün olmamıştır. Boy ve kilo artışını değerlendirmek amacıyla çalışma grubunda yer alan hastalar sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha az kiloya sahip oldukları tespit edilmiştir. Her iki grup arasında ortalama 3 kg'ın üstünde bir farklılık görülmekte olup istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Ancak deney ve kontrol grubunun boy ortalamaları arasında bir fark tespit edilememiştir ($p=0.897$).

9. SONUÇ

1. Adenoidektomi, tonsillektomi ve adenotonsillektomi yapılan tüm hasta gruplarında postop IGF-1 ve IGFBP-3 hormonlarının kan seviyelerinde anlamlı derecede artış tespit edilmiştir.

2. Cinsiyetin IGF-1 değişimlerinde oldukça etkili olduğu tespit edilmiştir. Ancak IGFBP-3 düzeyleri üzerine etkili olmadığı saptanmıştır.

3. Ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası IGF-1 ve IGFBP-3 kan düzeylerinin değişiminde yaş değişkeninin etkili olmadığı görülmüştür.

4. Obstrüksiyon şikâyetleri olmadığı halde, ameliyat sonrası IGF-1 ve IGFBP-3 seviyelerinin anlamlı düzeyde yüksek çıkması, önceki çalışmalarda öne sürülen fizyopatolojinin tekrar gözden geçirilmesi gerektiğini telkin etmektedir.

5. Uzun süre anne sütü almış (1 yaş üstü) çocuklarda ameliyat sonrası hormon yüksekliğinin anlamlı çıkmaması, anne sütünün önemini vurgular niteliktedir.

6. IGF-1 neredeyse tüm değişkenler için IGFBP-3'e göre daha anlamlı yükselmiştir.

7. Çalışmaya alınan hastaların preop ve postop boy-kilo değerleri arasında anlamlı fark tespit edilmiştir.

8. Çalışmaya alınan hastaların preop kilo değerleri ile kontrol grubu kilo değerleri arasında anlamlı fark tespit edilmesine karşın, boy değerleri için bir fark saptanmamıştır.

10. KAYNAKLAR

- 1- Blum WF, Albertsson-Wikland K, Rosberg S, Ranke MB. Serum levels of insulin-like growth factor I (IGF-1) and IGF binding protein 3 reflect spontaneous growth hormone secretion. *J Clin Endocrinol Metab*; 76: 1610–1616, 1993.
- 2- Bar A, Tarasiuk A, Segev Y, Philip M, Tal A: The effect of adenotonsillectomy on serum IGF-1 and growth in children with obstructive sleep apnea syndrome. *J Pediatr*; 135: 76–80, 1999.
- 3- Özşahinoğlu C, Soylu L, Seçinti E. *Pratik Pediatrik Otolaringoloji*. Adana: Çukurova Üniversitesi Basımevi, 1993.
- 4- 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*, 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2129–2147, 1991.
- 5- Brodsky L. Tonsillitis, tonsillectomy, and adenoidectomy. In: Bailey BJ, Calhoun KH. Eds. *Head and Neck Surgery-Otolaryngology Vol 1*, 2nd Ed., New York: Lippincott-Raven Press; 1221-1235, 1998.
- 6- Gates CA. Adenoidectomy for otitis media with effusion. *Ann Otol Rhinol Laryngol (Suppl 16)*; 5(2): 54–58, 1994.
- 7- Gerwat J. The structure and function of the nasopharyngeal lymphoid tissue with special reference to the etiology of secretory otitis. *J Laryngol Otol*; 89: 169- 174, 1975.
- 8- Casselbrant ML. What is wrong in chronic adenoiditis/ tonsillitis anatomical considerations. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*; 49 (suppl 1): 133- 135, 1999.
- 9- Bernstein JM, Rich GA, Odziemiec C, Ballou M. Are thymus-derived lymphocytes (T cells) defective in the nasopharyngeal and palatine tonsils of children? *Otolaryngol Head Neck Surg*; 109: 693 – 700, 1993.
- 10- Brandtzaeg P. Immune function of human nasal mucosa and tonsils in health and disease. In: Bienstock J Eds: *Immunology of Lung and Upper Respiratory Tract*, New York: McGraw-Hill; 28 – 95, 1984.
- 11- 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)*; 454: 153- 162, 1988.

- 12- Bernstein JM. Immunologic reactivity in the middle ear in otitis media with effusion. *Otolaryngol Clin North America Review*; 24(4): 845- 58,1991.
- 13- Richardson MA. Sore throat, tonsillitis, and adenoiditis. *Medical Clinics of North America*; 83(1): 75-84, 1999.
- 14- Dere F. *A natomi Atlası ve Ders Kitabı*. 5. Baskı, Adana: Nobel Kilabevi; 735 – 736, 1999.
- 15- Hibbert J. Tonsils and adenoids. In: Kerr AG, Evans JNG Eds. *Scott- Brown's Otolaryngology: Pediatric Otolaryngology*. 5th ed. london, Bulterworths; 368- 383, 1987.
- 16- McClay JE. Resistant bacteria in the adenoids. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*; 126: 625- 629, 2000.
- 17- Kaya S. Tonsil. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; sf.: 186–190, 2005.
- 18- Deutsch ES. Tonsillectomy and adenoidectomy. *Pediatric Clinics of North America*;43 (6): 1319- 1338, 1996.
- 19- Kaya S. Tonsil. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; sf:15-18, 2005.
- 20- Ömür M, Dadaş B: Farinks Anatomisi. Klinik Baş Boyun Anatomisi Ulusal Tıp Kitabevi. Cilt 1, S:75–83,1996.
- 21- Alan D, Kornblut A: Non neoplastic diseases of the tonsils and adenoids. In, Paparella M, Shumrick D. A, Gluckman J. L, Meyerhof WL. *Otorhinolaryngology*. W. B. Saunders Company; Vol. 3; pp. 2129–2147, 1991.
- 22- Bilgehan H: A grubu streptokokların oluşturdıkları lokalize enfeksiyonlar. *Klinik Mikrobioloji*. Barış Yayınları; S:219–222, 1990.
- 23- Bilgehan H: Boğaz, Nazofarenks ve Burun Enfeksiyonlarının Mikrobiolojik İncelemesi. *Klinik Mikrobiolojik Tanı*. Barış Yayınları;2.baskı. S:329–335, 1995.
- 24- Felek S: Üst Solunum Yolları enfeksiyonları. *Sistemik Enfeksiyon Hastalıkları*. Nobel Tıp Kitabevleri; S: 81–83, 1997.
- 25- Kaya S. Tonsil. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; sf:38–48,2005.
- 26- Richtsmeier WJ, Shikhari AM. The physiology and immunology of the pharyngeal lymphoid tissue. in *Otolaryngology Clinics Nort Am*. 1987.
- 27- Ogra PL. Effect of tonsillectomy and adenoidectomy on nasopharyngeal antibody response to polio virus *New England J:Med*; 284–59, 1971.
- 28- Gray LP The T's and A' s problem assesment and reassesment. *J.Laryngol*.

- Otol; 91:11, 1977.
- 29- Gorney AJ et al. indication for tonsilectomy New Engl. Med; 298:1318, 1978.
 - 30- Mac Gillivray MH. Disorders of growth and development. In: P. Felig, LA. Frohman (eds). Endocrinology and Metabolism. (4th ed.). New York, London. Mc Grow-Hill inc; 1265- 1314, 2002.
 - 31- Styne DM. Fetal growth. Clin Perinatol;25: 917–938, 1998.
 - 32- Mark M. Rijli FM, Chambon P. Homeobox genes in embriyogenesis and pathogenesis. Pediatr Res; 42:421–429,1997.
 - 33- Garn SM, Pesich SD. Relationship between various maternal body mass measures and size of the newborn. Am J Clin Nutr; 36: 664–669, 1982.
 - 34- Liebhaber SA, Urbanek M. Ray J, et al. Characterization and histologic localization of human growth hormone-variant gene expression in the placenta. J Clin invest; 83: 1985–1989, 1989.
 - 35- Gluckman PD. The endocrine regulation of fetal growth in late gestation: The role of insülin-like growth factors. J Clin Endocrinol Metab;80:1047–1050, 1994.
 - 36- Lassarre C, Hardouin S, Daffos F, et al. Serum insulin like growth factors and insülin-like growth factor binding proteins in human fetus. Relationships with growth in normal subjects and in subjects with inrauterine growth retardation. Pediatr Res; 29:219, 1991.
 - 37- Pinchas C, Fielder PJ, Yukihuro H, Frich H, et al. Clinical aspeets of insulin-like growth factor binding proteins. Acta Endocrinol (Copenh); 124:72, 1991.
 - 38- D' Ercole AJ. Insulin-like growth factors and their receptors in growth. Endocrinol Metab Clin North Am; 25:573, 1996.
 - 39- Sotos JF. Overgrowth. Section IV. Genetic disorders associateal with over growth. Clin Pediatr;36:39–49, 1997.
 - 40- Kosho T, Muroya K, Negai T, et al. Skeletal features and growth patterns in 14 patients with haploinsufficiency of SHOX: Implications for the development of Turner syndrom. J Clin Endoerinol Metab; 84:4613–4621, 1999.
 - 41- Strabl JS, Thomas MJ. Humon growth hormone. Pharmacol Rev; 46: 1-34, 1994.
 - 42- Smith DW. Shifting linear growth during infancy: illustration of genetic factors in growth from fetal life through infancs. J. Pediatr;89:225–230, 1976.
 - 43- Matkovic V. Skeletal development and bone turnover revisited (editorial). j Clin

Endocrinol Metab;81:2013–2016, 1996.

44- Kelch RP, Lindholm UB. Juffe RB. Testosterone metabolism in target tissues: II. Human fetal and adult reproductive tissues, perineal skin and skeletal muscle. J Clin Endocrinol Metab; 32:449, 1971.

45- Neyzi O. Bundak R. Molzan J. et al. Estimation of annual height velocity based on short-versus long term measurements. Acta Pediatr; 82 : 239-244, 1993.

46- Marshall WA, Tanner JM. Puberty. In: F -Falkner. JM Tanner (Eds). Human Growth. (2nd ed.) Vol 2. New York. London: Plenum Pres; 171 -203, 1986.

47- Gaylinn BD, Nass R. Toogood AA and Thorner MO. Growth hormone releasing hormone and growth hormone secretagogues: Basic physiology and clinical implications In: DeGroot LJ and Jameson JL (eds). Endocrinology (4th ed) vol 1 Philadelphia: W.B. Saunders Co; 405–426, 2001.

48- Cohen, P. and Rosenfeld RG. Growth regulation In: Griffin JE and Ojeda SR (eds) Textbook of Endocrine Physiology (4th ed) Oxford: Oxford University Pres; 286–302, 2000.

49- Clayton P.E. Investigation of the poorly growing child. In: Wass JAH and Shalet SM (eds) Endocrinology and Diabetes Oxford: Oxford University Pres; 1001–1008, 2002.

50- MacGillivray MH. Disorders of growth and development In: Felig P and Frohman LA (eds). Endocrinology & Metabolism (4th ed). New York: McGrawHill, Inc; 1265–1316, 2001.

51- Mendelson CR. Mechanisms of hormone action In: Kelnar CJH. Savage MO, Stirling HF and Saenger P (eds). Growth Disorders, London: Chapman Hall Medical; 51–88, 1998.

52- Reiter EO and Rosenfeld RG. Normal and aberrant growth In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, and Larsen PR (eds). Williams Textbook of Endocrinology (9th ed). Philadelphia: W.B. Saunders Co; 1427–1505, 1998.

53- Ghrelin: endocrine and non-endocrine actions. J Pediatr Endocrinol Metab; 5 (Suppl.15): 1219–1227, 2002.

54- Ghio E, Arvat E, Giordano, et al. Biologic activities of growth hormone secretagogues in humans. Endocrine; 44: 87–93, 2001.

55- Nagaya N, Kojima M, Vematsu M, et al. Hemodynamic and hormonal effects of human ghrelin in healthy volunteers. Am J Physiol; 280: R 1483–1487, 2001.

56- Broglio, F, Goltera C, Arvat E and Chio E: Endocrine and non-endocrine actions of

ghrelin, *Horm Res*; 109–117, 2003.

57- Clemmons DR. Insuline-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; 439-460, 2001.

58- Cohen P. and Rosenfeld RG: Growth problems in adolescence In: MacAnarney RE, Kreipe ER, Orr DP. And Comerici GD (eds). *Textbook of Adolescent Medicine*. Philadelphia: Saunders, 1992: 495-508.

59- Rosenfeld RG: An endocrinologist's approach to the growth hormone-insülin like growth factor axis. *Acta Pediatr Suppl*; 423:17–19, 1997.

60- Ferry RJ Jr, Cerri RW. and Coken P. Insülin -like growth factors binding proteins: New, fonctions, *Hor Res*; 51: 53- 67, 1999.

61- Postel- Vinay Mc. Growth hormone binding protein: biological significance, *Acta Paediatrica*;85(Suppl 417):98–101,1996.

62- Rajon R, Katz L. Nunn S, Solberg P, Beers T and Cohen P. IGFBP proteases- functional regulators of cell growth. *Prog. Growth Factors Res*; 6: 273–284, 1996.

63-Rosenfeld RG and Cohen P. Disorders of growth hormone /insülin-like growth factor secretion and action In: Sperling MA (ed). *Pediatric Endocrinology* (2nd ed).Philedelphia: Saunders Co; 211–288, 2002.

64-Allen D.B Growth hormone treatment. In Lifshitz F (ed) *Pediatric Endocrinology* (3rd ed) New York: Marcel Dekker Inc; 61–81, 1996.

65-Wit JM Growth hormone terapy. *Best pract Res Clin Endocrinol Metab*; 16:483–504, 2002.

66- L. Brodsky, L. Moore, J.F. Stanievich, A comparison of tonsillar size and oropharyngeal dimensions in children with obstructive adenotonsillar hypertrophy, *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol*; 13: 149–156, 1987.

67- M. Greenfeld, R.Tauman, A. DeRowe, Y. Sivan, Obstructive sleep apnea syndrome due to adenotonsillar hypertrophy in infants. *Int. j. Pediatr. Otolarngol*; 67:1055–1060, 2003.

68- Everett AD, Koch WC, Saulsbury FT: Failure to thrive due to obstructive sleep apnea. *Clin Pediatr*; 26: 90 – 92, 1987.

69- Bate TW, Price DA, Holme CA, McGucken RB: Short stature caused by obstructive apnea during sleep. *Arch Dis Child*; 59: 78 – 80, 1984.

- 70- Nieminen P, Löppönen T, Tolonen U, Lanning P, Knip M, Löppönen H: Growth and biochemical markers of growth in children with snoring and obstructive sleep apnea. *Pediatrics*; 109: e55, 2002.
- 71- C. Ohlsson, B.A. Bengtsson, O.G. Isaksson, T.T. Andreassen, M.C. Sootwag, Growth hormone and bone, *Endocr. Rev*; 19:55–79, 1998.
- 72- W.H. Daughaday, P. Rotwein, IGF–1 and II. Peptide, Messenger ribonucleic acid and gene structures, serum, and tissue concentrations, *Endocr. Rev*; 10:69–91, 1989.
- 73- Barkan AI, Bitens IZ, Kelch RP Plasma-insulin-like growth factor–1/somatamedin C in acromegaly: correlation with degree of growth hormone hypersecretion. *J Clin Endocrinol Metab*; 67: 69–73, 1988.
- 74- Melamed S. Acromegaly, *N Engl J Med*; 322: 966–977, 1990.
- 75- P.D. Lee, D.M. Wilson, L. Rountree, R.L. Hintz, R.G. Rosenfeld, Efficacy of insulin-like growth factor 1 levels in predicting the response to provocative growth hormone testing, *Pediatr. Res*; 27:45–51, 1990.
- 76- R.G. Rosenfeld, V. Hwa, L. Wilson, The insulin-like growth factor binding protein superfamily: new perspectives, *Pediatrics*; 104: 1018–1021, 1999.
- 77- W.F. Blum, K. Albertsson-Wikland, S. Rosberg, M.B. Ranke, Serum levels of insulin-like growth factor 1 (IGF–1) and IGF binding protein 3 reflect spontaneous growth hormone secretion, *J. Clin. Endocrinol. Metab*; 76:1610- 1616, 1993.
- 78- J. Argente, N. Caballo, V. Barrios, Multiple endocrine abnormalities of the growth hormone and insulin-like growth factor axis in patients with anorexia nervosa: effect of short and long term weight reduction, *J. Clin. Endocrinol. Metab*; 82: 2076–2083, 1997.
- 79- A.C. Palacio, F. Perez-Bravo, J.L. Santos, L. Schlesinger, F. Monckeberg, Leptin levels and IGF-binding proteins in malnourished children: effect of weight gain, *Nutrition*; 18: 17–19, 2002.
- 80- Marcus CL, Carroll JL, Koerner CB, Hamer A, Lutz J, Loughlin GM: Determinants of growth in children with the obstructive sleep apnea syndrome. *J Pediatr*; 125: 556 – 562, 1994.

- 81- Bland RM, Bulgarelli S, Ventham JC, Jackson D, Reilly JJ, Paton JY: Total energy expenditure in children with obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Respir J*; 18: 164 – 169, 2001.
- 82- E. Selimoglu, M.A. Selimoglu, Z. Orbak, Does adenotonsillectomy improve growth in children with obstructive adenotonsillar hypertrophy? *J. Int. Med. Res*; 31: 84–87, 2003.
- 83- Ersoy B, Yuceturk A.V., Taneli F, Ürk V, Uyanik B.S., Changes in growth pattern, body composition and biochemical markers of growth after adenotonsillectomy in prepubertal children. *Int. J. Pediatr. Otolaryngol*; 69: 1175–1181, 2005.
- 84- M.D. Yılmaz, A.S. Hoşal, H. Oğuz, N. Yordam, S. Kaya, The *effects of* tonsillectomy on serum IGF–1 and IGFBP3 levels in children. *Laryngoscope*; 112: 922–925, 2002.
- 85- Nieminen P, Tolonen U, Lopponen H: Snoring and obstructive sleep apnea in children: a 6- month follow-up study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 200; 126: 481–486.

11. ÖZGEÇMİŞ

1976 yılında Diyarbakır Bismil ilçesine bağlı Şahintepe köyünde doğdum. İlkokulu köyde okudum. Orta ve lise eğitimimi Batman'da tamamladım. 1993 yılında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesine başladım. 2000 yılında mezun oldum. 2000-2002 yılları arasında Van'da pratisyen hekim olarak görev yaptım.

2002 yılının Ağustos ayında Yüzüncü Yıl Tıp Fakültesi KBB anabilim dalında asistan olarak göreve başladım. Halen bu görevime devam etmekteyim. Evli ve bir çocuk babasıyım.